ISSN: 1405-9622

Revista del Hospital Juárez de México

Vol. 90 Enero-Marzo 2023 Núm. 1

Órgano Oficial de Difusión Científica de la Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C.

www.revistahospitaljuarez.com

Artículos originales

Encefalitis autoinmune: experiencia en el servicio de pediatría del Hospital Español de México 1

C. Carreto-Espinosa, S. Enciso-Peláez, J. Iglesias-Leboreiro, I. Bernárdez-Zapata, H. Silva-Ramírez, L. Escobedo-Berumen, D. Garay-Carmona, J. Reyes-Hernández y J.A. Ponce-Castell

Presencia de complicaciones pulmonares postoperatorias con uso de ventilación pulmonar protectora vs. no protectora 8

N.V. Alva-Arroyo, J.M. Athie-García, J.C. Gasca-Aldama, A. López-Bascopé, S. Girón-Martínez y J.A. Márquez-Gutiérrez

Eficacia y seguridad de una combinación de clonixinato de lisina y ketorolaco en el tratamiento del dolor postoperatorio en cesárea 14

C.D. Ramírez-Palacios, M. Pérez-Gómez y G.L. Barbieri-Sarubbi

Transferencia de anticuerpos IgG SARS-CoV-2 anti-S (spike) en recién nacidos de madres vacunadas contra COVID-19 durante el tercer trimestre de embarazo 20

J. Reyes-Hernández, M.C. Casillas-Casillas, J. Zárate-Canul, J.L. Rámirez-Haua, J. Iglesias-Leboreiro, I. Bernárdez-Zapata y M.E. Rendón-Macías

Artículo especial

Neurofibroma plexiforme gigante aislado en región lumbosacra: reporte de caso 26

A. Rios-Acosta, B.E. Vázquez-López, J.S. Gutiérrez-Campos y L.H. Padrón-Rivera

Artículos de revisión

Neumomediastino hipertensivo, ¿simulador de tamponade cardiaco? Reporte de caso y revisión de literatura 34

M. Hidalgo-Álvarez y M.R. Flores-Soto

Sedación inhalada en la unidad de cuidados intensivos 40

J. Higuera-Lucas

Abscesos epidurales espinales múltiples: reporte de caso y revisión de la literatura 45

D.P. Duarte-Mora, L.M. Jiménez-Rozo, and E. Muñóz-Rodríguez

ISSN: 1405-9622

Revista del Hospital Juárez de México

Vol. 90 Enero-Marzo 2023 Núm. 1

Órgano Oficial de Difusión Científica de la Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C.

www.revistahospitaljuarez.com

DIRECTOR / *DIRECTOR*

DR. AGUSTÍN RODRÍGUEZ BLAS
Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

EDITOR JEFE / *EDITOR IN CHIEF*

DR. ÉRIK EFRAÍN SOSA DURÁN
Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

EDITORES ASOCIADOS / *ASSOCIATE EDITORS*

DRA. ELIZABETH PÉREZ CRUZ
Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. LUIS ANTONIO GORORDO DELSOL
Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DRA. MARÍA DEL CONSUELO FIGUREOA GARCÍA
Universidad Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, (México)

DRA. MÓNICA ALETHIA CUREÑO DÍAZ
Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. LUIS EDUARDO LÓPEZ ARREOLA
Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

COMITÉ EDITORIAL INTERNO / *INTERNAL EDITORIAL COUNCIL*

DRA. SONIA CHÁVEZ OCAÑA
Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. VIRGILIO LIMA GÓMEZ
Oftalmología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DRA. MIRIAM PUEBLA MIRANDA
Dermatología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DRA. MARÍA ISABEL ROJO GUTIÉRREZ
Alergología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO
Reumatología , Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. JORGE CRUZ RICO
Hematología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. AGUSTÍN RODRÍGUEZ BLAS
Radiología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DRA. GABRIELA IBAÑEZ CERVANTES
Inmunología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. OMAR HERNÁNDEZ LEÓN
Urología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DRA. NURIA PÉREZ Y LÓPEZ
Gastroenterología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DRA. IRMA CRUZ MENDOZA
Cirugía General, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DRA. SCEHREZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA
Gastroenterología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. JAIME MELLADO ABREGO
Alergología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. VICTOR MANUEL FLORES MÉNDEZ
Ginecología y obstetricia, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. RAMÓN ESPINOZA HERNÁNDEZ
Trasplantes, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. VICTOR MANUEL PINTO ANGULO
Cirugía General, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. ALBERTO DE MONTECINOS SAMPEDRO
Neurocirugía, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. XICOTENCATL JIMÉNEZ VILLANUEVA
Oncología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DRA. KATY ALEJANDRA SÁNCHEZ POZOS
Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. VÍCTOR MANUEL VARGAS HERNÁNDEZ
Ginecología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. JOSÉ BONILLA DELGADO
Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. JUAN MANUEL CRUZ REYES
Cirugía General, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DRA. PATRICIA HERNÁNDEZ SOLÍS
Clínica del dolor, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. ENOC MARIANO CORTÉS MALAGÓN
Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DRA. MADELEINE EDITH VÉLEZ CRUZ
Cirugía Maxilo facial, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA
Pediatría, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. MARTIN ANTONIO MANRRIQUE
Endoscopia gastrointestinal, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. DAVID GERARDO MIRANDA GÓMEZ
Traumatología y Ortopedia, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. JUAN MANUEL BELLO LÓPEZ
Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

DR. MIGUEL ÁNGEL CHÁVEZ GARCÍA
Endoscopia gastrointestinal, Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

CONSEJO EDITORIAL NACIONAL / *NATIONAL EDITORIAL COUNCIL*

DR. OCTAVIO DANIEL REYES HERNÁNDEZ
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza – Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México (México)

DR. MARIEL ANTONIO CAZÁREZ ANGUILAS
Cirugía General, Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa (México)

DR. LUIS CARLOS CHAN NÚÑEZ
Cirugía Hepatopancreato biliar, Hospital Médica Sur, Ciudad de México (México)

DRA. CECILIA JULIETA GONZÁLEZ
Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México (México)

DR. EDGAR TORRES LÓPEZ
Cirugía laparoscópica, Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México (México)

DR. DAVID RICARDO OROZCO SOLÍS
Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México (México)

DR. MANUEL GONZÁLEZ DEL CARMEN
Facultad de Medicina - Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz (México)

DR. MARCO ANTONIO RAMÍREZ ORTIZ
Hospital Infantil de México, Ciudad de México (México)

DR. ISMAEL PASCASIO DÍAZ
Hospital Vossan, Campeche (México)

DR. GERARDO LEYVA GÓMEZ
Facultad de Química – Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México (México)

DR. JOSÉ MORENO RODRÍGUEZ

DRA. GUADALUPE ESPINOZA ZÚÑIGA
Hospital Infantil Privado, Ciudad de México (México)

DR. JOSÉ LUIS LIMÓN AGUILAR
Hospital Ángeles – Clínica Londres, Ciudad de México (México)

DR. MOISÉS FRANCO VALENCIA
Área de Investigación – Hospital General de Xoco, Ciudad de México (México)

DR. MARIO ADÁN MORENO EUTIMIO

DR. FRANCISCO CORONA CRUZ
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México (México)

DR. CARLOS ANDRES COLUNGA TINAJERO
Cirujano Pediatra, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco (México)

DR. FERNANDO ACOSTA FÉLIX
Hospital Mexicali, Mexicali (México)

DRA. LETICIA QUINTANILLA MARTÍNEZ
Universidad Tübingen, Tübingen (Alemania)

DR. GONZALO MONTOYA AYALA
Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México (México)

DR. VICTOR HUGO CARMONA ORNELAS
Ginecología y obstetricia, Hospital General de México, Ciudad de México (México)

DRA. LETICIA ASCENCIO HUERTAS
Tanatología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México (México)

DRA. SANDY MARIEL MUNGUÍA MOGO
Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

ANDREA PAREDES TREJO
Hospital Juárez de México, Ciudad de México (México)

COMITÉ INTERNACIONAL / *INTERNATIONAL COUNCIL*

DR. MIGUEL REYES MUGICA
Hospital Infantil de Pittsburgh, Pittsburgh (Estados Unidos de América)

DR. FABIÁN ALEJANDRO URRESTA BURBANO
Hospital Metropolitano, Quito (Ecuador)

DRA. CRISTINA RAMÍREZ FUENTES
Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia (España)

DR. RICARDO PEDRINI CRUZ
Hospital nuestra señora de la concepcion, Porto Alegre (Brasil)

DR. SALMAN ABDULAZIZ AHMED SALMAN
King Saud Medical City, Dubai (Emiratos Árabes Unidos)

DR. GUSTAVO ANDREAZZA LAPORTE
Santa Casa, Porto Alegre (Brasil)

DRA. MARÍA EULALIA FERNÁNDEZ MONTOLI
Departamento de Ginecología, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, Barcelona (España)

REVISTA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO es una revista *open access* con licencia *Creative Commons.* Las opiniones, resultados y conclusiones son las de los autores. El editor y la editorial no son responsables de los contenidos publicados en la revista.
© 2023 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

REVISTA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO is an open access journal with a Creative Commons license. Opinions, results and conclusions expressed in the journal are those of the authors. The editor and the publisher are not responsible for the contents published in the journal.
© 2023 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Published by Permanyer. This is an open access publication under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

online Submission Manuscript

Puede enviar su manuscrito en / Please, submit your manuscript in:

https://publisher.rhjm.permanyer.com/main.php

PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com

www.permanyer.com

ISSN: 1405-9622
Ref.: 7523AX221

Reproducciones con fines comerciales:
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, para fines comerciales.

REVISTA DEL
HOSPITAL JUÁREZ
DE MÉXICO

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Encefalitis autoinmune: experiencia en el servicio de pediatría del Hospital Español de México

Autoimmune encephalitis: experience of the Pediatric Service in Hospital Español de México

Carolina Carreto-Espinosa[1], Sandra Enciso-Peláez[2], José Iglesias-Leboreiro[3], Isabel Bernárdez-Zapata[1], Horacio Silva-Ramírez[1], Lucía Escobedo-Berumen[4], Diego Garay-Carmona[1], Jimena Reyes-Hernández[1] y Jonathan A. Ponce-Castell[1]*

[1]*Servicio de Pediatría, Hospital Español de México, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México;* [2]*Servicio de Reumatología pediátrica, StarMédica, Hospital Infantil Privado;* [3]*Servicio de Neonatología, Hospital Español de México;* [4]*Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de México. Ciudad de México, México*

Resumen

Antecedentes. *La encefalitis autoinmune es una patología poco conocida resultado de una inflamación del tejido cerebral.* **Objetivo.** *Describir factores de riesgo, características clínicas, de laboratorio e imagen que orientan a la sospecha diagnóstica de encefalitis autoinmune en pacientes pediátricos.* **Material y métodos.** *Es un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, ambilectivo de pacientes pediátricos ingresados al servicio de pediatría del Hospital Español con diagnóstico de encefalitis autoinmune.* **Resultados.** *Se obtuvo una muestra de 10 pacientes, predominio de sexo masculino, con media de edad 10.9 ± 5.1, iniciando con síntomas neurológicos, con presencia de anticuerpos (el más frecuente anti-MOG), además de alteraciones en estudios de gabinete, dando manejo oportuno y escalando según la evolución clínica de los pacientes, en donde solo cuatro presentaron recaída.* **Conclusión.** *La encefalitis autoinmune es una enfermedad rara y poco conocida. En este contexto es importante conocer la presentación clínica de esta enfermedad, así como el abordaje diagnóstico para poder ofrecer un tratamiento oportuno.*

Palabras clave: *Encefalitis. Autoinmune. Anticuerpo.*

Abstract

Background. *Autoimmune encephalitis is a poorly understood pathology resulting from inflammation of brain tissue.* **Objective.** *To describe the risk factors, clinical, laboratory and imaging characteristics that lead to the diagnostic suspicion of autoimmune encephalitis in pediatric patients.* **Material and methods.** *This is a descriptive, observational, longitudinal, ambilective study of pediatric patients admitted to the pediatric service of the Hospital Español with a diagnosis of autoimmune encephalitis.* **Results.** *A sample of 10 patients was obtained, predominantly male, with a mean age of 10.9 ± 5.1, usually manifesting with a neurological clinical manifestation, with the presence of antibodies, the most frequent anti-MOG in addition to alterations in paraclinical studies. With early treatment according to the clinical evolution of these patients, only 4 presented a relapse.* **Conclusion.** *Autoimmune encephalitis is a rare disease with scarce current information. Therefore, it is very important to know the clinical presentation of this disease, as well as an early diagnostic approach in order to offer early treatment.*

Keywords: *Encephalitis. Autoimmune. Antibody.*

***Correspondencia:**
Carolina Carreto-Espinosa
E-mail: carocarreto@gmail.com

Fecha de recepción: 05-03-2022
Fecha de aceptación: 30-10-2022
DOI: 10.24875/RHJM.22000027

Disponible en internet: 27-03-2023
Rev Hosp Jua Mex. 2023;90(1):1-7
www.revistahospitaljuarez.com

1405-9622/© 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Antecedentes

El término «encefalitis» hace referencia a un conjunto de trastornos inflamatorios del encéfalo de diversas etiologías con manifestaciones clínicas múltiples, que incluyen alteraciones cognitivas, del comportamiento, disminución del nivel de consciencia, déficits focales, crisis epilépticas y demencia. Se clasifica en función del tiempo de evolución como aguda cuando el proceso es menor a seis semanas[1].

Las causas de encefalitis se pueden dividir en aquellas de origen infeccioso (resultado de una infección primaria del sistema nervioso central), postinfeccioso, paraneoplásico y autoinmune (proceso autoinmune desencadenado por una infección, vacuna o neoplasia oculta). En el 50 al 60% de los casos de encefalitis no es posible determinar una etiología exacta[2].

Las encefalitis o encefalopatías autoinmunes son las causadas por factores inmunológicos como anticuerpos (Ac) o bien inmunidad celular contra antígenos presentes en el parénquima cerebral. Según cuál sea el tipo de inmunidad y antígeno en cuestión se pueden subdividir en las producidas por Ac contra los antígenos de superficie celular y las producidas contra antígenos intracitoplasmáticos[2,3].

La prevalencia exacta de las encefalitis autoinmunes es incierta, sin embargo existe un aumento importante del reporte de casos en los últimos 10 años, lo cual se ha asociado al avance en la detección de Ac contra antígenos celulares específicos. Se ha reportado que las encefalitis autoinmunes constituyen hasta el 21 al 41% del total de encefalitis en todas las edades[2]. En la población pediátrica se ha reportado una incidencia de 1.54 casos/millón para encefalitis autoinmune mediada por Ac, siendo la más frecuente la encefalitis anti-receptor de NMDA (*N*-metil d-aspartato)[4]. Se ha reportado una mayor prevalencia de encefalitis autoinmune en el sexo femenino (67 a 76%), con una edad media de 10 a 14 años[4,5].

La mayoría de los pacientes con encefalitis autoinmune presentan un cuadro menor a tres meses de evolución con alteraciones de memoria, síntomas psiquiátricos y estado mental alterado, asociado a movimientos anormales y discinesias orofaciales, sin embargo no tiende a presentarse como un síndrome definido[1]. En el año 2013 el Consorcio Internacional de Encefalitis publicó algoritmos diagnósticos para uniformizar el estudio básico inicial de las encefalitis, sin embargo estos algoritmos representan mayor utilidad para el estudio de las encefalitis de etiología infecciosa, siendo menos útiles para las de etiología autoinmune, las cuales pueden tener un inicio más insidioso, poca fiebre y menor inflamación del líquido cefalorraquídeo, además de una mayor frecuencia de síntomas psiquiátricos, crisis epilépticas e inestabilidad autonómica. Debido a dichas diferencias y a la mayor cantidad de casos, Grays et al. publicaron en 2016 una estandarización del abordaje diagnóstico de la encefalitis autoinmune. Los criterios diagnósticos se describen en el cuadro 1[1].

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de una posible encefalitis autoinmune

1. Inicio subagudo (progresión rápida de menos de 3 meses) con alteración del estado de consciencia, memoria o síntomas psiquiátricos
2. Al menos uno de los siguientes:
   – Nuevos hallazgos focales del SNC
   – Convulsiones no explicadas por un trastorno convulsivo previamente conocido
   – Pleocitosis en LCR (recuento de glóbulos blancos > 5 células/mm^3)
   – Imágenes sugestivas de encefalitis por RM (hiperintensidad en T2 o FLAIR de lóbulo temporal medial, compromiso multifocal de sustancia gris, blanca o ambas compatible con desmielinización o inflamación)
3. Exclusión de otras causas

FLAIR: *fluid-attenuated inversion recovery* (recuperación de la inversión atenuada de fluido); LCR: líquido cefalorraquídeo; RM: resonancia magnética: SNC: sistema nervioso central.
Adaptado de Graus et al., 2016[1].

En pediatría, los Ac más frecuentes son los anti-NMDA y anti-GABA (ácido gamma aminobutírico), con menor frecuencia DPPX (anticuerpo dipeptidi-peptidasa 6), mGlurR5 (anticuerpo contra receptores metabotrópicos para glutamato), neurexina 3a (anticuerpo neurexin-3-beta) y VGCC (anticuerpo dirigidos contra canales de calcio de alto voltaje)[3]. Se recomienda buscar presencia de Ac si es posible, sin embargo un resultado negativo no descarta la posibilidad de un proceso inmunitario[1]. Los Ac anti-NMDA se han asociado a la presencia de neoplasia, particularmente a teratoma ovárico, aunque la asociación con un proceso oncológico es menos frecuente en los pacientes pediátricos respecto a los adultos con encefalitis autoinmune[1].

El diagnóstico diferencial debe incluir lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, infecciones víricas como virus herpes simple (VHS) o virus Epstein Barr (VEB), además de sífilis, *Borrelia burgdorferi*, intoxicaciones y errores innatos del metabolismo, entre otros[6,7].

En la actualidad, ningún ensayo clínico ha evaluado un tratamiento óptimo, aproximadamente el 70-80% de los pacientes responden al tratamiento inmunomodulador; en el 20-30% la respuesta del tratamiento es pobre o nula[8].

Objetivo

Describir las características clínicas, bioquímicas y de imagen de pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune.

Material y métodos

Es un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, ambilectivo donde se revisaron expedientes clínicos de pacientes pediátricos ingresados al servicio de pediatría del Hospital Español a partir de marzo de 2018 hasta febrero de 2021 con diagnóstico de encefalitis autoinmune. Se incluyeron pacientes menores de 18 años, con cuadro clínico y radiológico que correspondiera a encefalitis, presencia de Ac en líquido cefalorraquídeo (LCR), excluyendo a los pacientes con diagnóstico certero de otras causas de encefalitis y los que presentasen el expediente clínico incompleto.

Se utilizó para el análisis estadístico el *software* SPSS versión 22, se realizó estadística descriptiva evaluando frecuencias, y proporciones de las variables cualitativas y se obtuvo media y desviación estándar para las variables cuantitativas con distribución normal. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital Español de México con el número ENS 2020 T032.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 10 pacientes en dos años, con un predominio del sexo masculino del 60% y edad media de 10.9 ± 5.1 años (Tabla 1). Siete pacientes no contaban con antecedentes patológicos de importancia, en los tres casos restantes se reportó antecedente de prematurez, talla baja y tiroiditis de Hashimoto.

El cuadro clínico se caracterizó por síntomas neurológicos, el síntoma más frecuentemente identificado fue la presencia de movimientos anormales en el 60%, los cuales incluyeron tics, corea y distonía, seguido por las alteraciones del estado de ánimo en el 40% (euforia, depresión, abulia). Las crisis convulsivas se presentaron en dos pacientes, en ambos casos documentadas de forma posterior al inicio de los síntomas psiquiátricos. En la tabla 2 se describe la frecuencia de presentación de cada síntoma.

Durante el abordaje diagnóstico se encontró un paciente con leucocitosis y un paciente con trombocitopenia. El 20% presentó elevación de VSG (velocidad de sedimentación globular), resto de los reactantes de fase aguda negativos. No se reportaron alteraciones en electrolitos séricos ni en tiempos de coagulación.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Sexo	
Hombre	6 (60%)
Mujer	4 (40%)
Edad	10.9 años
Antecedente patológico	3 (30%)
Seropositividad a VHS	2 (20%)
Anticuerpos	
Anti-MOG	5 (50%)
Anti-NMDA	1 (10%)
Anti-GABA	2 (20%)
Anti-GAD	1 (10%)
Anti-CV2	1 (10%)
Tratamiento inicial	
Esteroide	9 (90%)
Gammaglobulina	8 (80%)
Plasmaféresis	2 (20%)
Recaída	4 (40%)
Tratamiento en recaída	
Esteroide	4/4 (100%)
Gammaglobulina	2/4 (50%)
Plasmaféresis	3/4 (75%)
Micofenolato	1/4 (25%)
Ciclofosfamida	1/4 (25%)

CV2: sínonimo CRMP5 proteína mediadora de respuesta a colapsina; GABA: ácido gamma aminobutírico; GAD: anti glutamato decarboxilasa; MOG: glicoproteina del oligodendrocito asociado a la mielina; NMDA: N-metil d-aspartato; VHS: virus herpes simple.

Tabla 2. Frecuencia de síntomas

Datos clínicos	Frecuencia (porcentaje)
Movimientos anormales	6 (60%)
Alteraciones del estado de ánimo	4 (40%)
Emisión de sonidos	3 (30%)
Alteración del estado de alerta	3 (30%)
Alucinaciones visuales	2 (20%)
Crisis convulsivas	2 (20%)
Cefalea	2 (20%)
Fotofobia	1 (10%)
Dolor ocular	1 (10%)

Un paciente con antecedente de tiroiditis de Hashimoto presentó alteraciones en el perfil tiroideo.

Se encontró disminución de inmunoglobulina (Ig) A en un 40%, hipergammaglobulinemia por IgG en un 20%, disminución de IgM en un 20% y otro 20% de los pacientes presentó alteración en todas las Ig. Complemento C3 y C4 sin alteraciones. Un caso reportado con bandas oligoclonales en LCR.

Se descartaron enfermedades infecciosas, encontrando solo un paciente con urocultivo positivo con *Escherichia coli* y dos pacientes positivos con VHS. Se reportó negativo el hemocultivo, panel viral y bacteriano respiratorio, virus de influenza, perfil molecular de diarrea, VEB, perfil TORCH, perfil molecular de sepsis, cultivo de LCR. A finales del 2020 un paciente fue positivo a coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) e inició nuevamente con síntomas neurológicos sugestivos de encefalitis autoinmune.

Por asociación de encefalitis autoinmune y cáncer se tomó antígeno Ca-125, antígeno carcinoembrionario y antígeno Ca 27-29, todos reportados negativos.

Dentro del escrutinio de enfermedad autoinmune todos los pacientes fueron negativos a Ac anti-Smith, P-ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos-perífericos), C-ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos), anti-ADN, anticardiolipina IgG-IgM, anti-beta-2 glucoproteína, Ac anti- acuaporina 4, Ac anti-Hu, Ac anti-Yo y Ac anti-VGKC. A todos los pacientes se solicitó Ac antineuronales y Ac específicos de encefalitis en LCR. En siete pacientes se detectaron Ac antineuronales y en ocho pacientes Ac específicos de encefalitis autoinmune: anti-NMDA (un paciente), anti-GAD (un paciente), anti-MOG (cuatro pacientes), anti-MOG + anti-GABA (un paciente), anti-CV2 + anti-GABA (un paciente) (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de positividad o hallazgos anormales en estudios de laboratorio y gabinete

Hallazgos de estudios paraclínicos	Frecuencia (porcentaje)
Anticuerpos séricos	
Ac anti-Smith	0 (0%)
P-ANCA	0 (0%)
C-ANCA	0 (0%)
Anti-ADN	0 (0%)
Anticardiolipina IgG-IgM	0 (0%)
Anti-beta-2 glucoproteína	0 (0%)
Ac anti-acuaporina 4	0 (0%)
Ac anti-Hu	0 (0%)
Ac anti-Yo	0 (0%)
Ac anti -VGKC	0 (0%)
Anticuerpos en LCR	
Anti-NMDA	1 (10%)
Anti-GAD	1 (10%)
Anti-MOG	4 (40%)
Anti-MOG + Anti-GABA	1 (10%)
Anti-CV2 + Anti-GABA	1 (10%)
Marcadores tumorales	
Ca-125	0 (0%)
Antígeno carcinoembrionario	0 (0%)
Antígeno Ca 27-29	0 (0%)
Estudio de imagen	
TC o US abdominal alterado	0 (0%)
RMC	8 (80%)
VEEG	
VEEG alterado	9 (90%)

Ac: anticuerpo; C-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos- ; P-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos-periféricos; CV2: sínonimo CRMP5 proteína mediadora de respuesta a colapsina; GABA: ácido gamma aminobutírico; GAD: anti glutamato decarboxilasa; MOG: glicoproteina del oligodendrocito asociado a la mielina; NMDA: N-metil d-aspartato; RMC: resonancia magnética de cráneo; TC: tomografía computarizada; US: ultrasonido; VEEG: videoelectroencefalograma.

En el 90% de los casos se encontró anormalidad en el estudio por VEEG (Videoelectroencefalograma), con hallazgo de desorganización y lentificación en los ritmos de fondo, presencia de ondas delta en tres pacientes y ondas tetha en seis pacientes, sugiriendo disfunción corticosubcortical en la región frontotemporal izquierda en cinco casos, bifrontal en dos casos y parietotemporal izquierda en dos casos.

En el estudio por resonancia magnética de cráneo (RMC) se evidenciaron datos compatibles con encefalitis en ocho pacientes, los cuales correspondieron e hiperintensidad en región temporal en T2. En un caso la RMC reportó aumento en el calibre del nervio óptico, con diagnóstico de neuritis óptica, dicho caso correspondió a un paciente en quien se documentó Ac anti-MOG.

Durante el abordaje diagnóstico se solicitó tomografía o ultrasonido abdominal, reportado como normal en todos los casos solicitados. Como estudio complementario se solicitó tomografía computarizada por emisión de fotón único cerebral a cinco pacientes, cuatro reportadas con imágenes sugestivas de isquemia en lóbulos temporales, estudio compatible con una probable vasculitis, y de estos a dos pacientes se solicitó tomografía por emisión de positrones, los cuales fueron normales, descartando alteraciones en el metabolismo de la corteza cerebral.

Ante la sospecha de encefalitis autoinmune de nuestros pacientes, se inició tratamiento dentro de las primeras 72 horas. De los 10 pacientes, un paciente se inició con gammaglobulina con respuesta favorable y a nueve pacientes se indicó esteroide (metilprednisolona), de los cuales siete persistieron con sintomatología, agregándose gammaglobulina a su manejo y solo a dos pacientes se escaló a plasmaféresis, presentando mejoría después de un promedio de 5.5 (Tabla 4).

Cuatro pacientes tuvieron recaída de la enfermedad, la cual se documentó en los primeros cuatro meses posteriores al diagnóstico inicial de encefalitis autoinmune, quienes presentaron síntomas similares a los del primer episodio, con predominio de movimientos anormales y crisis epilépticas. Como desencadenante de la recaída solo en un paciente se identificó infección

viral por SARS-CoV-2, en los otros tres casos no se encontró asociación a alguna etiología desencadenante. Se inició tratamiento en un paciente con esteroide y gammaglobulina con respuesta favorable y en tres pacientes se inició con esteroide sin mejoría, indicando plasmaféresis, en un promedio de seis sesiones y de ellos en un caso, al no tener respuesta favorable al tratamiento, fue necesario administrar ciclofosfamida (Tabla 5). Los cuatro pacientes se dieron de alta clínica y hemodinámicamente estables, y continúan en seguimiento estrecho con especialistas.

Tabla 4. Tratamiento inicial

Terapia establecida	Frecuencia (porcentaje)
Esteroide	1 (10%)
Gammaglobulina	1 (10%)
Esteroide + gammaglobulina	6 (60%)
Esteroide + plasmaféresis	1 (10%)
Esteroide + gammaglobulina + plasmaféresis	1 (10%)

Tabla 5. Tratamiento en recaída

Terapia establecida	Frecuencia (porcentaje)
Esteroide + gammaglobulina	1 (10%)
Esteroide + plasmaféresis	1 (10%)
Esteroide + plasmaféresis + ciclofosfamida	1 (10%)
Esteroide + gammaglobulina + micofenolato + plasmaféresis	1 (10%)

Discusión

La encefalitis autoinmune es una enfermedad poco conocida, descrita hace menos de 20 años. Se han encontrado diversos Ac contra el sistema nervioso asociados a esta enfermedad; aun así, en muchos casos no son detectados, siendo actualmente un reto diagnóstico.

En México no se cuentan con datos exactos de esta enfermedad. Un estudio retrospectivo realizado en Hong Kong estima una incidencia de 2.2 casos por millón en un año[9]. A nivel internacional se ha reportado una mayor prevalencia en sexo femenino y edad media de 10.1 años[10]. En nuestro estudio se encontró una edad promedio similar a la previamente reportada, sin embargo, con reporte de una mayor frecuencia de pacientes de sexo masculino (60%), lo cual ha sido descrito previamente en la población mexicana, tanto en adultos como en pacientes pediátricos[11].

La encefalitis autoinmune en los pacientes pediátricos suele cursar con múltiples síntomas. Los datos clínicos suelen incluir síntomas prodrómicos por semanas o meses de duración, que incluyen fiebre, malestar, cefalea, molestias respiratorias o gastrointestinales, seguidas de alteraciones neurológicas, psiquiátricas y disfunción autonómica. Los pacientes más jóvenes suelen presentarse con convulsiones y trastornos de movimiento, lo cual coincide con nuestro estudio[4,12,13]. En el cuadro 2 se enlistan datos clínicos que deben orientar hacia la sospecha de encefalitis autoinmune en la edad pediátrica.

El abordaje diagnóstico de un paciente con sospecha de encefalitis autoinmune debe incluir una historia clínica detallada (cuadro 3), estudios de imagen, electroencefalograma y punción lumbar, con búsqueda intencionada de panel de autoanticuerpos séricos y en LCR. Deben incluirse además estudios paraclínicos en búsqueda de asociación a etiología infecciosa y para descartar procesos neoplásicos[3,4].

En nuestro estudio, el 20% de los casos se asoció a VHS, lo cual es similar a lo descrito tanto a nivel internacional (27%)[14] como lo descrito en otras series de casos en México (35%)[11]. Además, se reportaron Ac contra citomegalovirus en tres pacientes de nuestra serie, lo cual ha sido también reportado en la literatura internacional[12]. Otros agentes infecciosos que se han reportado asociados a la encefalitis autoinmune son varicela zóster, VEB, adenovirus y rickettsia. Otros hallazgos obtenidos en nuestra población fue la presencia de Ac de toxoplasma IgG en dos pacientes.

El Ac más frecuente en edad pediátrica reportado es el Ac contra el receptor de NMDA[8], el cual se ha asociado con presencia de neoplasias, con mayor frecuencia a teratoma de ovario[15]. Sin embargo, la asociación con neoplasias es mayor en los pacientes adultos en comparación a los pacientes pediátricos. En nuestro estudio solo se detectó la presencia de Ac anti-NMDA en un caso, en el cual no se reportó asociación a neoplasia aun después de la búsqueda intencionada mediante marcadores tumorales y estudio de imagen. El Ac más frecuentemente detectado en nuestra serie de casos fue anti-MOG, en el 40%, lo cual contrasta con lo reportado en la literatura mundial, donde se describe la mayor frecuencia de anti-NMDA. Los Ac anti-MOG están dirigidos contra la glucoproteína de la mielina de

Cuadro 2. Datos clínicos sugestivos de encefalitis autoinmune

Inicio abrupto
Inestabilidad autonómica
Delirio que cambia a catatonía y viceversa
Alteración cognitiva
Alteración de la marcha y equilibrio
Recaída después de tratamiento para encefalitis viral
Crisis convulsivas que pueden presentarse como estado epiléptico o epilepsia refractaria
Involucro de varios dominios (p. ej., cognición y sistema extrapiramidal)
Características inflamatorias del LCR en ausencia de infección

LCR: líquido cefalorraquídeo.
Adaptado de Garg et al., 2020[12].

Cuadro 3. Evaluación clínica del paciente pediátrico con síndrome de encefalitis aguda. Datos sugestivos de encefalitis infecciosa

1. Historia clínica
Pródromo: síntomas gripales, diarrea (sugestivo de enterovirus)
Exantema, vesículas, antecedente de varicela
Lugar de residencia: rural/urbano, lugar endémico para malaria cerebral, localidad con epidemia de encefalitis viral
Antecedente de contacto con animales, mordidas o piquetes de insecto
Exposición a drogas o tóxicos
Antecedente de viaje
Antecedente de traumatismo
Historia familiar de crisis convulsiva
Antecedente de episodios recurrentes de encefalopatía
Enfermedades sistémicas
Antecedente familiar de muerte en pacientes pediátricos
Neurodesarrollo
Factores de riesgo para inmunodeficiencia: factores de riesgo para VIH, tratamiento oncológico, tratamiento inmunosupresor
Examen físico:
Palidez: malaria cerebral, sangrado intracraneal
Ictericia: leptospirosis, encefalopatía hepática, malaria cerebral
Exantema: meningococemia, dengue, varicela, encefalitis enteroviral, rickettsiosis
Petequias: meningococemia, dengue, fiebre hemorrágica

Adaptado de Aneja et al., 2019[7].

oligodendrocitos, y se han asociado a desmielinización en pacientes adultos y pacientes pediátricos, en relación con enfermedades que incluyen la encefalomielitis diseminada aguda, neuritis óptica y mielitis transversa.

En dos de los pacientes de nuestro estudio se reportó la presencia Ac antineuronales sin encontrar Ac específicos. En ambos pacientes se estableció el diagnóstico de encefalitis autoinmune con base en la sintomatología neurológica y los hallazgos de los estudios paraclínicos, tomando en cuenta los criterios de Garus et al., los cuales indican que la ausencia de Ac no puede descartar el diagnóstico de encefalitis autoinmune. En ambos casos se documentó mejoría clínica posterior al inicio del manejo para encefalitis autoinmune.

Dentro de los hallazgos de laboratorio, al estudiar las características citoquímicas y citológicas de LCR en nuestros pacientes, no se detectaron alteraciones en los pacientes del presente estudio, lo cual difiere de lo reportado en la literatura en que se ha reportado pleocitosis; se detectaron bandas oligoclonales en el 10% de nuestros casos, mientras otros estudios reportan bandas oligoclonales en el 60%[4].

Respecto al estudio de imagen por resonancia magnética cerebral, el hallazgo más frecuente en nuestro estudio fue hiperintensidad en región temporal. Esto coincide con lo reportado por diversos estudios en que las anormalidades clásicas documentadas en el estudio de neuroimagen de pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune son la hiperintensidad unilateral o bilateral en lóbulo temporal en secuencia T2/FLAIR[11,12].

Los hallazgos en VEEG en nuestro grupo de estudio coinciden con lo reportado en la literatura. En el VEEG en etapas tempranas se puede observar actividad lenta y desorganizada difusa, en etapas posteriores una actividad lenta continua delta o theta de gran amplitud[16].

En 2016, Brenton et al. publicaron un algoritmo para el tratamiento de encefalitis autoinmune. En primera línea se recomienda utilizar esteroides, gammaglobulina y plasmaféresis; y en caso de no responder al tratamiento, se sugiere iniciar rituximab o ciclofosfamida[3]. En nuestro grupo de estudio el 90% de los pacientes recibieron manejo con esteroide ante la sospecha diagnóstica inicial y en todos los casos se utilizaron las opciones de manejo descritas en la literatura internacional, presentando respuesta favorable en su evolución clínica. La terapia inmunosupresora fue empleada solo en dos pacientes durante la recaída con adecuada respuesta. Es importante resaltar que la terapia de segunda línea debe ser usada en individuos que no respondan al tratamiento de primera línea y que una vez que la enfermedad haya sido adecuadamente tratada, la inmunosupresión a largo plazo debe considerarse solo en casos donde haya una importante preocupación por una posible recaída. Sin embargo, en los pacientes pediátricos, los riesgos y beneficios de la inmunosupresión a largo plazo deben ser cuidadosamente estudiados para cada caso en particular[3].

Conclusión

La encefalitis autoinmune constituye un diagnóstico que debe considerarse ante cualquier paciente pediátrico

con encefalitis de aparición aguda, particularmente cuando se han descartado causas infecciosas y metabólicas. A pesar de ser una entidad descrita hace pocos años, actualmente existen criterios diagnósticos que permiten identificar oportunamente a los pacientes con encefalitis autoinmune, pudiendo considerarse su diagnóstico incluso en ausencia en Ac específicos. Se debe sospechar en encefalitis autoinmune al tener síntomas neurológicos, alteraciones en LCR, imágenes sugestivas en RMC, VEEG anormal, aun en ausencia de Ac. Su tratamiento se basa en manejo inmunosupresor; dentro de las opciones de terapia de primera línea se encuentran la gammaglobulina, los esteroides y la plasmaféresis, así como agentes inmunosupresores como terapia de segunda línea, además debe realizarse una búsqueda intencionada de asociación con procesos neoplásicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las autoridades del Hospital Español de México y a la Universidad La Salle por las facilidades para poder llevar a cabo esta investigación.

Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses en este estudio.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Bibliografía

1. Graus F, Maarten J, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoinmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016;15:391-404.
2. Colloa-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derio C. Autoinmune encephalitis. A review. Rev Med Chile. 2018;146:351-61.
3. Brenton JN, Goodkin HP. Antibody mediated autoimmune encephalitis in childhood. Pediat Neur. 2016;60:13-23.
4. García JC, Barragán E, Choperena R, Reyes G. Encefalitis autoinmune en pediatría. Acta Pediatr Mex. 2017;38:274-9.
5. Brujin MAAM, Bruijstens AL, Bastiaansen AEM, van Sonderen A, Schreurs MWJ, Smitt PAE, et al. Pediatric autoinmune encephalitis: Recognition and diagnosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinfamm. 2020;7:1-10.
6. Seo J, Lee Y, Lee K, Gireesh E, Skinner H, Westerveld M, et al. Autoinune encephalitis and epilepsy: evolving definition and clinical spectrum. Clin Exp Pediatr. 2020;63:291-300.
7. Aneja S, Sharma S. Diagnosis and management of acute encephatilis in children. Indian J Pediatric. 2019;86:70-5.
8. Guasp M, Ariño H, Dalmau J. Encefalitis autoinmunes. Rev Neurol. 2018;66:S1-S6.
9. Ho AC, Chan SH, Chan E, Wongo SS, Fung ST, Cherk SW, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children: Incidence and experience in Hong Kong. Brain Dev. 2018;40:473-9.
10. Albert DV, Pluto CP, Weber A, Vidaurre J, Barbar-Smiley F, Abdul R, et al. Utility of neurodiagnostic studies in the diagnosis of autoimmune encephalitis in children. Pediatr Neurol. 2016;55:37-45.
11. Herrera-Mora P, Munive-Báez L, Ruiz M, Galindo-Martínez A, Maldonado-Días D, Delia R. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: An observational and comparative study in Mexican children and adults. Clin Neurol Neurosurg. 2021; 210:106986.
12. Garg D, Mohammad SS, Sharma S. Autoinmune encephalitis in children: An update. Indian Pediatr. 2020;57:662-70.
13. Suaréz DV, Rojas JP, Castillo G, Díaz E, Montero FJ. Encefalitis poor anticuerpo contra el receptor de N-metil D-aspartato NMDAR en Pediatría. Reporte de caso y revisión de la literatura. Acta Neurol Colomb. 2014;30:193-9.
14. Armangue T, Spatola M, Vlagea A, Mattozzi S, Cárceles M, Martínez E, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. Lancet Neurol. 2018;17:760-72.
15. Barbagallo M, Vitaliti G, Pavone P, Romano C, Lubrano R, Faisaperia R. Pediatric autoinmune encephalitis. J Pediatr Neurosci. 2017;12:130-4.
16. Camerano M, Noriega G, Sosa G, Bacigalupo G, Lavergne M, Ibarra L. Encefalitis autoinmune: Informe de caso. Revista Pediátrica Elizalde. 2014;5:57-132.

REVISTA DEL
HOSPITAL JUÁREZ
DE MÉXICO

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Presencia de complicaciones pulmonares postoperatorias con uso de ventilación pulmonar protectora vs. no protectora

Presence of postoperative pulmonary complications with the use of protective vs. non-protective pulmonary ventilation

Nancy V. Alva-Arroyo[1], José M. Athie-García[2], José C. Gasca-Aldama[3], Alberto López-Bascopé[4], Sheyla Girón-Martínez[5] y Javier A. Márquez-Gutiérrez[6]*

[1]*Departamento de Anestesiología, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle;* [2]*Departamento de Anestesiología, Hospital Ángeles Mocel;* [3]*Departamento de Terapia Inte nsiva, Hospital Juárez de México;* [4]*Departamento de Fisioterapia Respiratoria-Inhaloterapia, Hospital Ángeles Mocel;* [5]*Departamento de Fisioterapia Respiratoria, Hospital Ángeles Mocel;* [6]*Departamento de Quirófano, Hospital Ángeles Mocel. Ciudad de México, México*

Resumen

Antecedentes. *Más de 230 millones de cirugías se realizan diario en todo el mundo. Las complicaciones postoperatorias pulmonares (CPP) se asocian con aumento en la mortalidad. La ventilación pulmonar protectora es el estándar de referencia actual para todo paciente que requiera ventilación mecánica.* **Objetivo.** *Comparar la presencia de complicaciones postoperatorias inmediatas con estrategias de ventilación protectora contra no protectora, en pacientes bajo anestesia general.* **Material y métodos.** *Ensayo clínico abierto, prospectivo, se realizó en un centro único. Se formaron dos grupos: el grupo control no recibió ventilación protectora debido a que el anestesiólogo no respetó el volumen corriente (tidal) (Vt), la presión positiva al final de la espiración (PEEP) y la presión meseta; el grupo estudio recibió ventilación protectora. Se verificó la normalidad de las distribuciones mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y las diferencias entre los grupos se evaluaron con la prueba t de Student. La muestra se calculó con la fórmula para la estimación de una proporción, prevalencia del 12.9% de CPP (22) y un error de 0.05, quedando en 175 pacientes.* **Resultados.** *Al comparar los grupos se encontró diferencia estadísticamente significativa (p = 0.03). El grupo que no usó parámetros de protección pulmonar presentó un 43% de CPP en comparación con un 17% del grupo que sí protegió.* **Conclusión.** *Los anestesiólogos aún rehúsan respetar los parámetros de ventilación protectora, con uso de volúmenes corrientes altos, sin uso de PEEP, lo que provoca disminución del dióxido de carbono exhalado y mayor CPP.*

Palabras clave: *PEEP. Ventilación pulmonar protectora. Complicaciones pulmonares postoperatorias inmediatas.*

Abstract

Background. *More than 230 million surgeries are performed daily worldwide. Postoperative pulmonary complications (PPC) are associated with increased mortality. Protective lung ventilation is the current reference standard for all patients requiring mechanical ventilation.* **Objective.** *To compare the presence of immediate postoperative complications with protective versus non-protective ventilation strategies, in patients under general anesthesia.* **Material and methods.** *Open, prospective clinical trial, conducted in a single center. Counting on two groups: the control group did not receive protective ventilation because*

***Correspondencia:**
Nancy V. Alva-Arroyo
E-mail: nan_ve@hotmail.com

Fecha de recepción: 28-04-2022
Fecha de aceptación: 19-09-2022
DOI: 10.24875/RHJM.22000042

Disponible en internet: 27-03-2023
Rev Hosp Jua Mex. 2023;90(1):8-13
www.revistahospitaljuarez.com

1405-9622/© 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

the anesthesiologist did not respect the tidal volume, positive pressure at the end of expiration (PEEP), and plateau pressure. The study group received protective ventilation. Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the goodness of fit to normality for the variables studied, and Student's t-test to know how significant the differences between group means were. The sample was calculated with the formula for estimating a proportion, prevalence of 12.9% of CPP (22) and an error of 0.05, leaving 175 patients. **Results.** *When comparing between groups, a statistically significant difference was found (p = 0.03). The group that did not use lung protection parameters presented 43% of PPC compared to 17% of the group that did protect.* **Conclusion.** *Anesthesiologists still refuse to respect the parameters of protective ventilation, with the use of high tidal volumes, not the use of PEEP, causing a decrease in exhaled carbon dioxide and higher CPP.*

Keywords: *PEEP. Protective mechanical ventilation. Immediate postoperative pulmonary complications.*

Introducción

La ventilación mecánica (VM) protectora (VMP) consiste en volumen corriente (tidal) (Vt) bajo, de 4-8 ml/kg/peso predicho, presión positiva (por encima de la presión atmosférica) al final de la espiración (PEEP) > 2 cmH_20 y, por último, la presión meseta < 28 cmH_20[1,2]. El uso del peso predicho de 6 ml/kg surge de la intervención que definió el ensayo ARDS[3], el cual ha sido el tratamiento estándar para los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)[4]. La aparición de complicaciones pulmonares postoperatorias (CPP) se asocia a mecanismos que influyen en las intervenciones quirúrgicas, como pérdida sanguínea intraoperatoria, uso de isquemia, periodos de hipotensión y balance positivo[5].

La VM puede lesionar al pulmón, causando inflamación y liberación de citocinas a la circulación[6,7].

Las CPP tienen un impacto en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes que necesitan cirugía mayor. El 5% de los pacientes desarrollarán CPP. Existe una creciente evidencia que la VM intraoperatoria con Vt bajos y la PEEP previenen las CPP en comparación con la ventilación mecánica con Vt altos o mayor de 8 ml[8,9].

Algunas de las complicaciones pulmonares postoperatorias son: insuficiencia respiratoria, neumonía, hipoxemia, atelectasia, broncoespasmo, derrame pleural y neumotórax. Para ser consideradas como tales deben estar relacionadas con la anestesia y/o la cirugía, y desarrollarse de los cinco a siete días posteriores[10]. En 2006, el *American College of Physicians* publicó una revisión sistemática sobre factores de riesgo para CPP. El 50% de los factores de riesgo son atribuibles a las condiciones de salud del paciente, el resto se relacionó con el procedimiento quirúrgico[11], incluidos los factores derivados de la anestesia, como son: la anestesia general por más de dos horas, fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) del 100%, Vt alto, PEEP de 0, presión meseta > 28, tabaquismo, entre otros; cirugía torácica, ventilación a un solo pulmón, cirugía abdominal[12]. A pesar de esta evidencia, no se respetan las medidas de protección pulmonar transanestésicas.

Material y métodos

Este estudio se realizó bajo las normas de ética vigentes en el Hospital Ángeles Mocel previo consentimiento informado. Los datos fueron recabados por un inhaloterapeuta, bajo asistencia de los investigadores. Estas anotaciones se ejecutaron sin que el anestesiólogo tuviera conocimiento. Se incluyeron pacientes adultos en anestesia general, se excluyeron pacientes que no aceptaron anestesia general o < 18 años. Se eliminaron los que revocaron el consentimiento. Las variables que estudiar fueron; edad, *American Society Anesthesiologists* (clasificación del estado físico), cirugía que efectuar, tipo de anestesia, uso de halogenado, tipo de halogenado, anestesia total endovenosa, tiempo quirúrgico, tiempo anestésico, peso predicho, Vt, PEEP y presión meseta.

Diseño

Este estudio fue de tipo correlacional, ensayo clínico abierto, prospectivo de octubre de 2020 a enero de 2022. Asignación; si cumplían con parámetros de protección se asignaron al grupo experimental y si no cumplían al grupo control. El investigador principal se mantuvo cegado en la asignación de los grupos y en la recopilación de datos. Los pacientes fueron observados en recuperación y en caso de presentar alguna complicación respiratoria, se insonó con ultrasonido (US) portátil. El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula para la estimación de una proporción, con una prevalencia del 12.9% de CPP (22) y un error de 0.05, quedando en 175 pacientes. Asignando un valor de p < 0.05 como estadísticamente significativo. Se utilizó SPSS v25 para el análisis de los datos.

Resultados

Se analizaron 175 pacientes, 95 mujeres (54.3%) y 80 hombres (45.7%). Mediana de edad de 45 (rango intercuartílico [RIC]: 34-61). Estatura promedio de 1.66 metros; peso, mediana de 74 kg (RIC: 68-80). Riesgo ASA: 73 ASA I (41.7%), 94 ASA II (52.1%), 6 ASA III (3.4%) y 2 ASA IV (1.1%). Procedimiento electivo 164 (93.71%) vs. 11 (6.29%) como urgencia (Tabla 1).

Se realizó un análisis bivariante entre el grupo ventilación protectora (VP) vs. no protectora (VNP) (Tabla 2). Vt, intervalo de confianza del 95% (IC95%): 11.5-65.7; p = 0.005. En tipo de anestesia general, predominó la equilibrada (IC95%: 0.75-5.55; p = 0.001); las CPP en el grupo VNP del 43%, en comparación con el 17% en el grupo de VP (IC95%: 1.5-3.9; p = 0.03) (Fig. 1), con significancia estadística. El halogenado más usado fue el sevofluorano (IC95%: 1.34-4.45; p = 0.263). En la figura 2 se graficó el $ETCO_2$ en grupo de ventilación protectora y no protectora, con un p 0.015.

Discusión

La VMP transoperatoria mejora los resultados de los pacientes. Este estudio demostró que es poco empleada, al no usar PEEP ni Vt bajos en el transoperatorio. Dos ensayos clínicos aleatorizados encontraron que la reducción del Vt se asociaba con menor número de CPP[13]. Además, observamos que las estrategias de ventilación empleadas no están individualizadas. La escala ARISCAT (*Score for Postoperative Pulmonary Complications*), con un área bajo la curva (AUC) de 0.90, es de utilidad en quirófano para asociar las complicaciones pulmonares[14]. El ensayo PReVENT se realizó para comprobar que la estrategia de ventilación con Vt bajos disminuye la mortalidad en comparación con Vt altos[12,15,16].

Respecto al balance hídrico, Kacmareck et al. recomiendan balance «cero» o negativo intraoperatorio[17].

La VMP debe utilizarse en todo paciente bajo anestesia general, por los beneficios en el postoperatorio[18,19]. En la sala de quirófano el Vt fue alto, a pesar de varios ensayos que sugieren el beneficio de usar Vt bajos. La falta de reconocimiento de las CPP, así como la idea de que la ventilación intraoperatoria no es lesiva, lleva a no prevenirlas[20,21]. La incidencia de CPP varía, según diferentes estudios, como el de Stein y Cassara, que encontraron un 21%, el de Wong y Pedeira un 38%, Tarhan et al. un 43%, cuando no se siguen las medidas de protección pulmonar[22]. Nuestro estudio coincide, encontrando un 43% de CPP.

Tabla 1. Características generales de la población

Características	n = 175
Edad n, mediana (RIC)	45 (34-61)
Sexo n, M (%) F	80 (45.7) 95 (54.3)
IMC n, media (DE)	26.6 (3.7)
Peso predicho n, mediana (RIC)	60 (54-67)
ASA n, (%) I II III IV V	 73 (41.7) 94 (52.1) 6 (3.4) 2 (1.1) 0
Frecuencia respiratoria n, mediana (RIC)	11 (1.6)
Presión meseta n, mediana (RIC)	21.2 (19-28.5)
$ETCO_2$ n, media (DE)	27 (3.1)
FiO_2 n, mediana (RIC)	70 (50-90)
Anestesia general n, (%) Equilibrada TIVA	 83 (89.7) 18 (10.3)
PEEP n, (%) 1 2 3 4 5	 2 (1.1) 37 (21.1) 3 (1.7) 4 (2.3) 29 (20.9)
Procedimiento quirúrgico n, (%) Artroscopia de hombro Artroscopia de rodilla Amputación supracondílea Apendicectomía por laparoscopia Cirugía reconstructiva mamaria Cambio de VAC Cistoscopia Colecistectomía por laparoscopia Craniectomía Cuadrantectomía bilateral Discoidectomía Fístula A-V Funduplicatura por laparoscopia Hemicolectomía Hemitiroidectomía Hemorroidectomía Hernioplastia inguinal por laparoscopia Histerectomía por laparoscopia LAPE LUI Liposucción abdominal Marcapasos cardiaco Osteosíntesis de codo Prótesis total de rodilla (izq. o der.) Prostatectomía Rinoseptumplastia Ureterolitotripsia	 14 (18.6) 7 (9.3) 4 (5.3) 12 (16) 17 (22.6) 12 (16) 10 (13.3) 23 (30.6) 4 (5.33) 13 (17.3) 7 (9.3) 7 (9.3) 5 (6.6) 5 (6.6) 6 (8) 4 (5.3) 5 (6.6) 8 (10.6) 12 (16) 1 5 2 6 4 1 22 5
Uso de ventilación protección pulmonar n, (%) Sí No	 75 (42.9) 100 (57.1)

ASA: *American Society Anesthesiologists* (clasificación del estado físico); A-V: arterio-venosa; CPP: complicaciones pulmonares postoperatorias; DE: desviación estándar; $ETCO_2$: dióxido de carbono espiratorio final; F: femenino; FiO_2: fracción inspirada de oxígeno; IMC: índice de masa corporal; LAPE: laparatomía exploratoria; LIU: legrado intrauterino; M: masculino; PEEP: presión positiva al final de la espiración; RIC: rango intercuartílico; TIVA: anestesia total endovenosa; TOF: tren de cuatro; VAC: cierre asistido por vacío; VNP: ventilación no protectora; VP: ventilación protectora.

Tabla 2. Comparación entre el grupo ventilación protectora (VP) contra ventilación no protectora en transanestésico (VNP), (n = 175)

Características	VP (n = 75)	VNP (n = 100)	IC95%	p
Sexo n, (%) M F	 36 (48) 39 (52)	 44 (44) 56 (56)	0.86-1.22	0.130
Edad n, mediana (RIC)	45 (24-79)	48 (37-64)	7.8-9.2	0.098
ASA n, mediana (RIC)	II (I-III)	II (I-III)	2.6-3.7	0.200
IMC n, mediana (RIC)	26 (19-36.7)	27 (23-29)	2.2-4.8	0.059
Tiempo anestésico n, mediana (RIC)	74 (35-220)	81 (42-256)	12.8-49.5	0.260
$EtCO_2$ n, mediana (RIC)	28.5 (26-30)	26 (25-28)	0.46-0.098	0.015
FR mediana (RIC)	9 (10-13)	11 (12-17)	0.94-1.71	0.500
Vt, mediana (RIC)	498 (300-700)	520 (480-830)	11.5-65.7	0.005
Presión meseta, mediana (RIC)	19.1 (20-24)	25 (27-32)	12.3-24.7	0.002
PEEP, mediana (RIC)	3 (2-6)	0	–0.43 a 1.31	0.200
Halogenado n, (%) Sevofluorano Desfluorano Sevo/desfluo	 58 (77.3) 9 (12) 1 (1.3)	 72 (72) 13 (13) 0	–1.34 a 4.45	0.263
TOF n, (%) Sí No	 5 (6.7) 70 (93.3)	 11 (11) 89 (89)	–1.45 A 6.33	0.324
Procedimiento n, (%) Electivo Urgencia	 73 (97.3) 2 (2.7)	 91 (91) 9 (9)	10.7-22.6	0.221
CPP n, (%) Sibilancias Broncoespasmo Atelectasias Desaturación (derrame) Cefalea	17 2 (2.6) 9 (12) 6 (8) 0 0	43 (43) 8 (8) 15 (15) 14 (14) 4 (4) 2 (2)	1.5-3.9	0.030

ASA: *American Society Anesthesiologists* (clasificación del estado físico); CPP: complicaciones pulmonares postoperatorias; $ETCO_2$: dióxido de carbono espiratorio final; F: femenino; FR: ; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; M: masculino; p: grado de significación; PEEP: presión positiva al final de la espiración; RIC: rango intercuartílico; TIVA: anestesia total endovenosa; TOF: tren de cuatro; VAC: cierre asistido por vacío; VNP: ventilación no protectora; Vt: volumen corriente (*tidal*).

Se estima que la mortalidad en la primera semana se encuentra entre el 8 y el 24%[23]. Las atelectasias siguen siendo la primera causa de complicación, con una incidencia del 1-20%, igual que en nuestro estudio, ocupando el primer lugar de complicaciones. McAlister et al. informaron un AUC de 0,87 en un modelo de regresión por uso de sonda nasogástrica, como predictor de CPP[24-26]. El broncoespasmo es una complicación frecuente en cirugía abdominal, se presenta en un 30%[27], lo que coincide en nuestro estudio como la segunda complicación presentada en posoperatorio.

La fragilidad es un factor de riesgo para CPP en pacientes de edad avanzada[28,29]. La presión de conducción o *driving presure* > 13 cmH_20 también se relaciona con CPP, así como el efecto residual de relajantes neuromusculares, las transfusiones, ASA > 3, sexo masculino y la hipoalbuminemia[30].

De acuerdo con Touw et al. (2021), la capacidad de detectar las CPP mediante radiografía es limitada, el US pulmonar es más eficiente[31,32]. Debido a que tiene hallazgos definidos y supera a la radiografía de tórax para el diagnóstico en especial de complicaciones pulmonares, que es donde ha realizado sus estudios aplicando diferentes protocolos de US pulmonar como es LUS *score*, BLUE, el cual realizó de manera sistemática los días 0-3 postoperatorios, encontrando que el LUS fue factible en todos los pacientes, detectando más complicaciones en el 95% en los días 0-1 a

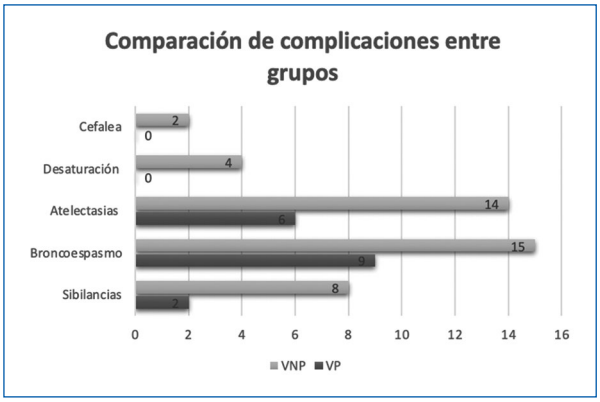

Figura 1. Complicaciones pulmonares postoperatorias por grupos.*
*Las CPP se presentaron más en el grupo VNP (el 43% de los pacientes), en comparación con el grupo de VP (17%); intervalo de confianza del 95%: 1.5-3.9 (p = 0.03). VNP: ventilación no protectora; VP: ventilación protectora.

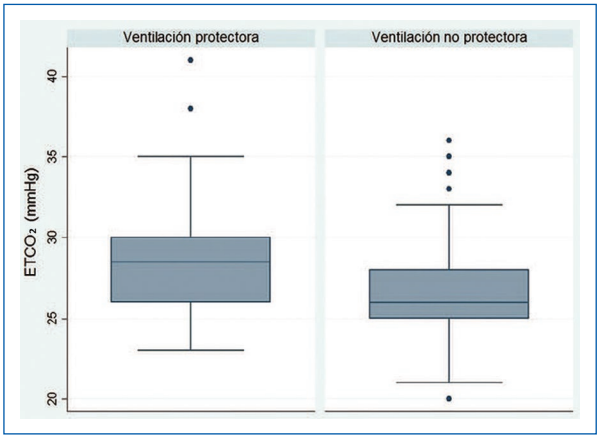

Figura 2. Ventilación protectora vs. no protectora en relación con el $ETCO_2$ (dióxido de carbono al final de la espiración).*
*Al separar este grupo en dos componentes, el grupo de ventilación protectora registró un $ETCO_2$ con una mediana de 28.50 y el grupo de ventilación no protectora registró un $ETCO_2$ de 26 (intervalo de confianza del 95%: 46-0.98; p = 0.015).

comparación de la radiografía de tórax, con un riesgo relativo de 2.0 (IC95%: 1.245-3.20; p = 0.004), logrando diagnosticar por US atelectasias y derrame pleural; concluyendo que el LUS es altamente factible y detecta más (95%) de las complicaciones pulmones postoperatorias que la radiografía de tórax[33]. Szabó et al. sugieren el uso del US, ya que es fácil de aprender y debe de usarse en salas de recuperación[34].

La limitante de este estudio fue que el anestesiólogo eligió la programación del ventilador, no se tomó en cuenta el modo ventilatorio, ya que no era el objetivo del estudio.

Conclusiones

La prevalencia de complicaciones posoperatorias está aumentando, es importante que se reconozcan y diagnostiquen a tiempo. Los US portátiles pueden identificar de manera oportuna las CPP. La ecografía pulmonar se ha convertido en una herramienta diagnóstica imprescindible para la evaluación de los pacientes con síntomas y signos respiratorios.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. O'Gara B, Talmor D, Nickson C. Protective lung ventilation critical care compendium, review. BMJ. 2018;362(1):1-6.
2. Moreira F, Niklas S, Serpa N. With or without ARDS: Evidence regarding PEEP levels. J Intensive Crit Care. 2017;3:3-4.
3. Lorraine B, Michael A, Guy Z. The acute respiratory distress syndrome. N. Engl J Med. 2000;342:1334-49.
4. Kritek P, Neto P. Low tidal volume ventilation in non-ARDS patents. JAMA. 2012;308:1651.
5. Fernández P, Keegan M, Brown D, Hubmayr R, Gajic O. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. Anesthesiology. 2006;105:14-8.
6. Michelet P, D'Journo X, Roch A, Doddoli C, Marin V, Papazian L, et al. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. Anesthesiology. 2006;105:911-9.

7. Lin W, Lu X, Cao L, Wen L, Hui X, Zhong J. Effects of the lung protective ventilatory strategy on proinflammatory cytokine release during one-lung. Ai Zheng. 2008;27:870-3.
8. Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussières J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. Anesthesiology. 2012;116:1072-82.
9. Kor D, Warner D, Alsara A, Fernández P, Malinchoc M, Kashyap R, et al. Derivation and diagnostic accuracy of the surgical lung injury prediction model. Anesthesiology. 2011;115:117-28.
10. Güldner A, Kiss T, Serpa N, Sabrine N, Hemmes T, Canet J, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonar complications: A comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment. Anethesiology. 2015;123:692-713.
11. Schultz M, Angus D. Effect of a low vs. intermitent tidal volume strategy on ventilator- free days in Intensive Care Unit patients without ARSD. JAMA. 2018;12:E1-E9.
12. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Valles J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. Anesthesiology. 2010;113(6):13-50.
13. Patel J, Baker R, Yeung J, Small C. Intra-operative adherence to lung-protective ventilacion: a prospective observational study. Perioper Med (Lond). 2016;5:1-8.
14. Moloney D, Griffiths J. Protective ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Br J Anaesth. 2004;92:261-70.
15. Jurt J, Pache B, Hübner M, Hhnlose D, Demartines N, Grass F. Respiratory complications after colorectal surgery: Avoidable or fate? World J Surg. 2018;42:2708-14.
16. Kacmarek R, Villar J. Lung protective ventilation in the operating room: individualized positive end-expiratory pressure is needed! Anesthesiology. 2018;129:1057-9.
17. Kacmareck R, Villar J. Complex information for anesthesiologists presented quickly and clearly. Anesthesiology. 2018;129:1-2.
18. Serpa N, Sabrine N, Barbas C, Beiderlinden M, Biehi M, Canet J, et al. Protective versus conventional ventilation for surgery. A systematic review and individual patient data meta-analysis. Anesthesiology. 2015;123:66-78.
19. Bolívar R, Magaña Z, Cázarez A, Pamanes L, Murúa M, Peraza G. Complicaciones pulmonares en el postoperatorio inmediato de colecistectomía laparoscópica electiva. Rev Med UAS. 2020;10(2):1-7.
20. Albuquerque M, Faresin S, Jardim J. Complicaciones pulmonares y mortalidad en el postoperatorio de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve y moderada sometidos a cirugía general electiva. Arch Bronconeumol. 2001;37(1):227-34.
21. Bastidas A, Diab Y, Chayanne F. Predicción de complicaciones pulmonares posoperatorias a través de pruebas de función pulmonar y pruebas cardiopulmonares en pacientes llevados a cirugía no torácica. Rev Chil Anest. 2019;48(4):314-23.
22. Thorpe A, Rodrigues J, Kavanagh J, Batchelor T, Lyen S. Postoperative complications of pulmonary resection. Clin Radiol. 2020;14(1):1-10.
23. Kotta P, Jason M. Incentive spirometry for prevention of postoperative pulmonary complications thoracic surgery. Respir Care. 2021; 66(2):327-33.
24. McAlister F, Bertsch K, Man J, Bradley J, Jacka M. Incidence of and risk factors for pulmonary complications after nonthoracic surgery. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(5):514-7.
25. Mazo V, Sabate S, Canet J, Gallart L, de Abreu M, Belda J, et al. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. Anesthesiology. 2014;121(2):219-31.
26. Levin M, McCormick P, Lin H, Hosseinian L, Fischer G. Low intraoperative tidal volume ventilation with minimal PEEP. Br J Anaesth. 2014;113:97-108.
27. Han B, Li Q, Chen X. Fragility, and postoperative complications in older Chinese adults undergoing major thoracis and abdominal surgery. Clin Interv Aging. 2019;22(14):947-57.
28. Guldner A, Kiss T, Serpa N, Sabrine N, Hemmes N, Canet J, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications Anesthesiology. 2015;123(3):1-8.
29. Caí H, Gong H, Zhang L, Wang Y. Effect of low volume ventilation on atelectasis in patients during general anesthesia. J Clin Anesth. 2007;19(2):125-9.
30. Chen D, Ding Y, Zhu W, Fang T, Dong N, Yuan F, et al. Frailty is an independent risk factor for postoperative pulmonary complications in elderly patients. Aging Clin Exp Res. 2021;178(1):1-10.
31. Goffi A, Kruisselbrink R, Volpicelli G. The sound of air: point of care lung ultrasound in perioperative medicine. Can J Anaesth. 2018; 65(4):399-416.
32. Touw H, Parlevliet K, Beerepoot M, Schober P, Vonk A, Twisk J, et al. Lung ultrasound compared with chest x-ray in diagnosing postoperative pulmonary complications following cardiothoracic surgery: a prospective observational study. Anesthesia. 2018;73(8): 946-54.
33. Touw H, Parlevliet K, Beerepoot P, Tuinman P. Ultrasound for detecting postoperative pulmonary complications: a reply. Anaesthesia. 2018;73(2):1437-47.
34. Szabó M, Bozó A, Darvas K, Soós S, Ozse M, Zsolt D. The role of ultasonographic lung aeration score in the prediction of postoperative pulmonary complications: an observational study. BMC. 2021;21(1):1-10.

REVISTA DEL
HOSPITAL JUÁREZ
DE MÉXICO

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Eficacia y seguridad de una combinación de clonixinato de lisina y ketorolaco en el tratamiento del dolor postoperatorio en cesárea

Efficacy and safety of a combination of lysine clonixinate and ketorolac in the treatment of postoperative pain in caesarean section

Celso D. Ramírez-Palacios[1], Maritza Pérez-Gómez[2] y Ginamaría L. Barbieri-Sarubbi[1]*

[1]División de Ginecología y Obstetricia; [2]Servicio de Anestesiología. Hospital de la Mujer Ciudad de México, Secretaría de Salud. México

Resumen

Antecedentes. *El alivio del dolor en el postoperatorio de cesárea es sumamente importante para el bienestar materno y neonatal, por lo que es fundamental encontrar el mejor analgésico que sea eficaz y seguro.* **Objetivo.** *Evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo preparado que contiene clonixinato de lisina 125 mg + ketorolaco 5 mg (CLK) administrado intravenosamente, comparando con ketorolaco (K) 30 mg intravenoso después de una operación cesárea. Conservar el mismo o un mayor nivel de analgesia al sustituir parte de ketorolaco por clonixinato de lisina, el cual es un analgésico con menos efectos adversos que el K.* **Material y métodos.** *Se estudiaron 170 mujeres durante el postoperatorio de cesárea clasificadas aleatoriamente en dos grupos: 85 recibieron CLK y 85 recibieron K intravenosamente. La intensidad del dolor se registró cada 4 horas durante 24-h empleando la escala visual análoga (EVA) y la escala de evaluación verbal. Cada tratamiento se administró con valores de EVA ≥ 4 o por demanda de la paciente. Se registraron el uso de analgesia de rescate y el número de eventos adversos.* **Resultados.** *Las pacientes que recibieron CLK mostraron una mejor analgesia que aquellas que recibieron K, no se presentaron eventos adversos ni se encontraron anormalidades en el examen físico ni en el tiempo de sangrado.* **Conclusiones.** *El tratamiento del dolor postoperatorio en cesárea mostró que CLK fue más efectivo que K en todas las variables de eficacia. Ambos tratamientos fueron igualmente seguros.*

Palabras clave: *Dolor postoperatorio. Clonixinato de lisina. Ketorolaco.*

Abstract

Background. *Pain relief in postoperative cesarean section is extremely important for maternal and neonatal well-being, so it is essential to find the best analgesic that is effective and safe.* **Objective.** *Evaluate efficacy and safety of a novel preparation composed of lysine clonixinate 125 mg plus ketorolac 5 mg (LCK) administered intravenously comparing to ketorolac (K) 30 mg IV, after caesarean section. Retain the same or a higher level of analgesia by substituting ketorolac for lysine clonixinate which is an analgesic with fewer adverse effects than K.* **Material and methods.** *We studied 170 postoperative cesarean section women randomly classified into two groups: 85 received LCK and 85 received K IV. Pain intensity was recorded every 4 hours for 24 h using the visual analog scale (VAS) and the verbal evaluation scale (VAS). Each treatment was*

***Correspondencia:**
Celso D. Ramírez-Palacios
E-mail: diogenes-onco.gin@hotmail.com

Fecha de recepción: 12-05-2022
Fecha de aceptación: 16-10-2022
DOI: 10.24875/RHJM.22000046

Disponible en internet: 27-03-2023
Rev Hosp Jua Mex. 2023;90(1):14-19
www.revistahospitaljuarez.com

1405-9622/© 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

administered with VAS values ≥ 4 or on patient demand. The use of rescue analgesia and the number of adverse events were recorded. **Results.** *Patients who received CLK showed better analgesia than those who received K, no adverse events occurred, no abnormalities were found on physical examination and no abnormalities were found in bleeding time.* **Conclusions.** *The treatment of postoperative pain in cesarean section showed that CLK was more effective than K in all efficacy variables. Both treatments were equally safe.*

Keywords: *Postoperative pain. Lysine clonixinate. Ketorolac.*

Introducción

El dolor agudo es la experiencia más común en el mundo; el dolor postoperatorio es de las mayores expresiones del dolor agudo por trauma directo a los tejidos[1]. La *American Association of Anesthesiologists* (ASA) define dolor agudo postoperatorio como «el dolor que está presente en el paciente quirúrgico, debido a la enfermedad, el procedimiento quirúrgico y sus complicaciones, o una combinación de ambos»[2]. La cesárea es uno de los procedimientos quirúrgicos más comunes realizados. Aproximadamente el 20% de las mujeres experimentarán dolor agudo severo posterior a cesárea, lo que aumenta el riesgo de desarrollar depresión posparto y dolor persistente[3]. El alivio del dolor en el postoperatorio de cesárea es sumamente importante, con el fin de optimizar el bienestar materno y neonatal[4,5]. Se reconoce ampliamente que la elección del método de alivio del dolor postoperatorio debe ser equilibrada, combinando diferentes vías de administración y diferentes fármacos analgésicos o anestésicos. Al combinar dichos elementos, es posible emplear dosis más pequeñas y minimizar los efectos colaterales[6].

Las guías conjuntas de la *American Pain Society,* la *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* y la ASA recomiendan la combinación de analgésicos y técnicas, así como medidas no farmacológicas, con un grado de recomendación fuerte y calidad de la evidencia alta[7]. Se han propuesto numerosas combinaciones en función del tipo de cirugía, los factores clínicos individuales e incluso las preferencias del paciente. Diferentes estudios farmacológicos han explicado la interacción sinérgica y han validado la efectividad clínica de diferentes asociaciones[8].

El uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es un componente clave de la analgesia multimodal. Los AINE disminuyen entre un 30 y un 50% el requerimiento de opioides, lo que reduce la incidencia de efectos adversos asociados a estos últimos. Existen pocos estudios que evalúen la eficacia de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) para la analgesia posterior a cesárea[8].

La información sobre la eficacia y seguridad de los analgésicos en el manejo del dolor postoperatorio se ha obtenido principalmente con diseños de estudio de dosis única[9]. Algunos estudios se han propuesto con diseños de dosis múltiples[10,11].

Sobre la combinación de clonixinato de lisina con el AINE tradicional ketorolaco (CLK) no existen descripciones en la literatura acerca de su uso clínico.

La estrategia terapéutica de la combinación CLK puede ser una herramienta promisoria en el alivio del dolor agudo moderado a severo. Este estudio tiene como objetivo comparar la eficacia analgésica y la seguridad clínica de un medicamento compuesto por CLK contra ketorolaco (K) solo, administrados intravenosamente después de una cesárea. El contenido de K en esta combinación CLK es menor que el que se administra en su uso individual para las mismas indicaciones terapéuticas, por lo que la combinación CLK tiene un potencial menor que el uso de K para inducir efectos adversos gástricos y renales.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio clínico, prospectivo, aleatorizado, ciego simple, comparativo, de dos brazos paralelos, para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación CLK administrada por vía intravenosa contra K solo administrado por vía intravenosa en el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes operadas de cesárea en el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México entre el 13 de agosto de 2018 y el 31 de mayo de 2019. Todos los documentos del protocolo de estudio fueron revisados y autorizados por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación en el Hospital de la Mujer (registro HM-INV-007), por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación de la Clínica de Enfermedades Crónicas y de Procedimientos Especiales S.C. (registro RAYERE/C/CLK/01), y por la Comisión de Autorización Sanitaria de la Comisión Federal para la Protección

contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS, registro RAYERE/C/CLK/01-173300410ª0199/2018). Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki[12].

Criterios de inclusión

Edad entre 18 y 40 años (incluidos los extremos), embarazo a término con feto vivo y sano, y programación para cesárea, primigestas o multigestas, valoración preoperatoria ASA I o ASA II[13], medicación preanestésica adecuada e igualitaria, técnica anestésica transoperatoria consistente en bloqueo epidural sin uso de opioides, pacientes que firmaron el consentimiento informado autorizando participar en el estudio.

Criterios de exclusión

Alergia o hipersensibilidad conocida a alguna de las drogas del estudio, padecimiento hepático o renal severo, trastornos del sensorio por enfermedad o por efectos residuales de drogas anestésicas, enfermedad mental o nivel de educación que limitara su entendimiento del estudio, historia de abuso de alcohol, uso de drogas u otra condición que se asociara con pobre aceptación del tratamiento y las indicaciones del estudio, pacientes con feto con diagnóstico de malformaciones congénitas.

Criterios de eliminación

Pacientes que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos luego de la cirugía, afectación de su estado anímico por hijo recién nacido con algún padecimiento o complicación detectada al nacimiento, no siguieron las indicaciones de administración del esquema de tratamiento prescrito, alergia a los medicamentos de estudio, pacientes que retiraron su consentimiento para continuar en el estudio.

El cálculo de tamaño de muestra se basó en la hipótesis de equivalencia de una preparación compuesta de clonixinato de lisina y ketorolaco (CLK, 125 mg/5 mg) vs. una preparación simple de ketorolaco (K, 30 mg) en el control del dolor postoperatorio, comparando dos medias (esperando diferencia 0.2 y desviación estándar 1.1). El nivel de significación utilizado fue de $p < 0.05$ en contraste bilateral, y una potencia de la prueba de 0.9 para rechazar la hipótesis nula de inferioridad; para la reducción del dolor a partir de un máximo esperado de 8, se tomó un margen de no inferioridad de 0.3 y $k = nA/nB = 1$.

Se asignaron aleatoriamente 170 pacientes a dos grupos de tratamiento, en una proporción 1:1. (http://powerandsamplesize.com/Calculators/Compare-2-Means/2-Sample-Non-Inferiority-or-Superiority). Se generaron números aleatorios desde el programa de computación Excel, asignando al tratamiento «A» a la paciente si el último número de la salida del programa correspondía a un número par, y al tratamiento «B» si el número fuera impar. Las preparaciones fueron rotuladas como «esquema de tratamiento A» o «esquema de tratamiento B», sin especificar la formulación para conservar el ciego simple.

- Esquema de tratamiento A: clonixinato de Lisina 125 mg + ketorolaco 5 mg diluidos en 100 ml de solución fisiológica, para administrar en infusión por vía intravenosa durante 15 minutos.
- Esquema de tratamiento B: ketorolaco 30 mg diluidos en 100 ml de solución fisiológica, para administrar en infusión por vía intravenosa durante 15 minutos.

La dosis inicial se administró comenzando la infusión inmediatamente después de que finalizó la cirugía con la sutura de la piel. Se valoró mediante escala visual análoga (EVA) la intensidad del dolor cada 4 horas y el esquema de tratamiento, A o B, se aplicó a intervalos variables cuando EVA era ≥ 4 o por petición de la paciente, durante las primeras 24 horas del postoperatorio. Se consideró 1 gramo de paracetamol intravenoso (diluido en 100 ml de solución fisiológica) como analgésico de rescate. Se permitió el uso de medicamentos para padecimientos como diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, profilaxis antibiótica y aquellos necesarios para la seguridad y bienestar de las pacientes (antieméticos, procinéticos, etc.).

Resultados

Al no haber diferencia notable en las características demográficas se trata de una muestra homogénea estadísticamente comparable porque la media de edad (y desviación estándar) para el grupo A fue de 27.82 (5.9) y para el grupo B de 26.43 (6); el índice de masa corporal del grupo A fue de 31.2 (4.6) y de 30.79 (4.4) en el grupo B. De ellas, nueve pacientes fueron retiradas del estudio por haber recibido medicación de rescate, una del grupo CLK y ocho en el grupo K. La variable dolor se analizó con la prueba estadística U de Mann-Whitney, debido a que se trata

de una variable cualitativa ordinal (escala EVA), medida en dos grupos independientes. Durante la visita 3, al terminar la cirugía, se administró la primera dosis de tratamiento y se realizó la primera evaluación del dolor; 30 minutos después de la administración de los tratamientos la intensidad del dolor fue significativamente menor en el grupo tratado con CLK que con K solo ($p < 0.001$) (Fig. 1). Posteriormente a la visita 3 la evaluación del dolor se realizó cada 4 horas (visitas 4 a 9). En las visitas 4, 5 y 7, previamente al tratamiento analgésico, el dolor fue menor en el grupo de pacientes asignadas al tratamiento CLK que el de las pacientes asignadas al tratamiento con K; las diferencias entre los grupos resultaron estadísticamente significativas (Figs. 2-4). En las visitas 6 y 8, las pacientes tratadas con K tenían un dolor previo al tratamiento, mayor que el del grupo CLK. En ambas visitas, al expresar la diferencia neta como porcentaje del dolor inicial se encontró que la reducción en el grupo CLK fue mayor respecto al grupo K, siendo esta diferencia entre los dos tratamientos estadísticamente significativa ($p < 0.001$ y $p = 0.004$ respectivamente) (Figs. 5 y 6). En la visita 9, al comparar el valor de EVA inicial, se encontró diferencia significativa entre los dos grupos. Las pacientes del grupo CLK tuvieron significativamente menos dolor que los del grupo K ($p < 0.001$). En esta visita únicamente el 2% de todas las pacientes presentó dolor, con una EVA ≥ 4 (Fig. 7). Para la evaluación global del tratamiento de parte del paciente se usó una escala de 4 puntos: evaluación malo (0), regular (1), bueno (2) y excelente (3). Se encontró diferencia significativa entre los grupos, el tratamiento con CLK recibió una evaluación significativamente mejor ($p < 0.001$) que el grupo K. En el grupo K solo una paciente calificó con 3 (excelente) el tratamiento, en tanto que en el grupo CLK 13 pacientes dieron esta calificación. La frecuencia de rescates fue de 1 (1.19%) en 85 pacientes para el grupo de CLK vs. 8 (9.4%) de 85 pacientes en el grupo de K, con diferencia estadísticamente significativa (chi cuadrada; $p = 0.04$). Al evaluar el tiempo de sangrado, en los dos grupos, antes y después del tratamiento, no se encontró diferencia significativa. No se presentaron eventos adversos con ninguno de los tratamientos.

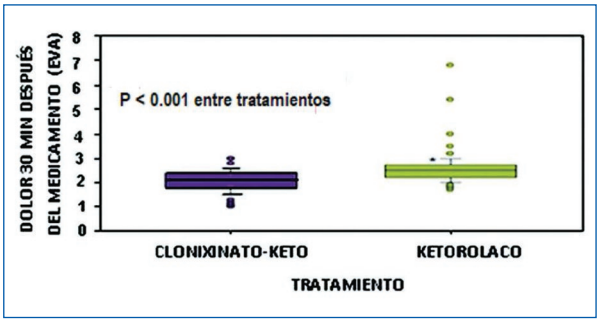

Figura 1. Intensidad del dolor después de 30 minutos de la primera aplicación de los medicamentos en la visita 3.

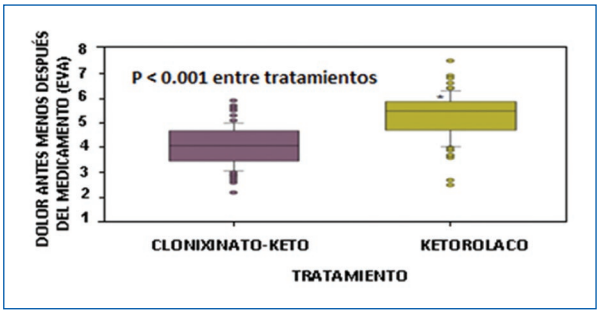

Figura 2. Diferencia del dolor antes y después del tratamiento analgésico en la visita 4.

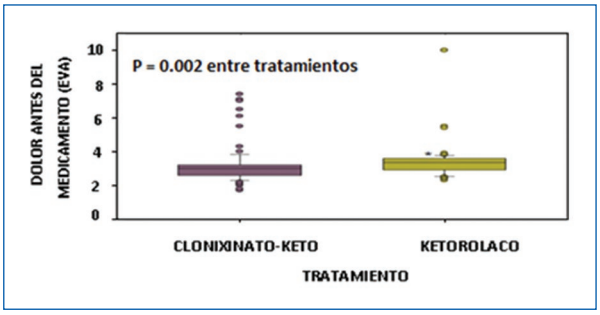

Figura 3. Dolor antes del tratamiento analgésico en la visita 5.

Discusión

Considerando la evaluación del dolor con base en los criterios de eficacia descritos para el estudio, el tratamiento analgésico con CLK resultó más eficaz que el tratamiento con K solo en la disminución del dolor (EVA menor), el número de pacientes con valores de EVA < 4, y en el porcentaje de disminución del dolor después de la administración del fármaco. En la evaluación del tiempo de duración del efecto analgésico el esquema de tratamiento con CLK fue más eficaz (con un mayor número de pacientes con EVA < 4) que el tratamiento con K solo. Así mismo, la evaluación global del tratamiento por las pacientes fue superior en el grupo

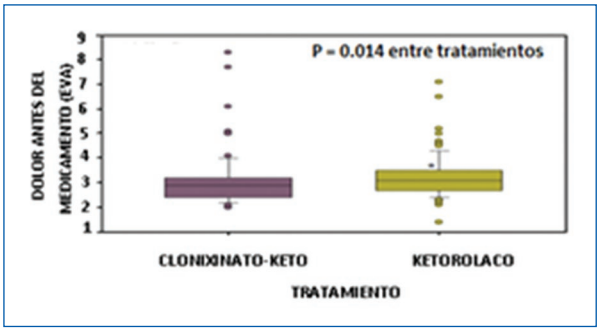

Figura 4. Dolor antes del tratamiento analgésico en la visita 7.

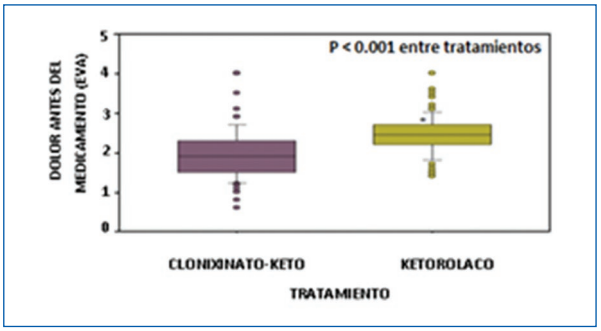

Figura 7. Dolor antes del tratamiento analgésico en la visita 9.

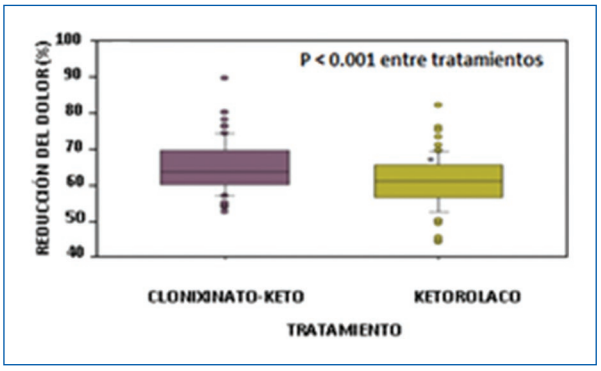

Figura 5. Diferencia del dolor antes y después del tratamiento analgésico en la visita 6.

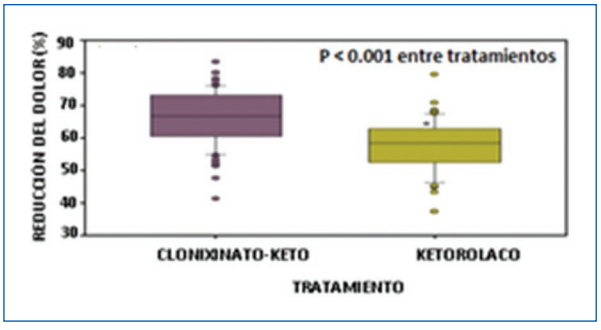

Figura 6. Diferencia del dolor antes y después del tratamiento analgésico en la visita 8.

tratado con CLK. Los requerimientos de analgésico de rescate fueron menores en el grupo de CLK que en el grupo de K solo. En cuanto a seguridad, los dos esquemas de tratamiento fueron igualmente seguros, pues no se reportaron los efectos secundarios esperados, ni se reportaron algunos otros. Tampoco se alteraron los tiempos de coagulación.

Conclusiones

La estrategia terapéutica de la combinación CLK es una herramienta útil en el alivio del dolor agudo moderado a severo, especialmente en el control del dolor postoperatorio, pues se encontró que tiene mayor eficacia que K solo en la disminución de la intensidad del dolor, duración más prolongada del tiempo de analgesia y menores requerimientos de analgesia de rescate, siendo ambos compuestos igualmente seguros. Los resultados podrían ser replicados en estudios futuros, incluso para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación en otro tipo de procedimientos quirúrgicos u otras causas de dolor moderado a severo, pues no existen estudios que hayan evaluado la combinación con las dosis utilizadas en esta investigación.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Eduardo Ramírez San Juan, quien realizó el análisis estadístico de los resultados de la investigación.

Financiamiento

Los autores declaran que el estudio fue financiado por Farmacéuticos Rayere, S.A.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación

humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Hernández-Hernández L, Ramírez-Bermejo A, Peña-Riveron AA, Gordillo-Álvarez V. Analgesia postoperatoria basada en protocolos. Rev Mex Anestesiol. 2017;40(Supl 1, abril-junio):S233-S235.
2. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Anesthesiology. 2012;116(2):248-73.
3. Chan JJI, Tan CW, Yeam CT, Sultana R, Sia ATH, Habib AS, et al. Risk factors associated with development of acute and sub-acute post-cesarean pain: A prospective cohort study. J Pain Res. 2020;13:2317-28.
4. Ramos-Rangel GE, Ferrer-Zaccaro LE, Mojica-Manrique VL, González-La Rotta M. Manejo analgésico durante el postoperatorio de cesárea: estrategias farmacológicas. Rev Colomb Anestesiol. 2017;45(4):327-34.
5. Domke PR, Contreras-Domínguez V, Contreras Chassin-Trubert F, Carbonell-Bellolio P. Manejo del dolor agudo postoperatorio en operación cesárea. Rev Chil Obstet Ginecol. 2018;83(6):635-42.
6. Rosa-Díaz J, Navarrete-Zuazo V, Díaz-Mendiondo M. Dolor postoperatorio y analgesia multimodal preventiva. Rev Mex Anestesiol. 2014;37(1):18-26.
7. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: A Clinical Practice Guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain. 2016;17:131-57.
8. Joshi GP, Schug SA, Kehlet H. Procedure-specific pain management and outcome strategies. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2014;28(2):191-201.
9. Moore RA, Derry S, McQuay HJ, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. Cochrane Data-base of Systematic Rev. 2011;9:CD008659.
10. McQuay HJ, Carroll D, Gues P, Juniper RP, Moore RA. A multiple dose comparison of ibuprofen and codeine and paracetamol codeine and caffeine after third molar surgery. Anaesthesia. 1992;47:672-7.
11. Olmedo MV, Gálvez R, Vallecillo M. Comparación paralela doble ciego de dosis múltiples de ketorolaco, ketoprofeno y placebo administrados por vía oral a pacientes con dolor dental postoperatorio. Rev Soc Esp Dolor. 2002;9:23-30.
12. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964; Tokyo, Japan, October 1975; Venice, Italy, October 1983; Hong Kong, September 1989; Republic of South Africa, October 1996, and Edinburgh, Scotland, October 2000.
13. Abouleish AE, Leib ML, Cohen NH. ASA provides examples to each ASA physical status class. ASA Monitor. 2015;79:38-49.

REVISTA DEL
HOSPITAL JUÁREZ
DE MÉXICO

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Transferencia de anticuerpos IgG SARS-CoV-2 anti-S (*spike*) en recién nacidos de madres vacunadas contra COVID-19 durante el tercer trimestre de embarazo

Transmission of IgG SARS-CoV-2 anti-S antibodies in newborns of mothers vaccinated against COVID-19 during the third trimester of pregnancy

Jimena Reyes-Hernández[1], María C. Casillas-Casillas[2], Jimena Zárate-Canul[3], Jose L. Rámirez-Haua[3], José Iglesias-Leboreiro[3], Isabel Bernárdez-Zapata[3] y Mario E. Rendón-Macías[4]*

[1]*División de Pediatría y Neonatología, Hospital Español de México, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle;* [2]*División de Infectología y Microbiología clínica, Hospital Español de México;* [3]*División de Pediatría y Neonatología, Hospital Español de México, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle;* [4]*División de Pediatría y Neonatología, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Ciudad de México, México*

Resumen

Antecedentes. *Por la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), debida al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), y debido al riesgo de complicaciones fetales y neonatales, se vacunó a grupos vulnerables como embarazadas.* **Objetivo.** *Evaluar la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos a sus hijos.* **Material y método.** *Estudio transversal con medición sérica de inmunoglobulina (Ig) G anti-spike (anti-S) al nacimiento (binding antibody units [BAU]/ml), en hijos de mujeres inmunizadas después de la semana 27 de gestación y comparar los niveles de IgG anti-S según la vacuna recibida.* **Resultados.** *Se midieron los niveles en 122 neonatos. Con excepción de uno, el resto tuvieron niveles protectores > 0.8 BAU/ml (independientemente del número de dosis maternas). Los niveles de IgG anti-S fueron más altos en dos dosis maternas (mediana de 9.7 BAU/ml contra una 2.76 BAU/ml; U Mann-Whitney, p = 0.019). Los niveles fueron semejantes entre los tipos de vacunas: BNT162b2 (9.8 BAU/ml), AZD1222 (9.6 BAU/ml), mRNA-1273 (9.16 BAU/ml), Gam-COVID-Vac (8.3 BAU/ml) y Ad5-nCoV (5.8 BAU/ml), y menores para la JNJ-78436735 (1.8 BAU/ml) (Kruskal Wallis, p = 0.000032).* **Conclusión.** *Cualquier esquema de vacunación de dos dosis generó niveles protectores IgG anti-S en los neonatos. Una sola dosis se asoció a niveles más bajos pero aún protectores. El tipo de vacuna no parece afectar la inmunización pasiva del neonato.*

Palabras clave: *COVID-19. Vacunación. Recién nacido. Anticuerpos. Embarazo.*

Abstract

Background. *Due to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), vulnerable groups such as pregnant women were vaccinated owed to the risk of fetal and neonatal complications. Our objective was to evaluate the transplacental transfer of maternal antibodies to their children.* **Material and method.** *Cross-sectional study with serum measurement of IgG anti-spike levels at birth (BAU/ml), in children of women immunized after week 27 of gestation and comparing anti-spike levels according to the vaccine received.*

***Correspondencia:**
Jimena Reyes-Hernández
E-mail: jimenarehe@gmail.com

Fecha de recepción: 19-05-2022
Fecha de aceptación: 16-10-2022
DOI: 10.24875/RHJM.22000047

Disponible en internet: 27-03-2023
Rev Hosp Jua Mex. 2023;90(1):20-25
www.revistahospitaljuarez.com

1405-9622/© 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Results. *Levels were measured in 122 neonates. With the exception of one, the rest had protective levels > 0.8 BAU/ml (regardless of the number of maternal doses). Anti-spike levels were higher at two maternal doses (median 9.7 BAU/ml vs. one 2.76 BAU/ml; Mann-Whitney U, p = 0.019). Levels were similar between vaccine types: BNT162b2 (9.8 BAU/ml), AZD1222 (9.6 BAU/ml), mRNA-1273 (9.16 BAU/ml), Gam-COVID-Vac (8.3 BAU/ml), and Ad5-nCoV (5.8 BAU/ml), and lower for JNJ-78436735 (1.8 BAU/ml) (Kruskal Wallis, p = 0.000032).* **Conclusion.** *Any two-dose vaccination schedule generated protective anti-spike levels in neonates. A single dose was associated with lower but still protective levels. The type of vaccine does not seem to affect the passive immunization of the neonate.*

***Keywords*:** *COVID-19. Vaccination. Newborn. Antibodies. Pregnancy.*

Introducción

A principios de 2020, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) reconocieron al embarazo como un estado de riesgo para la infección grave por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)[1,2] y para sus complicaciones. También existe evidencia a favor de una enfermedad más grave en neonatos y lactantes menores comparada con niños preescolares y escolares[3]. Ante este riesgo se estableció como prioridad la vacunación de las gestantes, con el objetivo de estimular su sistema inmunitario en la producción de anticuerpos protectores transferibles al feto (inmunoglobulina [Ig] G) y causar una protección pasiva en el recién nacido contra esta enfermedad.

Aunque los casos por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) reportados en neonatos en el mundo es muy inferior en comparación con el de adultos, y al parecer en la mayoría de ellos la infección parece ser asintomática o con síntomas leves, el riesgo de una enfermedad grave no puede descartarse, sobre todo en los neonatos pretérmino.

La urgencia de combatir esta infección incitó el desarrollo mundial de diferentes vacunas dirigidas contra el SARS-CoV-2. Hasta este estudio, las vacunas aprobadas son de seis tipos dirigidas contra la proteína de la espícula (*spike*), para estimular la síntesis de anticuerpos y células T de defensa. Esta proteína de la espícula del SARS-CoV-2 es la pieza clave para su entrada a la célula huésped y tiene dos dominios, S1 y S2, el segundo se fusiona a la membrana celular y determina la invasión y diseminación viral[4].

A partir de diciembre del 2020 se inició la campaña de vacunación a nivel nacional para mujeres embarazadas con el propósito de proporcionar protección a ellas y a sus hijos. Sin embargo, la eficacia de la vacuna sobre la protección pasiva del neonato aún no se encuentra totalmente evaluada en relación con el grado de inmunidad. Así mismo, aún existe escasa información sobre el momento óptimo para la inmunización[5].

Nuestro objetivo fue determinar la transmisión transplacentaria de inmunidad pasiva en mujeres vacunadas durante el último trimestre del embarazo por medio de la medición de los niveles séricos de anticuerpos IgG anti-S (*spike*) SARS-CoV-2 en sus hijos.

Material y método

Es un estudio transversal en 122 neonatos de término o pretérmino nacidos en un hospital privado de la Ciudad de México durante el periodo del 1 de junio al 30 de noviembre de 2021.

Se revisaron las concentraciones de IgG anti-S inducidas por las vacunas contra el SARS-CoV-2, por medio de muestras tomadas de la arteria umbilical, por sangre obtenida de catéter umbilical o por venopunción durante las primeras 72 horas de vida extrauterina.

Los criterios de selección fueron: neonatos nacidos de madres con el antecedente de vacunación (al menos una dosis o completar esquema) anti-COVID-19 durante el tercer trimestre de la gestación. Excluimos los neonatos cuyas madres presentaron infección asintomática o sintomática por COVID-19 al momento del nacimiento, demostrada por reacción en cadena de polimerasa (PCR) y si la madre había recibido o recibía algún tratamiento inmunosupresor. Se indagó sobre el esquema de inmunización recibido por la madre y su historia clínica gestacional. Se registraron los niveles de IgG anti-S anotados en el expediente del neonato.

La cuantificación de los niveles de IgG anti-S se llevó a cabo en muestras serológicas mediante prueba inmunoenzimática indirecta (ELISA). De acuerdo con el análisis utilizado para su determinación, estos pueden ser positivos a partir del día 11 posvacuna. La prueba tiene una sensibilidad del 94.4% y una especificidad del 99.5 al 100% para embarazadas comparado con otras condiciones como infecciones y factores reumatoides. El procesamiento de la prueba ELISA se realizó con el equipo EUROIMMUN, compañía Perkin Elmer de Medizinische LaborDiagnostics®, estandarizado desde 2020, con número de orden EI2606-9601G,A. Las

unidades de reporte se dan en forma estandarizada en unidades de unión de anticuerpos BAU/ml (por sus siglas en inglés, *binding antibody units*). El ensayo de calibración se llevó a cabo por curva de calibración de 6 puntos de diferentes diluciones en acuerdo con las referencias de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y correlacionado con el estándar (coeficiente de determinación r^2: 0.99). El punto de corte para considerar niveles protectores fue de > 0.8 BAU/ml. Esta técnica no evalúa la funcionalidad de la actividad neutralizante.

Análisis estadístico

Los datos cualitativos se resumieron en frecuencias simples y relativas en porcentajes. Los datos de los niveles de IgG anti-S por distribución no normal fueron resumidos en medianas y cuartiles 1-3. Para comparar los niveles entre los neonatos cuyas madres cumplieron dos dosis de vacunación contra una dosis se analizó con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para la comparación entre los niveles de anticuerpos IgG anti-S según la vacuna recibida, debido a la diferencia de participantes en los diferentes grupos (algunos con n < 30) se realizó análisis no paramétrico con la prueba de Kruskal-Wallis. Para análisis *post hoc* se corrigió el nivel de significancia estadística con una p = 0.007 (Bonferroni). Se consideró un nivel de significancia estadística un valor de p < 0.05. Los análisis se realizaron con el programa estadístico PRISM v9[c].

Resultados

En el periodo revisado, 116 mujeres embarazadas cumplieron los criterios de selección; de estos embarazos nacieron 122 neonatos, seis fueron gemelares. En la tabla 1 presentamos las características de las madres gestantes. La edad promedio fue de 34.7 años; solo un tercio con antecedentes de comorbilidades previas. La primera dosis de vacunación recibida para las 116 embarazadas fue administrada después de la semana 18 de gestación, con mediana de 27 semanas. Una segunda dosis se completó en 102 (88%) de los embarazos, el resto fueron vacunadas por primera vez al finalizar su tercer trimestre y por la fecha del parto no completaron el esquema de dos dosis.

La mayoría recibió la vacuna BNT162b2 (BioNTech, Pfizer®), seguida en porcentajes menores al 10% por la de AZD1222 (AstraZeneca®), Gam-COVID-Vac (Sputnik V), mRNA-1273 (Moderna/NIAID), JNJ-78436735 (Johnson&Johnson/Janssen®) y solo dos madres recibieron Ad5-nCoV (CanSino Biologics Inc.).

Tabla 1. Características de las madres vacunadas contra SARS-CoV-2 en el tercer trimestre de gestación (n = 116)

Datos		Media	[1DT]
Edad materna en años		34.7	[4]
Comorbilidad materna	No	78	(67.2)
	Sí	38	(32.8)
SEG anti-COVID 1 dosis	Mediana [mín-máx]	27	[18-35]
SEG anti-COVID 2 dosis*	Mediana [mín-máx]	32	[26-40]
Vacuna recibida	BNT162b2 (BioNTech,Pfizer®)	86	(74.1)
	AZD1222 (AstraZeneca®)	10	(8.6)
	Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	10	(8.6)
	mRNA-1273 (Moderna/NIAID)	5	(4.3)
	JNJ-78436735 (Johnson&Johnson/ Janssen®)	3	(2.6)
	Ad5-nCoV (CanSino Biologics Inc.)	2	(1.7)
Infección gestacional por SARS-CoV-2		19	(16.4)
Con otra infección Cervicovaginitis IVU		 14 5	 (12) (4.3)

*Solo 102 recibieron segunda dosis.
DT: desviación estándar; IVU: infección de vías urinarias; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; SEG: semanas de edad gestacional.

En 19 mujeres (16.4%) se documentó infección gestacional por SARS-CoV-2 durante el embarazo con síntomas respiratorios leves y prueba confirmatoria PCR, pero ya negativas al momento del parto.

En relación con los recién nacidos hubo un discreto predominio de mujeres contra hombres (Tabla 2). Dieciocho fueron pretérminos (dos moderados y 16 tardíos). Con respecto a su peso para la edad gestacional en cuatro (3.2%) fue bajo. Cerca del 80% nacieron por vía cesárea sin ninguna complicación. Por lo anterior, el 92.6% pudieron ser seguidos en su evolución posnatal en el cunero fisiológico y solo nueve neonatos ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), principalmente por el bajo peso al nacer o ser muy prematuros. Todos los atendidos en cunero se egresaron con su

Tabla 2. Características de los neonatos hijos de madres vacunadas contra SARS-CoV-2 en el tercer trimestre de gestación

Datos	n	(%)
Sexo		
Femeninos	69	(56.7)
Masculinos	53	(43.3)
Producto		
Término	104	(85.2)
Pretérmino	18	(14.8)
Productos gemelares	6	(4.9)
Vía de nacimiento		
Parto vaginal	25	(20.5)
Cesárea	97	(79.5)
Estancia		
Cuna	113	(92.6)
UCIN	9	(7.4)
Sitio de toma de muestra		
Cordón	111	(91)
Venosa	11	(9)
	Media	**[1DT]**
Talla en cm	47.7	[2.6]
Perímetro cefálico en cm	34.2	[1.6]

SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

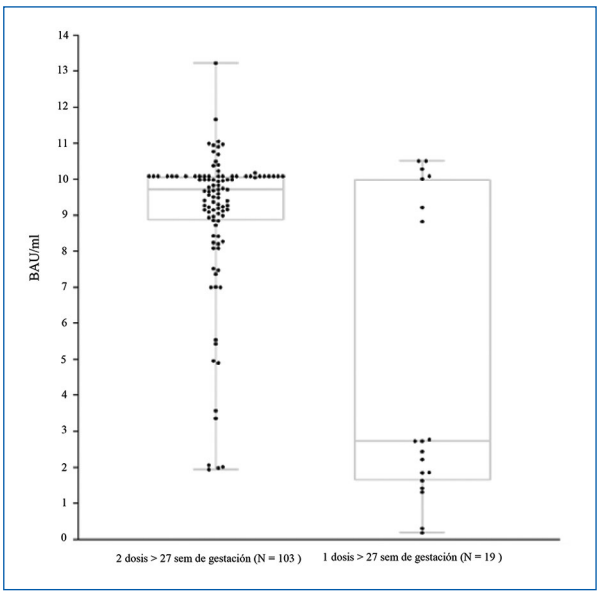

Figura 1. Comparación de niveles de anticuerpos IgG anti-S (*spike*) SARS-CoV-2 según número de dosis recibidas a partir del tercer trimestre de gestación. BAU: *binding antibody units;* SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

madre dentro de las siguientes 72 horas de vida. Los neonatos internados en la UCIN se egresaron según su evolución y maduración. Ninguno falleció. Las tomas de muestra para la determinación de IgG anti-S fueron obtenidas en el 91% de sangre arterial del cordón umbilical y el 9% restante de catéter umbilical o venopunción.

Los niveles de IgG anti-S fueron más altos en los neonatos hijos de madres que recibieron dos dosis de vacunación (mediana de 9.7, de 1.95 a 11 BAU/ml) contra los de una sola (mediana de 2.76, de 0.3 a 13.2 BAU/ml; U Mann-Whitney 1,249.5, p = 0.019) (Fig. 1). Con excepción de un neonato, el resto (99.9%) tuvieron niveles > 0.8 BAU/ml. El neonato con niveles de 0.3 BAU/ml (negativo) fue un producto de 38 semanas de gestación, cuya madre había recibido una sola dosis en la semana 35 de su gestación, de la vacuna de BNT162b2 (BioNTech, Pfizer®). Al analizar los niveles de IgG anti-S según la vacuna aplicada (Fig. 2), los niveles más bajos fueron en los hijos de madres inmunizadas con JNJ-78436735 (Johnson&Johnson, Janssen®) (mediana: 1.8 BAU/ml; media: 1.9 ± 0.7). Los valores más altos se encontraron con la vacuna de BNT162b2 (BioNTech, Pfizer®) (mediana: 9.8 BAU/ml; media: 9 ± 2.6), seguidos de AZD1222 (AstraZeneca®) (mediana: 9.6 BAU/ml; media: 10.6 ± 7.2), mRNA-1273 (Moderna/NIAID) (mediana: 9.16 BAU/ml; media: 9.14 ± 1.12), Gam-COVID-Vac (Sputnik V) (mediana: 8.3 BAU/ml, media: 6.7 ± 3.45) y Ad5-nCoV (CanSino Biologics Inc.) (mediana: 5.8 BAU/ml; media: 5.8 ± 4.8) (Kruskal-Wallis, p = 0.000032).

Discusión

La vacunación contra COVID-19 en embarazadas mayores de 18 años se autorizó desde diciembre del 2020 de acuerdo con la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la CDC y la OMS[6], ello a pesar de no contarse con estudios concluyentes en su riesgo, pero con evidencia sugestiva de ser similar al esperado en mujeres no gestantes, así como un riesgo mínimo de daño fetal[7]. Incluso, diversos estudios han afirmado que la aplicación de una segunda dosis disminuyó el riesgo de hospitalización para sus hijos lactantes hasta los seis meses de edad[8]. Para reforzar la aplicación de esquemas de vacunación con doble dosis, un estudio en enero de 2022 evidenció que las infecciones por SARS-CoV-2 en el embarazo se presentaron en el 77.4% de no vacunadas, en el 11.5% con esquema incompleto y en el 11.1% con esquema completo. Más importante, las muertes perinatales ocurrieron en mujeres no vacunadas[9].

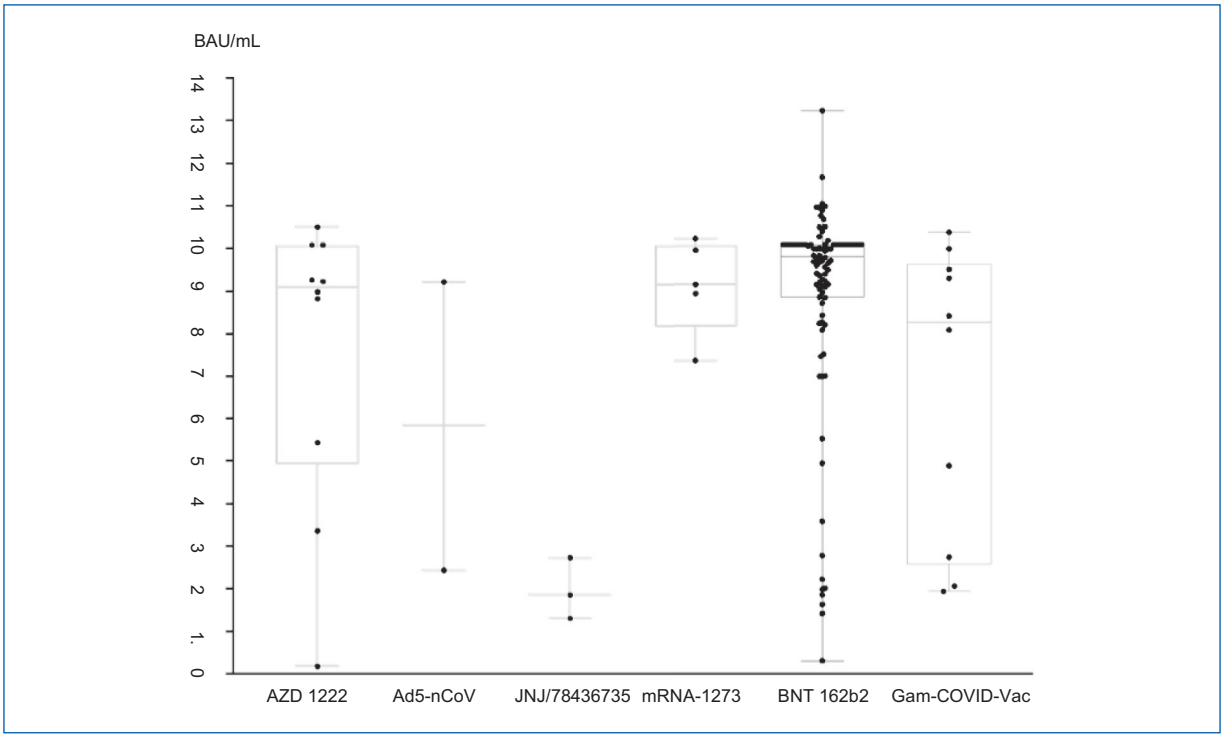

Figura 1. Comparación de niveles de anticuerpos IgG anti-S (*spike*) SARS-CoV-2 según la vacuna recibida a partir del tercer trimestre de gestación. Kruskal Wallis (p = 0.000032); AZD1222 vs. mRNA-1273 (p = 0.007); Ad5-nCoV vs. mRNA-1273 (p = 0.002); JNJ-78436735 vs. mRNA-1273 (p = 0.000022); BNT162b2 (p = 0.000023). BAU: *binding antibody units;* SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

Los datos obtenidos en nuestro trabajo nos permiten confirmar que la vacunación contra COVID-19 durante el embarazo provoca un rápido aumento en los títulos de IgG y una transferencia transplacentaria efectiva, así como inmunidad humoral materna y neonatal. Así mismo, mostraron una mayor efectividad cuando se completaron las dos dosis recomendadas, independientemente de la vacuna recibida, reforzando las recomendaciones de las autoridades sanitarias[7] en cuanto a la superioridad de los esquemas de vacunación con dos dosis para generar inmunidad contra esta infección. Respecto a la seguridad de las vacunas contra COVID-19 durante el embarazo, en nuestro estudio ningún neonato presentó efectos adversos durante las primeras 72 horas de vida extrauterina. En otros estudios tampoco se han informado[10].

Los niveles más bajos de IgG anti-S se encontraron en los recién nacidos de madres que recibieron vacunas de tipo vector (JNJ-78436735 y Ad5-nCoV), todos ellos con niveles protectores. Es de comentar que estas vacunas fueron aplicadas en una sola dosis a sus madres, tal como se recomendó para la población en general.

Las fortalezas de este estudio fueron: la disponibilidad de la medición de los anticuerpos IgG anti-S en todos los embarazos atendidos, la oportunidad de analizar el efecto de varias vacunas dada la variabilidad del recurso en México y el contar con un solo laboratorio y método de medición para una mejor comparación de los resultados. Por otro lado, la principal limitante fue la diferencia en el tamaño de la muestra de mujeres embarazadas entre las vacunas: el 21.5% del tipo vectores contra el 78.4% del tipo ARNm.

Aún hay preguntas que evaluar, como el momento óptimo para la vacunación materna; en este estudio las mujeres fueron vacunadas o completaron su esquema en el tercer trimestre de embarazo, se desconoce si la vacunación más temprana genera concentraciones más elevadas de anticuerpos en el neonato. Aún se ignora la durabilidad de los anticuerpos maternos y la duración de la inmunidad en el neonato y su funcionalidad. Se necesita establecer si una tercera dosis de vacuna anti-COVID19 (*booster*) generaría títulos más altos de anticuerpos y de esta forma otorgar protección por más tiempo en los neonatos. En este estudio no incluimos embarazadas con una tercera dosis anti-COVID.

Conclusión

Los niveles de IgG anti-S positivos encontrados en la sangre de los neonatos estudiados aportan evidencia para continuar con la vacunación en mujeres embarazadas durante su tercer trimestre de gestación. Al parecer el tipo de vacuna no influye en la protección pasiva del neonato. Se necesitan más estudios para establecer si esta ausencia de diferencias para algunas vacunas puede ser asociada a muestras pequeñas, asimismo mejorar la precisión de las dosis recomendadas y la seguridad en los neonatos.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19 [Internet]. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [acceso: 09/09/21]. Disponible en: https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 (coronavirus disease): people with certain medical conditions [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention [acceso: 09/09/21]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html
3. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. JAMA. 2020;323(18):1846-8.
4. Papageorgiou AC, Mohsin I. The SARS-CoV-2 Spike glycoprotein as a drug and vaccine target: structural insights into its complexes with ACE2 and antibodies. Cells. 2020;9(11):2343.
5. Atyeo C, Pullen KM, Bordt EA, Fischinger S, Burke J, Michell A, et al. Compromised SARS-CoV-2-specific placental antibody transfer. Cell. 2021;184(3):628-42.e10.
6. Kriss J, Reynolds L, Wang A, Stokley S, Cole M, Harris L, et al. COVID-19 vaccine second-dose completion and interval between first and second doses among vaccinated persons - United States, December 14, 2020-February 14, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(11):389-95.
7. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Statement: SARS-CoV-2 Vaccination in Pregnancy [Internet]. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); 2020 [acceso: 09/09/21]. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2591/SMFM_Vaccine_Statement_12-1-20_(final).pdf
8. Halasa NB, Olson SM, Staat MA, Newhams MM, Price AM, Boom JA, et al. Effectiveness of maternal vaccination with mRNA COVID-19 vaccine during pregnancy against COVID-19-associated hospitalization in infants aged 6 months-17 States, July 2021-January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(7):264-70.
9. Stock S, Carruthers J, Calvert C, Denny C, Donaghy J, Goulding A, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland. Nat Med. 2022;28(3):504-12.
10. Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, Heath P, Ladhani S, Le Doare K, et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2):236.e1-236.e14.

REVISTA DEL
HOSPITAL JUÁREZ
DE MÉXICO

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO ESPECIAL

Neurofibroma plexiforme gigante aislado en región lumbosacra: reporte de caso

Isolated giant pigmented neurofibroma in lumbosacral region: case report

Alexa Rios-Acosta, Brenda E. Vázquez-López, Juan S. Gutiérrez-Campos y Luis H. Padrón-Rivera*

Servicio de Cirugía, Hospital General de Celaya, Secretaría de Salud, Celaya, Gto., México

Resumen

Introducción. *Los neurofibromas plexiformes son lesiones alargadas, difusas, con apariencia en «bolsa de gusanos», comúnmente son considerados patognomónicos de la enfermedad de von Recklinghausen, aunque se han documentado casos aislados.* **Reporte de caso.** *Paciente de sexo masculino de 53 años con neurofibroma plexiforme gigante aislado en región lumbosacra de 15 años de evolución. Se realizó biopsia incisional, confirmando el diagnóstico, por lo que se realizaron estudios preoperatorios para posteriormente realizar resección amplia. El informe definitivo de patología reportó «neurofibroma plexiforme de 70 cm de diámetro mayor, de 20.5 kg con hiperplasia mixta sin presencia de células fusiformes y formación de aneurismas».* **Resultados.** *Actualmente se encuentra en vigilancia y lleva seguimiento trimestral y resonancia magnética semestral. Se valorará resección en caso de recurrencia y plastia de reducción en región glútea de acuerdo con expectativas del paciente.* **Conclusiones.** *El manejo de los neurofibromas plexiformes es complejo debido a su tamaño y a su naturaleza infiltrativa, impidiendo a menudo la resección total. En el caso presentado logramos realizar una resección amplia y con ello se logró una mejor calidad de vida para el paciente y su entorno familiar. La embolización prequirúrgica en neurofibromas plexiformes gigantes influiría de manera positiva en la morbimortalidad de pacientes con estas condiciones.*

Palabras clave: *Neurofibroma plexiforme gigante aislado. Resección. Aneurisma. Lumbosacro.*

Abstract

Introduction. *Plexiform neurofibromas are elongated, diffuse lesions, with a "bag of worms" appearance. They are commonly considered pathognomonic of von Recklinghausen's disease, although isolated cases have been documented.* **Case report.** *A 53 year-old male patient with isolated giant plexiform neurofibroma in the lumbosacral region of 15 year of evolution. An incisional biopsy was performed confirming the diagnosis, so preoperative studies were performed to later perform a wide resection. The final pathology report mentions "plexiform neurofibroma of 70 cm of greater diameter, of 20.5 kg, with mixed hyperplasia without the presence of spindle cells and aneurysm formation".* **Results.** *He is currently under surveillance and has a quarterly follow-up, with a semi-annual MRI. Resection in case of recurrence and reduction plasty in the gluteal region will be evaluated according to the patient's expectations.* **Conclusions.** *The management of plexiform neurofibromas is complex due to their size and their infiltrative nature, often preventing total resection. In the case presented, we were able to perform a wide resection, thereby achieving a better quality of life for the patient and his family environment. Presurgical embolization in giant plexiform neurofibromas would positively influence the morbidity of patients with these conditions.*

Keywords: *Isolated giant plexiform neurofibroma. Resection. Aneurism. Lumbosacral.*

***Correspondencia:**
Alexa Rios-Acosta
E-mail: aleexa_96@hotmail.com

Fecha de recepción: 22-03-2022
Fecha de aceptación: 08-10-2022
DOI: 10.24875/RHJM.22000034

Disponible en internet: 27-03-2023
Rev Hosp Jua Mex. 2023;90(1):26-33
www.revistahospitaljuarez.com

1405-9622/© 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Los neurofibromas (NF) son tumores benignos, poco comunes, que surgen del tejido conectivo de la vaina neural, más comúnmente de nervios periféricos, que pueden involucrar múltiples fascículos o ramas de un nervio. Se han descrito tres tipos principales de NF: localizados, difusos y plexiformes[1].

Los NF solitarios usualmente se presentan como lesiones polipoides pequeñas, mientras que los difusos tienen una apariencia similar a formación de placas. Los NF plexiformes son lesiones alargadas, difusas, con apariencia en «bolsa de gusanos», pigmentados, y comúnmente son considerados patognomónicos de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), o enfermedad de von Recklinghausen, y tienen un riesgo significativo de malignización[2].

Tabla 1. Se requiere de la presencia de dos o más criterios para el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

Criterios diagnósticos de la NF1	
Manchas café con leche	6 o más, mayores de 15 mm en adultos
Neurofibromas	2 o más de cualquier tipo o 1 plexiforme
Efélides	Axilares o inguinales
Un tumor de la vía óptica	
Nódulos de Lisch	2 o más
Una lesión ósea distintiva	Displasia del esfenoides/ adelgazamiento de la cortical de huesos largos
Pariente de primer grado con NF1	Padre, hermano o hijo

Neurofibromatosis tipo 1

La NF1, o enfermedad de von Recklinghausen, es un trastorno de carácter hereditario (50% atribuidos a mutación *de novo*) con herencia autosómica dominante. El gen de la NF1 está localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2); el producto de este gen es una proteína supresora de tumores llamada neurofibromina[3]. Su incidencia se estima en 1 de cada 3,000 a 4,000 nacidos vivos y afecta a hombres y mujeres de manera similar en todas las razas. Esta mutación predispone a los pacientes a desarrollar múltiples NF[4].

La NF1 fue descrita en 1882 por von Recklinghausen y se establecieron criterios diagnósticos en 1988 en el Consenso para neurofibromatosis del Instituto Nacional de Salud, entre los cuales se incluyen manchas café con leche, NF, efélides axilares o inguinales, nódulos de Lisch, familiares con NF1, lesiones óseas y tumores de la vía óptica[3,5] (Tabla 1). Sin embargo, se han descrito variantes clínicas como el NF solitario sin neurofibromatosis[6] y la neurofibromatosis segmentaria[7], donde se presentan algunas características clínicas de la NF1, pero sin reunir los criterios diagnósticos establecidos como es el caso de nuestro paciente.

La presentación más común de los NF plexiformes es en la región de cara y cuello, siendo los de extremidades menos frecuentes, estos últimos altamente vascularizados[5], raramente crecen más de 5 cm, sin embargo algunos NF presentan un crecimiento continuo y finalmente se convierten en lesiones gigantes[4], dando el aspecto de «bolsa de gusanos»[2]. No existe un consenso para definir «gigante», algunos autores han propuesto que el término se reserve para tumores con peso mayor a 20 kg, o con un peso mayor al 20% del peso del paciente[8,9].

La presentación clínica es variable en relación con la localización y el volumen tumoral. Se han reportado casos en los que el paciente se presenta con dolor[3], crecimiento acelerado[4], dificultad para la deambulación[5], ulceración, sangrado masivo e infección de tejidos blandos[8,10].

El riesgo de transformación maligna en individuos con NF1 y NF plexiforme es del 2-5%, y el riesgo de desarrollarlo a lo largo de su vida es del 10%, e incluso hasta un 30% en individuos con NF plexiforme sintomático (dolor, cambios en la coloración y textura, así como incremento de tamaño y deterioro neurológico)[5,9].

Histológicamente los NF son hipocelulares, compuestos por células fusiformes con núcleos de contorno ondulante, con bordes celulares poco definidos dispuestos al azar sobre una matriz rica en mucopolisacáridos ácidos, fibras de colágena sueltas en forma irregular de color azul con la tinción de Masson (característica útil para el diagnóstico) descritas como en forma de cuerda (*ropey collagen*) o de «zanahoria rallada»[11]. Por inmunohistoquímica los NF son positivos en forma multifocal para S-100 y para SOX-10, a diferencia de los schwannomas, que tienen positividad difusa a estos dos marcadores[11]. Los mastocitos son un componente importante de los NF y estos se hacen evidentes con CD117/c-kit y triptasa, que constituyen los mejores marcadores inmunohistoquímicos para identificarlos[11].

Para el diagnóstico del NF y sus variantes la inmunohistoquímica es únicamente complementaria, ya que el diagnóstico se hace con las características histológicas en los colores teñidos con hematoxilina y eosina[11].

Neurofibromatosis tipo 2

La neurofibromatosis tipo 2 (NF2) es un desorden neurocutáneo sintomático con herencia autosómica dominante donde el gen *NF2* está afectado y se localiza en el cromosoma 22, el cual codifica una proteína de membrana llamada merlina, también conocida como schwanomina[1]. Las manifestaciones clínicas se suelen expresar entre los 18 y 24 años. Como regla general, a los 30 años la mayoría de los pacientes han desarrollado schwannomas vestibulares bilaterales, siendo esta la característica principal de NF2; pueden desarrollar schwannomas en otros nervios (periféricos y craneales), así como meningiomas, y raramente ependimomas y astrocitomas. El hallazgo ocular más frecuente es la catarata subcapsular posterior. Durante la infancia se puede detectar una mononeuropatía, en forma de parálisis facial o estrabismo por compromiso del III par craneal. Manchas café con leche presentes en menor número que en NF1[1].

Schwannomatosis

Enfermedad que comparte muchas características con la neurofibromatosis. El diagnóstico definitivo de schwannomatosis se realiza tras confirmar la presencia de dos o más schwannomas histológicamente demostrados y tras descartar la existencia de otros síntomas de NF1 o la aparición de tumores vestibulares en individuos mayores de 18 años característico de la NF2[12].

El schwanoma o neurilenoma es una tumoración benigna que afecta los nervios periféricos, originadas de las células de Schwan, produciendo una tumoración de crecimiento lento, excéntrica, encapsulada, bien delimitada de la cubierta del nervio, que con frecuencia termina por hacerse dolorosa, siendo el rasgo característico. Se diagnostican entre la tercera y la sexta década de la vida y suelen presentarse de manera solitaria en pacientes sin otra patología asociada, ocasionalmente pueden presentar múltiples schwannomas localizados en el sistema nervioso periférico, incluyendo pares craneales, plexos braquial y lumbosacro o nervios periféricos mayores[12]. Las características histológicas de la schwannomatosis celular son: ausencia de necrosis, presencia de una cápsula con agregados linfoides, ausencia de arquitectura fasciculada y expresión difusa e intensa a la proteína S-100 y SOX10 con Ki-67 menor al 20%[11,12].

Es debido hacer un diagnóstico diferencial entre estas tres patologías, ya que cada una tiene sus características diagnósticas específicas.

Opciones terapéuticas no quirúrgicas

Inhibidores de cinasas

Las opciones de tratamiento para los NF históricamente son limitadas, los agentes quimioterapéuticos convencionales han demostrado poco efecto en este tipo de tumores; sin embargo con la mejor comprensión de la patogénesis molecular, los tratamientos dirigidos han demostrado grados de éxito alentadores[13]. Un estudio realizado con interferón pegilado demostró duplicar el tiempo de progresión, sin embargo se relacionó con efectos secundarios intolerables y solo efecto en la progresión, sin presentar respuesta tumoral[13]. En 2016 se publicó un estudio fase I con selumetinib, un inhibidor de cinasa, con disminución del volumen tumoral. Por lo que se realizó un estudio fase II en 2020, que confirmó un 20% de disminución de volumen tumoral, con un perfil de seguridad aceptable, reportando eventos adversos como náuseas, vómito y diarrea tolerables. El selumetinib fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2020 para pacientes de 2 a 18 años para NF1, inoperables o sintomáticos[13]. Se han ensayado otros inhibidores de cinasas como trametinib y binimetinib, en los que se han reportado diferentes grados de eficacia, con limitada respuesta tumoral, sin reportes de respuestas completas y progresión posterior al cese de la terapia[13]. En estudios preclínicos, el cabozantinib, un inhibidor de cinasa múltiple, reportó un 42% de respuestas parciales (definida como disminución de volumen tumoral mayor del 20%), mejora del tiempo libre de progresión y mejoría clínica[13]. Se requiere de más estudios para determinar un tratamiento estándar. Actualmente se ensaya la asociación de cabozantinib junto a otros inhibidores de cinasa[13].

Inhibidores de mTOR

Debido a las respuestas incompletas con el uso de inhibidores de cinasas, se han estudiado combinaciones

con inhibidores de la diana de mTOR[14]. La proteína mTOR recibe este nombre por ser la diana de los mamíferos para la rapamicina, antibiótico macrólido que se ha utilizado como inmunosupresor en la prevención del rechazo de trasplantes, que inhibe la respuesta inmunitaria en los mamíferos mediante una depresión de la proliferación de los linfocitos[14]. La rapamicina se liga a una proteína citosólica llamada FKBP12 y el complejo rapamicina-FKBP12 inhibe la actividad de una cinasa involucrada en la proliferación linfocítica. Esta cinasa se conoce hoy como mTOR[14]. La mTOR es una enzima de 290 kD que controla distintas señales intracelulares implicadas en el crecimiento y la proliferación celulares. Se trata de una cinasa de serina y treonina implicada en la utilización de nutrientes y en el mantenimiento de la viabilidad de las células normales. La actividad de la mTOR es indispensable para las células normales, de modo que la pérdida de su actividad durante la vida embrionaria produce la muerte intrauterina[14]. En las células tumorales la proteína mTOR se encuentra alterada en raras ocasiones, lo que sugiere que la pérdida de la función de esta enzima supone una desventaja para la proliferación tumoral[14].

Inhibición de MEK

La inhibición de la MEK (*mitogen-activated protein kinase*) junto a mTOR ha demostrado sinergia en estudios *in vitro* e *in vivo*[15]. En ensayos preclínicos se utilizó combinación de sirolimús con ganetespib, la cual no demostró respuesta en pacientes con tumores de la vaina neural[15]. Otro estudio en el que se combinó everolimús con bevacizumab también demostró falta de potencial clínico en un estudio fase II[15]. Actualmente se encuentran estudios fase II corriendo con la combinación de sirolimús más selumetinib; y otro más que combina sapanisertinib con histona desacetilasa[15].

Caso clínico

Hombre de 53 años de edad. Se realizó interrogatorio inicial intencional con presión arterial normal, y sin encontrar antecedentes relevantes de importancia para el padecimiento actual.

Inicia padecimiento en 2005 con lesión nodular, blanda en glúteo derecho, asintomática. Evoluciona con aumento de volumen lento y progresivo, con la consecuente limitación en las actividades cotidianas, dolor local leve, dolor lumbar asociado al peso de la lesión, así como presencia de lesiones en piel con sangrado ocasional. Es valorado inicialmente en julio 2020 con tomografía computarizada (TC), que reporta lesión hipodensa en región glútea, con densidad de 10.57 y 17.20 unidades Hounsfield (UH), sugestivo de lipoma. Posteriormente se realizó biopsia incisional con reporte de NF. Con el diagnóstico histopatológico se realiza un nuevo interrogatorio, exploración física y se completa protocolo diagnóstico para NF1 (revisión oftalmológica intencionada, radiografías óseas sin lesiones distintivas), sin cumplir criterios diagnósticos para NF1.

Figura 1. Fotografía clínica prequirúrgica. **A:** vista de perfil. **B:** vista posterior.

En exploración física, se encuentra con Karnofsky 80%, orientado, con bradilalia, bradipsiquia: en región sacra presenta lesión dependiente de tejidos blandos, pediculada, dimensiones aproximadas de 15 kg y de 80 x 20 cm, con piel engrosada, de consistencia blanda y áreas de ulceración, dando el aspecto clásico de «bolsa de gusanos» (Fig. 1). En piel de tórax posterior, región lumbar y extremidades presenta un total de cuatro lesiones «café con leche» mayores de 1.5 cm (Fig. 1). Se realizó revisión de material de patología con reporte de NF plexiforme pigmentado (Fig. 2). Se realizó resonancia magnética (RM) con hallazgo de lesión en región glútea, dependiente de tejidos blandos, con múltiples trayectos vasculares (Fig. 3).

El paciente fue manejado quirúrgicamente con resección amplia. Los hallazgos transoperatorios fueron: tumor

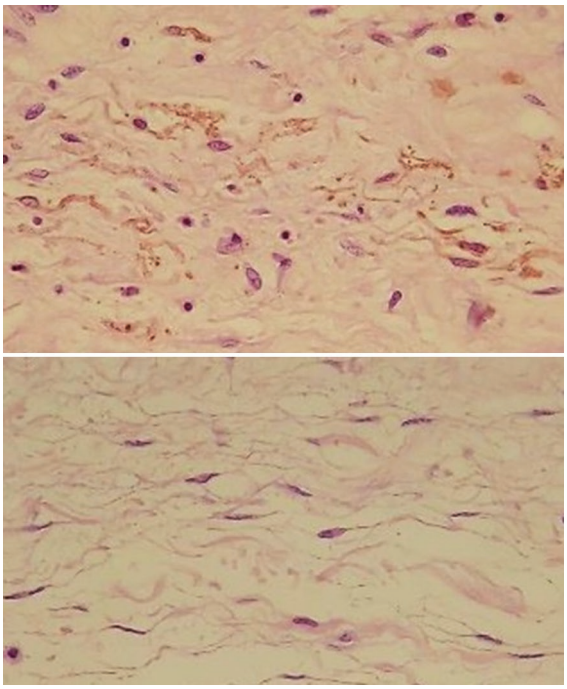

Figura 2. Patología microscópica. Características clásicas de un neurofibroma: células de Schwann neoplásicas onduladas en una matriz mixoide laxa rica en colágeno y mucopolisacáridos. Las células son fusiformes con núcleos pequeños sin atipias, algunas con pigmento melánico.

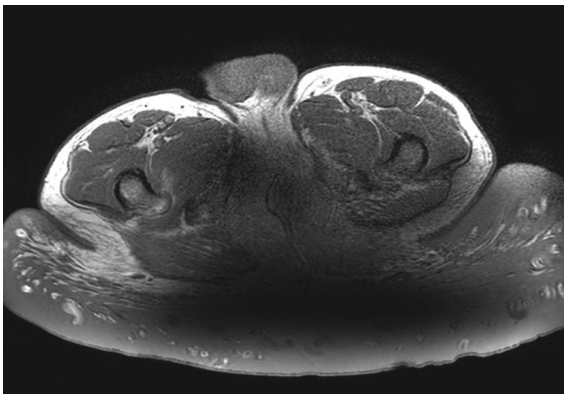

Figura 3. Imagen de resonancia magnética prequirúrgica a nivel lumbosacro con neoplasia dependiente de tejidos blandos y múltiples trayectos vasculares.

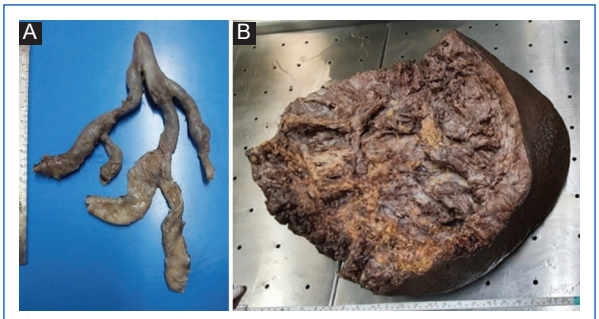

Figura 4. Patología macroscópica. **A:** vasos congestivos con formación de aneurismas. **B:** involucra varios fascículos. En los nervios no ramificados su apariencia es de una masa similar a una cuerda gruesa (*thick rope-like mass*).

de bordes laterales no definidos, con plano de disección profundo bien definido en tejido celular subcutáneo de región sacra posterior; múltiples trayectos vasculares de gran calibre, tamaño tumoral de 70 cm en eje largo y peso aproximado de 20 kg, con un tiempo quirúrgico de 10 horas, por lo que se da manejo posquirúrgico en unidad de cuidados intensivos (UCI). Cursa inicialmente con acidosis mixta, presentando adecuada respuesta a manejo médico, egresado por mejoría al cuarto día de estancia en UCI. En hospitalización general presentó datos de infección de sitio quirúrgico con cultivo positivo para *Escherichia coli*, se da manejo médico y es egresado por mejoría.

Ha llevado seguimiento por consulta externa. Inicialmente presentó dehiscencia parcial de herida quirúrgica, la cual fue tratada con curaciones y cierre de segunda intención. El reporte definitivo de patología menciona «NF plexiforme de 70 cm de diámetro mayor, de 20.5 kg, vasos congestivos con trombosis focal, calcificaciones de Mockemberg, degeneración hialino-mixoide, con hiperplasia mixta sin presencia de células fusiformes, pérdida de la capa elástica con formación de aneurismas» (Fig. 4). Se realizó cuestionario BR23 y C30[16] ajustado al paciente, en el que se dio énfasis a los rubros de imagen corporal, síntomas y funcionamiento, con respuestas en rango de resultado satisfactorio. Actualmente se encuentra en vigilancia y llevará seguimiento trimestral, con RM semestral. Se valorará resección en caso de recurrencia y plastia de reducción en región glútea de acuerdo con expectativas del paciente (Figs. 5 y 6).

Discusión

Los NF plexiformes gigantes son tumores poco frecuentes, que ocurren casi exclusivamente en pacientes con NF1, sin embargo se han documentado casos de resección de NF plexiformes en pacientes que no cumplían con criterios diagnósticos para NF1, lo que sucedió

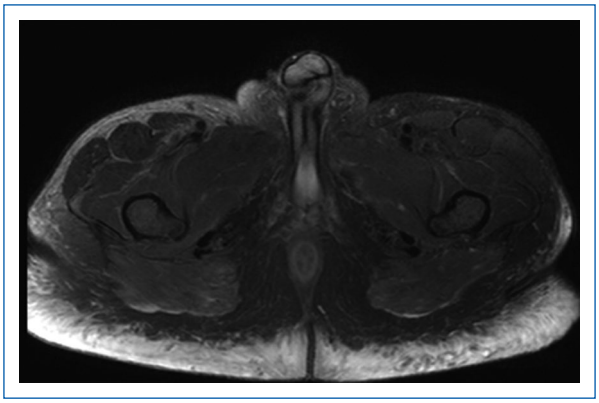

Figura 5. Imagen de resonancia magnética posquirúrgica.

Figura 6. Fotografía clínica posquirúrgica a tres meses.

con nuestro paciente, por lo que se pone en duda la suposición existente de que estas lesiones son patognomónicas de dicha enfermedad[3] (Tabla 2). Cabe mencionar que en el 90% de los casos es posible hacer el diagnóstico a los 6 años de edad, y en un 95% de ellos al cumplir los 11 años, en este caso el paciente tiene 53 años y presentó un NF plexiforme gigante de manera aislada a la NF1, ya que al realizar el protocolo completo no reunió los criterios diagnósticos establecidos[3].

El tratamiento ideal para un NF solitario consiste en resección quirúrgica completa de este en medida de lo posible, ya que puede infiltrar extensivamente y otras medidas terapéuticas no resultan efectivas[6]. Cabe mencionar que la experiencia quirúrgica en NF gigantes es limitada, y la mayor parte de las veces se realiza hasta que el tumor está altamente desfigurado o cuando compromete severamente la funcionalidad, por lo que la resección completa se dificulta debido a la naturaleza extensa e infiltrativa de las lesiones[4]. Se ha propuesto que para este tipo de casos el uso de la embolización prequirúrgica es de gran utilidad[4]. Respecto a las terapéuticas actuales como alternativa quirúrgica en pacientes seleccionados, no se cuenta con una terapia no quirúrgica que consiga resultados óptimos para considerarse el tratamiento de elección; sin embargo habría que considerarlos en pacientes no candidatos a cirugía y esperando óptimos resultados de los estudios que se encuentran corriendo para, en un futuro, mejorar las condiciones de estos pacientes[14-17].

En el caso presentado nos enfrentamos ante una tumoración gigante, benigna, dependiente de tejidos blandos con potencial trombosis, por lo que logramos realizar un resección amplia y con ello se logró una mejor calidad de vida para el paciente y su entorno familiar. Sin embargo durante la cirugía, el paciente tuvo una pérdida importante de sangre por lo que requirió un alto volumen de hemoderivados y manejo médico en la UCI; posterior al reporte histopatológico definitivo, se documentó la presencia de tejido friable, así como presencia de vasos congestivos con formación de aneurismas, lo que contribuyó al sangrado excesivo, de esta manera podemos concluir que la embolización prequirúrgica, así como la implementación de las terapias dirigidas actuales que se encuentran en estudio para disminuir el tamaño tumoral en NF plexiformes gigantes, influiría de manera positiva en la morbimortalidad de pacientes con estas condiciones.

Actualmente contamos con información limitada acerca de la presencia de aneurismas en tumores de esta índole, por lo que sería de gran utilidad para futuros abordajes, y de esta manera disminuir el alto riesgo de complicaciones que pueden llegar a presentar estos pacientes.

Conclusión

El manejo de los NF plexiformes es complejo debido a su tamaño, y su naturaleza infiltrativa en estructuras vecinas impidiendo a menudo la resección total[1,9]. La cirugía es el tratamiento de elección para este tipo de

Tabla 2. Reportes de casos de neurofibromas aislados a neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

Autor	Edad	Sexo	Progresión al diagnóstico	Peso y tamaño del tumor	Histología	Complicaciones
Jones et al., 2010[10]	45 años	M	10 años	15 kg 65 x 51 x 10 cm	ND S/M	Hemorragia leve*
Mishra et al., 2020[9]	35 años	F	27 años	2.1 kg 31 x 23 x 4.5	NP S/M	Hemorragia leve
Vélez et al., 2013[4]	22 años	F	5 años	16.7 kg 60 x 45 x 27 cm	NP S/M	Hemorragia moderada*
Sánchez-Torres et al., 2010[3]	14 años	M	1 año	Sin peso 32 cm longitud mayor	NP S/M	Sin complicaciones
Caso presentado en este artículo	53 años	M	15 años	20.5 kg 70cm longitud mayor	NP pigmentado S/M	Hemorragia masiva

*Realización de embolización arterial prequirúrgica.
ND: neurofibroma difuso; NP: neurofibroma plexiforme; S/M: sin evidencia de malignidad.

tumores, aunque existe controversia en cuanto al grado de agresividad de la resección tumoral[3], además en varias publicaciones se menciona que la resección completa a menudo resulta imposible y no se puede otorgar un manejo radical, ya que no se logra identificar un margen al momento de la resección[5,9,18]. Aunado al manejo quirúrgico se ha propuesto la embolización previa, con la finalidad de reducir el riesgo de sangrado transoperatorio y la necesidad de transfusión de hemoderivados[4,5,10]. El tratamiento quirúrgico debe perseguir cuatro metas principales: obtener el diagnóstico histológico, reducir la carga tumoral, restaurar la función y la apariencia estética, así como la calidad de vida del paciente[5,9,18]. Actualmente los estudios de terapias dirigidas a disminuir el tamaño tumoral son prometedores, esperando que en un futuro podamos implementar dichas terapias. Cabe mencionar que la transformación maligna es la complicación más importante y temida del NF plexiforme; el estándar de oro para identificar una transformación maligna es el estudio histopatológico, sin embargo se requiere de una escisión completa, lo cual no siempre es posible, por lo que el tejido maligno puede perderse por lo extenso que es el tumor[5], razón por la cual múltiples autores sugieren hacer un seguimiento regular con examen físico y estudios de imagen tomando en cuenta los hallazgos clínicos sospechosos de malignidad como son: bordes mal definidos, edema perilesional, ausencia de hipodensidades centrales en secuencia T2 y heterogenicidad con necrosis central[9]. Esto se llevó a cabo con nuestro paciente inicialmente cada tres meses por un año y actualmente cada seis meses. Hasta el momento continúa sin datos clínicos e imagenológicos sospechosos de malignidad.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas que los apoyaron e hicieron posible que este trabajo se realizara con éxito.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Ferner RE, O'Doherty MJ. Neurofibroma and schwannoma. Curr Opin Neurol. 2002;15(6):679-84.
2. Meyer A, Billings SD. What's new in nerve sheath tumors. Virchows Arch. 2020;476(1):65-80.
3. Sánchez-Torres LJ, Santos-Hernández M, Chávez RMM. Neurofibroma plexiforme gigante del nervio ciático. Informe de caso. Rev Mex Ortop Ped. 2010;12(1):48-52.
4. Vélez R, Barrera-Ochoa S, Barastegui D, Pérez-Lafuente M, Romagosa C, Pérez M. Multidisciplinary management of a giant plexiform neurofibroma by double sequential preoperative embolization and surgical resection. Case Rep Neurol Med. 2013;2013:987623.
5. Kolker S, Wunder JS, Roche-Nagle G. Hybrid resection of a giant thigh plexiform neurofibroma. Int J Surg Case Rep. 2015;8C:1-4.
6. Flórez Salamanca L, Barajas Gamboa JS. Neurofibroma solitario en el paciente sin neurofibromatosis: aspectos biológicos y clínicos. MedUNAB. 1;11(1):61-5.
7. Rossello VE, López GVR, Blanzari MJ, Andres G, del Valle PMB. Neurofibromatosis segmentaria. Med Cutan Iber Lat Am. 2019;47(1):65-7.
8. Senhaji G, Gallouj S, Assenhaji I, Baybay H, Mernissi FZ. Giant plexiform neurofibroma of the pelvic region: unusual presentation in an uncommon location (about a case). J Dermat Cosmetol. 2018;2(1):20-3.
9. Mishra D, Wasnik N, Sakarkar P. Isolated giant plexiform neurofibroma of lower back: a rare case presentation. Int Surg J. 2020;7(2):581.
10. Jones RG, Kiatisevi P, Morris DC, Munk PL, Clarkson PW, Masri BA. Intravascular embolisation and surgical resection of a giant neurofibroma with intratumoural haemorrhage. Br J Radiol. 2010;83(995):e225-9.
11. Camacho-Partida IG, Ortiz-Hidalgo C. El diagnóstico histológico y la inmunohistoquímica de las neoplasias de la vaina del nervio periférico. Patología. 2017;55(4):445-64.
12. Bartolomé-García S, de la Cuadra-Virgili P, Jiménez-Cristóbal J. Schwannomatosis múltiple bilateral: a propósito de un caso. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2011;55(3):220-3.
13. Sanchez LD, Bui A, Klesse LJ. Targeted therapies for the neurofibromatoses. Cancers (Basel). 2021;13:6032.
14. Díez JJ. Inhibidores de m-TOR en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Anales de la Real Academia de Doctores de España. 2009;13:31-52.
15. Williams KB, Largaespada DA. New model systems and the development of targeted therapies for the treatment of neurofibromatosis type 1-Associated malignant peripheral nerve sheath tumors. Genes. 2020;11(5):477.
16. Irarrázaval ME, Rodríguez PF, Fasce G, Silva FW, Waintrub H, Torres C, et al. Calidad de vida en cáncer de mama: validación del cuestionario BR23 en Chile. Rev Med Chil. 2013;141(6):723-34.
17. Williams KB, Largaespada DA. New model systems and the development of targeted therapies for the treatment of neurofibromatosis type 1-Associated malignant peripheral nerve sheath tumors. Genes. 2020;11(5):477. Cita
18. Shen XQ, Shen H, Wu SC, Lv Y, Lu H, Lin XJ. Surgically treated solitary giant gluteal and retroperitoneal neurofibroma: a case report. World J Surg Oncol. 2016;14:125.

REVISTA DEL
HOSPITAL JUÁREZ
DE MÉXICO

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Neumomediastino hipertensivo, ¿simulador de *tamponade* cardiaco? Reporte de caso y revisión de literatura

Hypertensive pneumomediastinum, cardiac tamponade simulator? Case report and literature review

Martín Hidalgo-Álvarez[1] y Ma. del Rosario Flores-Soto[2]*

[1]Departamento de Cardiología, Hospital Juárez de México; [2]Departamento de Neumología, Unidad Médica de Alta Especialidad La Raza. Ciudad de México, México

Resumen

El neumomediastino espontáneo se refiere a la presencia de aire en el mediastino sin una causa evidente. Es una condición poco común que ocurre debido a la rotura alveolar como resultado del aumento de la presión intratorácica. Se ve comúnmente en hombres jóvenes, pacientes con trastornos asmáticos conocidos y enfermedades pulmonares. Divulgamos un caso raro de neumomediastino en un varón joven sano sin ninguna patología conocida asociado a neumonía grave por SARS-CoV-2 (COVID-19) que simuló tamponade cardiaco.

Palabras clave: *Tamponade cardiaco. Neumomediastino espontáneo a tensión. SARS-CoV-2. COVID-19.*

Abstract

Spontaneous pneumomediastinum refers to the presence of air in the mediastinum with no obvious cause. It is a rare condition that occurs due to alveolar rupture as a result of increased intrathoracic pressure. It is commonly seen in young men, patients with known asthmatic disorders, and lung diseases. We report a rare case of pneumomediastinum in a young healthy male with no known pathology associated with severe pneumonia by SARS-CoV-2 (COVID-19) that simulated cardiac tamponade.

Keywords: *Cardiac tamponade. Spontaneous tension pneumomediastinum. SARS-CoV-2. COVID-19.*

Presentación de caso

Paciente de sexo masculino de 24 años estudiante, sin patologías crónico-degenerativas, tabaquismo, toxicomanías, alérgicos, quirúrgicos y trasfusiones negados.

Acudió por cuadro de seis días de evolución caracterizado por fiebre, mialgias, artralgias y tos no productiva, recibió tres dosis de antibiótico (cefalosporina de tercera generación) y esteroide intramuscular (dexametasona 8 mg) tres dosis, sin remisión de síntomas.

A la exploración física de ingreso al servicio de urgencias se reportó febril (38 ºC), con frecuencia cardiaca de 110 lpm, saturación de oxígeno 86%, con fracción de oxígeno al 21%, tórax con disminución de ruidos respiratorios en regiones subescapulares y estertores crepitantes basales.

***Correspondencia:**
Martín Hidalgo-Álvarez
E-mail: hidalgo_450@hotmail.com

Fecha de recepción: 04-05-2022
Fecha de aceptación: 11-08-2022
DOI: 10.24875/RHJM.22000044

Disponible en internet: 27-03-2023
Rev Hosp Jua Mex. 2023;90(1):34-39
www.revistahospitaljuarez.com

1405-9622/© 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Se realizó tomografía de tórax, observándose proceso neumónico multifocal bilateral (Fig. 1), que alterna zonas de vidrio esmerilado con zonas de consolidación, *COVID-19 Reporting and Data System* (CO-RADS) 5, grado de afectación de 22 puntos (severo). Se solicitó prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), con resultado positivo, serología para VIH no reactivo. Paraclínicos iniciales con linfocitos totales de 510, ferritina 1,098 ng/ml, proteína C reactiva 434 mg/l y dímero D 339 ng/ml, procalcitonina menor a 0.05 ng/ml. Se estableció manejo con esteroide parenteral, antitusígeno, antipirético (paracetamol) y oxígeno complementario con puntas nasales simples, posteriormente requirió uso de mascarilla reservorio a 10 y 15 litros, finalmente por persistencia de taquipnea se escaló a puntas nasales de alto flujo (60 l y 100% fracción inspirada de oxígeno [FiO_2). Al tercer día de hospitalización presentó aumento de volumen en cuello y mayor dificultad respiratoria corroborando por clínica la presencia de enfisema subcutáneo en tórax anterior, cuello y parte inferior de la cara, se realizó control tomográfico de tórax donde se documentó neumomediastino severo (Fig. 2). Inicialmente se decide manejo conservador, reposo absoluto e inhibición de la tos con opioide, 24 horas después presentó incremento de enfisema subcutáneo en cara, con mayor dificultad respiratoria, desaturación de oxígeno al 80%, frecuencia cardiaca de 130 lpm, ruidos cardiacos apagados, plétora yugular grado III e hipotensión (tríada de Beck). Se sospechó de taponamiento cardiaco, por lo que se solicitó ecocardiograma, cuya realización no fue posible por mala ventana acústica (presencia de abundante gas que impidió la visualización de estructuras cardiacas). Por el deterioro hemodinámico y respiratorio se decide realizar drenaje del neumomediastino con la colocación de dos catéteres multipropósito 12 Fr guiados por tomografía (Fig. 3). Presentó evolución clínica favorable, con resolución del neumomediastino hipertensivo, en menos de 24 horas disminuyó enfisema celular subcutáneo y mejoría de los parámetros de oxigenación, se realizó retiro de drenajes mediastinales tras 72 h de su colocación sin complicaciones, la evolución clínica fue favorable con disminución de marcadores inflamatorios. El paciente se egresó a domicilio con apoyo de oxígeno complementario a 3 l/min dosis reducción.

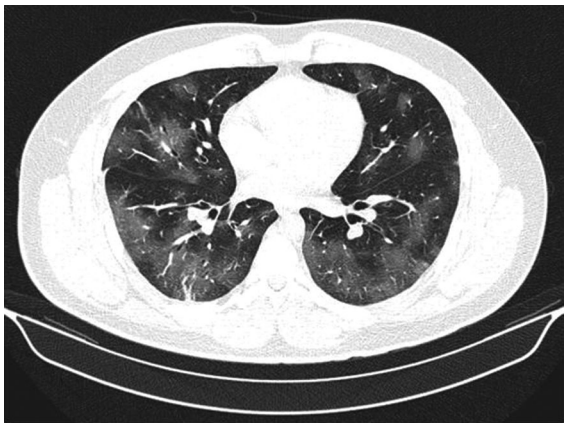

Figura 1. Tomografía simple de tórax de ingreso hospitalario compatible con neumonía de focos múltiples en imagen de vidrio esmerilado, lesiones con involucro bilateral.

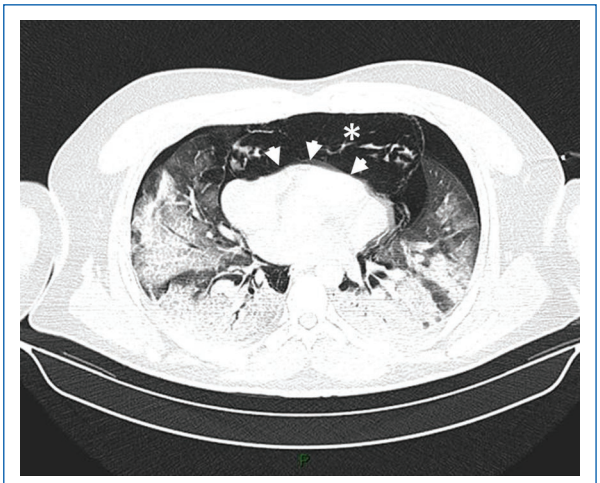

Figura 2. Neumomediastino hipertensivo, se visualiza compresión y deformación de la silueta cardiaca y de los grandes vasos. Gas en espacio mediastinal (marca en blanco). Compresión cardiaca (flechas blancas).

Introducción

Desde la aparición de reportes de infección por el nuevo SARS-CoV-2, se han documentado múltiples complicaciones asociadas a la infección *per se*, donde los cuadros de neumomediastino no han sido la excepción asociados a episodios intensos y repetidos de tos; es sabido que estos episodios de tos pueden provocar un incremento súbito de la presión en la vía aérea distal y provocar rotura alveolar y una fuga secundaria de gas al intersticio pulmonar peribroncovascular; desde aquí, el aire puede disecar proximalmente hasta alcanzar el mediastino. Este fenómeno, denominado «efecto Macklin», se ha implicado como responsable del neumomediastino que aparece en algunos traumatismos

Figura 3. Radiografía de control poscolocación de drenajes mediastinales.

torácicos cerrados, crisis asmáticas y maniobras de Valsalva[1,2].

La descripción inicial de neumomediastino espontáneo correspondió a Louis Hamman en 1939[2]. Es un cuadro poco frecuente del cual existen algunas series; sin embargo, en la literatura médica se encuentra descrito en casos aislados[3,4]. Encontrar reportes de neumomediastino espontáneo asociado a enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es raro[5].

Aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que se produce el neumomediastino en la neumonía por SARS-CoV-2 y en principio se considera un cuadro autolimitado que responde favorablemente a medidas terapéuticas conservadoras, debe vigilarse la evolución de estos pacientes por la posibilidad de complicaciones cardiovasculares y respiratorias relacionadas con el neumomediastino potencialmente mortales[6].

Epidemiología

Es común entre los varones jóvenes en el grupo de edad de 20 a 40 años y tiene un curso benigno[7,8]. Existe reportes de que el 1% de los pacientes con neumonía por SARS CoV-2 desarrolla complicaciones como neumotórax y/o neumomediastino[4].

En el 30% de la población, el neumomediastino espontáneo puede pasarse por alto en la radiografía de tórax, siendo infradiagnosticado, por lo que la tomografía computarizada (TC) de cuello y tórax se considera el estándar de oro en el diagnóstico[9,10].

La relación hombre-mujer se estima en 8:1, cifra similar a la observada en casos de neumotórax espontáneo. Conocer la incidencia real de este proceso es difícil debido a que la mayor parte de la literatura médica recoge la descripción de casos aislados, y las series de casos apenas hacen referencia a unas pocas decenas de pacientes. Estudios recientes realizados en nuestro entorno, y referenciados a un área poblacional de 250,000 habitantes, muestran una incidencia de 4.5 casos/año, constituyendo el 0.005% de las urgencias hospitalarias atendidas en un año[11].

El neumomediastino hipertensivo es una condición poco común que puede estar relacionada con ventilación con presión positiva, obstrucción laríngea, asma aguda o grave o traumatismo torácico cerrado. Las tasas de mortalidad pueden alcanzar el 80%. Esta condición tiene una característica clínica de taponamiento cardiaco y un diagnóstico diferencial es el neumotórax. Los pacientes prematuros con enfermedad de la membrana hialina que se sometieron a ventilación mecánica tienen mayor riesgo de padecer esta enfermedad; sin embargo existen informes sobre neumopericardio espontáneo en lactantes sanos y en aquellos que desarrollan bronquiolitis por virus sincitial respiratorio[12-14].

Cuadro clínico

El síntoma más común es el dolor torácico retroesternal, que puede irradiarse a brazos y mandíbula. Otros síntomas incluyen aumento de volumen en cuello, disnea, disfagia, odinofagia, disfonía, dolor cervical, y pulso paradójico que son relativamente menos frecuentes[9,15]. El enfisema clínicamente subcutáneo en el cuello es el signo más común, observado en aproximadamente el 40-100% de la población[16,17]. En el 12% de los individuos se puede observar el signo de Hamman, que es la crepitación que se produce con cada latido del corazón[15]. Esta variabilidad clínica en su forma de presentación y su infrecuencia requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico[11].

Existen casos en los que se puede producir compresión de venas pulmonares y mediastínicas simulando un taponamiento cardiaco. Estos casos, denominados por Macklin como «neumomediastino maligno»[4], requieren una actuación rápida que debe dirigirse hacia la evacuación inmediata del aire acumulado en el mediastino. La acumulación masiva de aire en el tejido subcutáneo también puede comprometer la vida del paciente por compresión neumática del tórax, provocando hipoxemia e hipercapnia progresivas, e inestabilidad hemodinámica que pudiera resultar en parada cardiaca[18].

Fisiopatología

En 1939 Macklin reportó el proceso fisiopatológico en el que la ruptura alveolar es la responsable del neumomediastino. Su descripción está basada en la sucesión de tres eventos importantes: ruptura alveolar, disección de las vainas broncovasculares y diseminación del enfisema intersticial pulmonar hacia el mediastino. El efecto Macklin está ligado, pero no limitado a contusión torácica. También se puede presentar con otras patologías como síndrome de dificultad respiratoria del neonato, crisis y estado asmático, ventilación mecánica con presión positiva y maniobra de Valsalva[19].

El modelo experimental original en el que se validó este mecanismo de lesión consistió en hiperinflación de pulmones de gatos, en los que el gradiente de presión generado entre el alvéolo y el intersticio pulmonar era el principio de la ruptura alveolar y la fuga aérea, lo que da origen al enfisema intersticial. Posteriormente, Marchand describió que la inyección de líquido a elevada presión en el espacio pretraqueal de cadáveres humanos tenía continuidad entre el mediastino y los planos faciales peribronquiales, que fue el fundamento experimental para que Cyrlak demostrara que las fascias periarteriales, perivenosas y peribronquiales tienen continuidad y son una estructura común, lo que explica el patrón de distribución de la fuga aérea en los compartimentos cervical, torácico y abdominal[20].

Se ha propuesto como mecanismo fisiopatológico de neumomediastino espontáneo a la elevación sostenida de la presión intratorácica que conduce a ruptura alveolar con escape de aire a través de la cubierta de tejidos broncovasculares y perihiliares hacia la cavidad mediastinal. Si la presión se mantiene lo suficiente, permite el escape de aire a la región cervical a través de las fascias, hacia la cavidad abdominal a través de los hiatos aórtico o esofágico (neumoperitoneo), hacia la médula espinal a través del espacio prevertebral por sitios de solución de continuidad de las fascias (neumorraquia)[19,21].

Otras condiciones vinculadas con neumomediastino espontáneo son: accesos de tos en pacientes asmáticos o con infecciones respiratorias bajas y barotrauma por inhalación de marihuana y *crack* de cocaína, explicado por maniobras de Valsalva y Müller repetitivas (inspiración a través de resistencia). También se observa en pacientes en trabajo de parto y en atletas de complexión delgada y tórax longilíneo después de ejercicios intensos[21].

Diagnóstico

El diagnóstico de neumomediastino espontáneo se realiza principalmente por medio de imágenes radiográficas. La radiografía de tórax con vistas lateral y anteroposterior es obligatoria, ya que se puede pasar por alto un pequeño neumomediastino retroesternal en la proyección posteroanterior[22].

En el 30% de la población el neumomediastino puede pasarse por alto en la radiografía de tórax, por lo que la tomografía computarizada de alta resolución (TC-TCAR) de cuello y tórax se considera el estándar de oro en el diagnóstico[8,10]. La TC contrastada oral también ayuda a descartar otras causas de neumomediastino como el síndrome de Boerhaave o el neumomediastino tras una patología pulmonar[8].

El diagnóstico diferencial incluye el síndrome coronario agudo, pericarditis, neumotórax, tromboembolia pulmonar, rotura del árbol traqueobronquial y síndrome de Boerhaave. En la mayoría de los casos se produce resolución clínica completa no más allá del cuarto día. Sin embargo, en los casos que se tenga un comportamiento hipertensivo (a tensión) con compresión de venas pulmonares y mediastínicas, deberá realzarse evacuación inmediata el aire acumulado en mediastino[18].

Tratamiento

El tratamiento va dirigido en la resolución de la urgencia que se presenta al enfrentarse a un gran acúmulo de aire en mediastino que comprime las estructuras cardiacas mediante la colocación de drenajes guiados por imagen[18,23].

La colocación del catéter también puede no ser suficiente para el alivio sintomático, y es necesario el uso de tubos semirrígidos más grandes o tubos de toracostomía.

Matsushita et al. describe la ubicación, bajo anestesia local, drenajes Penrose de silicona, con múltiples fenestraciones, a nivel de línea medio clavicular, en el tercer espacio intercostal, a ambos lados del pecho[23,24].

Discusión

El neumomediastino suele ser una afección benigna y autolimitante que ocurre cuando el gas extraluminal ingresa al mediastino[25]. En los pacientes con COVID-19 de alto riesgo, muchos están ventilados mecánicamente con presiones positivas altas con riesgo de enfisema mediastínico severo, neumotórax y neumopericardio que pueden simular un taponamiento cardiaco.

El enfisema suele seguir hacia arriba y, en casos extremadamente graves, puede constreñir las vías respiratorias principales e impedir el flujo sanguíneo en los vasos de la cabeza y el cuello, por lo que todo neumomediastino debe tener vigilancia estrecha[25,26].

Las causas del neumomediastino son variadas. La causa más frecuente es el aumento de la presión de las vías respiratorias, secundario a la ventilación mecánica o la obstrucción de las vías respiratorias; sin embargo, otras causas incluyen: un aumento de la presión intratorácica (como la de la maniobra de Valsalva); trauma en la cavidad torácica; ruptura esofágica; cirugía torácica y de cabeza y cuello, particularmente con la lesión traqueobronquial resultante; y lesión alveolar debida a una enfermedad subyacente como infección y sarcoidosis[27].

El neumomediastino es un fenómeno poco común pero bien descrito en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Una revisión retrospectiva de 1,781 TC de pacientes con ventilación invasiva por SDRA encontró que el 7.4% presentaba neumomediastino radiológicamente evidente[28]. En un seguimiento prospectivo de 75 pacientes afectados por el SARS en el brote de 2003 (secundario a una cepa de coronavirus), se observó que el 12% de los pacientes habían desarrollado un neumomediastino espontáneo. Es de destacar que en este estudio no se identificó ninguna relación entre la incidencia de neumomediastino y la intubación o la extensión de la PEEP utilizada. En teoría, las lesiones pulmonares contiguas al mediastino o localizadas periféricamente pueden romperse y causar neumomediastino[29]. Un análisis por tomografía reciente indicó que las lesiones pulmonares en los pacientes con COVID-19 son predominantemente periféricas (informadas como el 93.6% de una cohorte de 53 pacientes), aunque no se identificó ningún neumomediastino en este grupo[30].

En el caso de nuestro paciente los factores de riesgo detectados fueron los accesos de tos, daño severo en parénquima pulmonar y la administración suplementaria de oxígeno por puntas nasales de alto flujo que suponemos fueron factores de riesgo para el desarrollo de neumomediastino.

El manejo que se estableció fue la resolución de neumomediastino de manera urgente para resolver el compromiso hemodinámico secundario a la compresión cardiaca, simulando un *tamponade* cardiaco, posterior a la colocación de dos drenajes mediastinales guiados por tomografía en el servicio de imagen por radiología intervencionista.

De manera inicial no se estableció manejo de la vía aérea debido a que al administrar mayor presión positiva en el contexto de neumomediastino a tensión hubiera terminado por causar claudicación cardiovascular con mayor deterioro hemodinámico, llevando al paciente a un desenlace fatal.

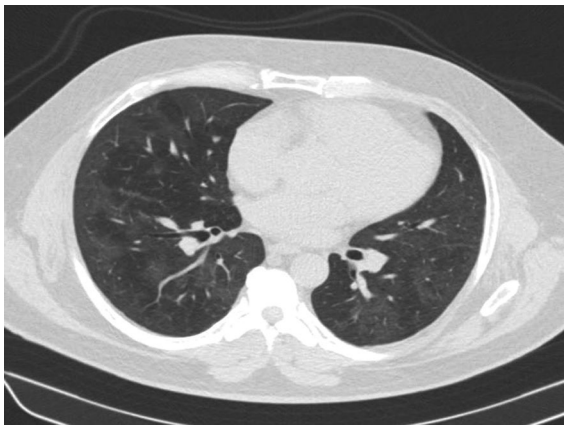

Figura 4. Tomografía de control a los dos meses de seguimiento.

Se intentó realizar ecocardiografía con la finalidad de evidenciar la compresión de las cámaras cardiacas y de la disminución del volumen sistólico como gasto cardiaco sin éxito debido a la mala ventana por acumulación de gas en mediastino.

Posterior a la colocación de los drenajes, no hubo necesidad de intubación orotoraqueal, mejoró condiciones hemodinámicas, los índices de oxigenación y el enfisema celular subcutáneo, se disminuyeron dosis de oxígeno y se progresaron los dispositivos de oxigenoterapia.

Finalmente el paciente fue egresado con mejoría significativa y bajos requerimientos de oxígeno complementario.

A dos meses de seguimiento por estudio de imagen persiste a nivel pulmonar con vidrio despulido y patrón intersticial de manera bilateral (Fig. 4), sin embargo ya no presenta requerimientos de oxígeno complementario tras realizar caminata de seis minutos.

Conclusión

La nueva enfermedad generada por el SARS-CoV-2 ha traído un sinfín de complicaciones severas, siendo las más frecuentes a nivel cardiorrespiratorio, que sumadas a la gravedad que implica la neumonía por COVID-19 *per se* incrementan la mortalidad. Esta situación representa un desafío para el clínico, ya que el diagnóstico y tratamiento oportuno son de suma importancia para un desenlace favorable.

El manejo multidisciplinario es fundamental para la toma de decisiones en este tipo de complicaciones, un diagnóstico precoz, valoración por parte de cardiología ante la sospecha de *tamponade* cardiaco, así como de neumología, quienes sugirieron reservar el manejo avanzado de vía aérea como último recurso debido al evidente colapso circulatorio al incrementar las presiones intratorácicas con la ventilación mecánica, el apoyo por parte del servicio de imagenología intervencionista para la colocación de drenajes mediastinales y terapia de rehabilitación pulmonar.

Financiamiento

Los autores declaran que la presente investigación no ha recibido ningún financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los Autores declaran que para esta investigación no se ha realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el articulo.

Bibliografía

1. Gorospe L, Ayala-Carbonero A, Ureña-Vacas A, Fra Fernández S, Muñoz-Molina GM, Arrieta P, et al. Spontaneous pneumomediastinum in patients with COVID-19: A case series of four patients. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2020;56(11):754-6.
2. Lintz R. M. Spontaneous mediastinal emphysema; JAMA, Archives of Internal medicine, 71 (2), 256. New York.
3. Kim SH, Huh J, Song J, Kang IS. Spontaneous pneumomediastinum: A rare disease associated with chest pain in adolescents. Yonsei Med J. 2015;56(5):1437-42.
4. Wang W, Gao R, Zheng Y, Jiang L. COVID-19 with spontaneous pneumothorax,pneumomediastinum and subcutaneous emphysema. J Travel Med. 2020;(April):1-2.
5. Mohan V, Tauseen RA. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19. BMJ Case Rep. 2020;13(5):1-2.
6. Zendah I, Bacha S, Daghfous H, Ben M'rad S, Merai S, Tritar F. Prise en charge du pneumomédiastin spontané chez l'adulte: à propos de 14 cas avec revue de la littérature. Rev Pneumol Clin. 2010; 66(3):163-6.
7. Newcomb AE, Clarke CP. Spontaneous pneumomediastinum: A benign curiosity or a significant problem? Chest. 2005;128(5):3298-302.
8. Rajendran T, Shaikh O, Kumbhar U, Balasubramanian G, Bhattarai S. Spontaneous pneumomediastinum in a young adult: A rare presentation. Cureus. 2020;12(5):e8306.
9. Koullias GJ, Korkolis DP, Wang XJ, Hammond GL. Current assessment and management of spontaneous pneumomediastinum: Experience in 24 adult patients. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2004;25(5):852-5.
10. Kaneki T, Kubo K, Kawashima A, Koizumi T, Sekiguchi M, Sone S. Spontaneous pneumomediastinum in 33 patients: Yield of chest computed tomography for the diagnosis of the mild type. Respiration. 2000;67(4):408-11.
11. Ruiz-Ruiz F, Sampériz A, Rubio T, Escolar F. Neumomediastino espontáneo. An Sist Sanit Navar. 2006;29(2):275-8.
12. Cho HJ, Chang MY, Kang SK, Yu JH, Na MH, Kang MW. A vanished heart: Tension pneumomediastinum. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(9):1130.
13. Tonial CT, Garcia PCR, Victora J, Costa CAD, Velasques JS, Martins MA. Pneumopericardium: a rare case of cardiorespiratory arrest. Einstein (Sao Paulo). 2018;17(3):eAI4516.
14. Kyle A, Veldtman G, Stanton M, Weeden D, Baral V. Barotrauma-associated posterior tension pneumomediastinum, a rare cause of cardiac tamponade in a ventilated neonate: A case report and review of the literature. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2012;101(3):2011-3.
15. Macia I, Moya J, Ramos R, Morera R, Escobar I, Saumench J, et al. Spontaneous pneumomediastinum: 41 cases. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2007;31(6):1110-4.
16. Weissberg D, Weissberg D. Spontaneous mediastinal emphysema. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2004;26(5):885-8.
17. Campillo-Soto A, Coll-Salinas A, Soria-Aledo V, Blanco-Barrio A, Flores-Pastor B, Candel-Arenas M, et al. Spontaneous pneumomediastinum: Descriptive study of our experience with 36 cases. Arch Bronconeumol (English Ed.). 2005;41(9):528-31.
18. Santalla Martínez M, Dacal Quintas R, Marcos Velázquez P. Tratamiento con drenajes subcutáneos en el neumomediastino y enfisema subcutáneo masivo. Arch Bronconeumol. 2013;49(3):127-8.
19. Martín-Menjívar E, Carlos J, Minero V, Balado EF. Efecto Macklin como causa de neumomediastino posterior a contusión torácica. Reporte de un caso. Trauma. 2007;10(2):58-61.
20. Gil-Vargas M, González-Rodríguez LE, León-Aguilar VH. Neumomediastino secundario a efecto Macklin. Reporte de un caso. Acta Pediatr Mex. 2017;38(5):317.
21. Marín-Mendez HM, Monroy-Aguirre DE, Rodríguez-Perales MA, López-Chavira A, Kaneko-Wada T. Neumomediastino espontáneo manifestado por enfisema cervical, neumorraquia y neumoperitoneo: reporte de tres casos. An Otorrinolaringol Mex. 2005;50(2):9-14.
22. Schima W, Umek W, Herold CJ. Case report. Spontaneous pneumomediastinum. J Can Assoc Radiol. 1999;727:724-7.
23. Wali A, Rizzo V, Bille A, Routledge T, Chambers AJ. Pneumomediastinum following intubation in COVID-19 patients: a case series. Anaesthesia. 2020;75(8):1076-81.
24. Sucena M, Coelho F, Almeida T, Gouveia A, Hespanhol V. Massive subcutaneous emphysema - Management using subcutaneous drains. Rev Port Pneumol. 2010;16(2):321-9.
25. Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):510.
26. Byun CS, Choi JH, Hwang JJ, Kim DH, Cho HM, Seok JP. Vacuum-assisted closure therapy as an alternative treatment of subcutaneous emphysema. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;46(5):383-7.
27. Bejvan SM, Godwin JD. Pneumomediastinum: Old signs and new signs. Am J Roentgenol. 1996;166(5):1041-8.
28. Simon M, Braune S, Laqmani A, Metschke M, Berliner C, Kalsow M, et al. Value of computed tomography of the chest in subjects with ARDS: A retrospective observational study. Respir Care. 2016;61(3):316-23.
29. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. Lancet. 2003;361(9371):1767-72.
30. Guan CS, Lv Z Bin, Yan S, Du YN, Chen H, Wei LG, et al. Imaging features of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evaluation on thin-section CT. Acad Radiol. 2020;27(5):609-13.

REVISTA DEL
HOSPITAL JUÁREZ
DE MÉXICO

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Sedación inhalada en la unidad de cuidados intensivos

Inhaled sedation in the intensive care unit

Juan Higuera-Lucas

Unidad de cuidados intensivos, Hospital Universitario de Cruces, Bizkaia, España

Resumen

El enfermo crítico requiere en muchos casos terapias invasivas para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Además, la propia patología que provoca su ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) no suele estar exenta de dolor o requerir para su manejo sedación. Por esta razón, la mayor parte de los pacientes requieren para su manejo fármacos relacionados con sedación o analgesia en algún momento de su ingreso como parte de su terapia. La analgesia y sedación convencional, mediante perfusión intravenosa, cuenta con gran respaldo bibliográfico, con escalas e indicaciones claras. Un nuevo sistema de sedación en reciente desarrollo como uso en las UCI es la sedación inhalada. Los gases inhalados se han utilizado en quirófano por su fácil eliminación vía pulmonar mediante exhalación, no acumulación y limitado metabolismo hepático. Actúa como protector miocárdico. Su utilización en la UCI es limitada, fundamentalmente por problemas técnicos. No obstante, recientemente han tomado mayor protagonismo, extendiéndose su utilización. En la presente revisión presentamos algunas de sus ventajas e inconvenientes. Podemos decir que los gases inhalados son seguros en las UCI, la teoría y bibliografía apoyan que pueden aportar beneficio sobre la sedación convencional con mínimos efectos adversos.

Palabras clave: *Sedación. Cuidados críticos. Sedación inhalada.*

Abstract

Critically ill patients require therapies, invasive in most of the cases, for their diagnosis, treatment and follow-up condition. In addition, the pathology itself that causes admission to the intensive care unit (ICU) is not usually painless or requires sedation for management. For this reason, most patients require drugs related to sedation or analgesia for their management at some point during their admission as part of their therapy. Conventional analgesia and sedation, through intravenous perfusion, has extensive bibliographic support with clear scales and indications. A new sedation system recently developed for use in ICU is inhaled sedation. Inhaled gases have been used in the operating room due to their easy elimination via the lungs by exhalation, non-accumulation, and limited hepatic metabolism. It acts as a myocardial protector. Its use in the ICU is limited, mainly due to technical problems. However, recently they have taken a greater role, extending their use. In this review we present some of its advantages and disadvantages. We can say that inhaled gases are safe in ICU, theory and literature support that they can provide benefits over conventional sedation with minimal adverse effects.

Keywords: *Sedation. Critical care. Inhaled sedation.*

Correspondencia:
Juan Higuera-Lucas
E-mail: Jhiguera.151@gmail.com

Fecha de recepción: 12-07-2022
Fecha de aceptación: 16-10-2022
DOI: 10.24875/RHJM.22000054

Disponible en internet: 27-03-2023
Rev Hosp Jua Mex. 2023;90(1):40-44
www.revistahospitaljuarez.com

1405-9622/© 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El enfermo crítico requiere en muchos casos terapias invasivas para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Además, la propia patología que provoca su ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) no suele estar exenta de dolor o requerir sedación para su manejo. Por esta razón, la mayor parte de los pacientes requieren para su manejo fármacos relacionados con sedación o analgesia en algún momento de su ingreso como parte de su terapia.

El avance de la medicina intensiva paralelamente al desarrollo tecnológico, científico y filantrópico ha optimizado el uso de estos fármacos analgésicos y sedantes. Reduciendo sus efectos adversos, alergénicos en gran medida, extendiendo su uso de forma segura. La bibliografía acerca de sedación, analgesia y *delirium* en cuidados intensivos es excelsa, existiendo guías clínicas actualizadas con frecuencia.

Las escalas de evaluación de sedación, la monitorización por medio del índice biespectral (BIS), las interrupciones diarias de sedación (en las patologías en las que el fármaco sedante no es parte de la terapia), también han logrado reducir la acumulación de sedación y de forma consecuente los días de ingreso en cuidados intensivos, días de ventilación mecánica o necesidad de traqueotomía. Los sedantes más utilizados en la clínica habitual son los administrados de forma intravenosa: midazolam (agonista del ácido gamma aminobutírico [GABA]), propofol (agonista GABA con afectación de receptores cannabinoides y glutamato) y ketamina (receptor del *N*-metil-d-aspartato [NMDA]). Sin embargo, persiste el problema de la agitación, acumulación, inestabilidad hemodinámica o *delirium* asociado a estos sedantes, fundamentalmente los benzodiazepinas. Existen otro tipo de sedantes, la sedación inhalada, extendida fundamentalmente en el campo anestésico quirúrgico.

Fraser et al.[1] publicaron en 2013 una revisión comparativa de sedación con benzodiazepinas vs. otro tipo de sedación que incluye 1,235 pacientes en el que concluye que cualquier régimen no benzodiazepínico, reduce el tiempo de estancia en UCI y el de ventilación mecánica.

En el momento actual, las guías clínicas de sedación son claras con respecto a diversos puntos acerca de los fármacos sedantes. Desde proporcionar analgesia bien antes de sedar. Priorizar sedantes de vida media más corta a los de vida media más larga. Propofol vs. midazolam. Monitorizar diariamente la sedación objetivo y real mediante escalas como RASS (*Richmond Agitation-Sedation Scale*) o SAS (*Sedation-Agitation Scale*). Realizar interrupciones diarias de sedación para reducir sedación.

En las guías clínicas de sedación publicadas en 2018 solo se mencionan los anestésicos volátiles en un apartado, el de analgesia durante un procedimiento. Con respecto a la pregunta: ¿Debemos utilizar anestésicos volátiles en pacientes críticos durante un procedimiento? La respuesta es no (recomendación fuerte con bajo nivel de evidencia). Refiere que los gases inhalados tienen una recuperación rápida con efectos cardioprotectores. Sin embargo, poco se conoce de su efecto periprocedimiento en pacientes críticos. Mucho ha pasado desde 2018. ¿Dónde nos encontramos ahora en el estudio de estos gases en la UCI?

Material. El gas inhalado

Los gases inhalados se han utilizado en quirófano por su fácil eliminación vía pulmonar mediante exhalación, no acumulación y limitado metabolismo hepático. Actúan como protector miocárdico. Su utilización en la UCI es limitada, fundamentalmente por problemas técnicos. Desde el gasto del agente por los tipos de respirador hasta la contaminación fuera del circuito. Muchos de estos riesgos han sido minimizados gracias al desarrollo y mejora de su administración. AnaConDa (SEDANA Medical, Uppsala, Suecia) y Mirus (Pall Medical, Dreieich, Alemania) reducen la pérdida del agente y su paso al ambiente. Desde su introducción su uso en cuidados intensivos ha aumentado.

Resultados

Tiempo de extubación y marcadores miocárdicos

En 2011, Mesnil et al. publicaron en *Intensive Care Medicine* un ensayo clínico aleatorizado analizando el tiempo de despertar y extubación en pacientes tratados con gases inhalados o sedación convencional. Los pacientes debían requerir ventilación mecánica al menos durante 24 horas. Sí demostraron reducción en los tiempos de despertar y extubación[2].

En 2017 en la revista *Medicine* se publicó un metaanálisis por Yeon Kim et al. Dicho metaanálisis recoge 13 ensayos clínicos aleatorizados, incluido el comentado previamente. El estudio muestra una reducción en el despertar (80 minutos) y tiempo de extubación (196 minutos) en el grupo tratado con gases inhalados. No objetiva diferencias estadísticamente significativas en cuanto a

estancia en la UCI. Es cierto que la media de días de ventilación mecánica en los estudios analizados es de tres días. En cuanto a elevación de troponina y péptidos natriuréticos, los pacientes con gases inhalados presentaban valores medios más bajos que el control[3].

Neurocríticos

El apartado de neuroprotección es difícil. Bosel et al. publicaron en 2012 un ensayo en el cual administraban anestésico inhalado a pacientes neurocríticos. No objetivaron elevación de presión intracraneal clínicamente relevante con la terapia, aunque sí descenso en la presión arterial media y consecuente presión de perfusión cerebral que requirió uso de fármacos vasoactivos[4]. Ellos mismos concluyen la imposibilidad de aplicar un fármaco fuera de guía en estas situaciones.

Debemos añadir aquí, en el enfermo neurocrítico, que el propofol o el midazolam sí son líneas de tratamiento aprobadas en el estatus epiléptico. Los pacientes neurocríticos presentan riesgo de crisis epiléptica, por lo que se añadiría un factor más en la balanza de contras. Existe un caso publicado[5] en el que un estatus refractario sí es subyugado por gases inhalados. Aunque la bibliografía es muy escasa en este sentido.

Parada cardiorrespiratoria

Bos et al. publicaron en *Interventional Cardiology*[6] un estudio retrospectivo en el cual analizaban pacientes ingresados en cuidados intensivos por parada cardiorrespiratoria (PCR) extrahospitalaria. El 90% ritmos desfibrilables; tratados con sedación convencional y enfriamiento vs. gases inhalados con control de temperatura. Objetivaron menos días de ventilación mecánica, menos días de estancia en UCI y menor incidencia de *delirium* en pacientes con recuperación completa. Es cierto que el tiempo de ventilación mecánica se prolonga por la necesidad de recalentamiento en el grupo de sedación intravenosa. No obstante, la reducción del *delirium* y los días de ingreso postextubación, que fueron mayores en este grupo, probablemente precisen mayor estudio.

Un estudio más ambicioso y mejor diseñado en parada cardiaca extrahospitalaria fue el publicado por Kinnich et al. en la revista *Critical Care Medicine*[7]. Recoge 110 pacientes en el grupo de sedación inhalada y 322 en el grupo convencional. Todos con control de temperatura. Con menos del 50% de ritmos desfibrilables como causa de la PCR. Objetivan menos días de ventilación mecánica, menor necesidad de traqueostomía y menor tiempo de ingreso en el grupo de gases inhalados. La mortalidad y el pronóstico neurológico son similares en ambos grupos.

Síndrome de dificultad respiratoria aguda, el cambio

Uno de los primeros estudios aleatorizados con gases inhalados en el síndrome de distrés respiratorio aguda (SDRA) fue publicado en 2016 por Jaoubon et al. Contaba con 25 pacientes en cada brazo y en él se demostró que el grupo de anestésicos inhalados aumentaba el cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (PaO2/FiO2), disminuyendo marcadores epiteliales de daño e inflamatorios comparados con midazolam. Necesidad de prono, oxigenación por membrana extracorpórea y mortalidad no fueron diferentes en los grupos. Aunque no fueron diferentes con significación estadística, los días libres de ventilación mecánica fueron 13 vs. 5.5 (inhalados vs. midazolam)[8].

La pandemia por coronavirus ha generado un aumento notable en los ingresos por dificultad respiratoria en las UCI. Sabemos que como parte del manejo de la dificultad respiratoria, en pacientes intubados y con hipoxemia severa, la sedación profunda reduce las asincronías del respirador y el consumo de oxígeno, y mejora el control del dolor y la ansiedad. En ocasiones, la sedación convencional (propofol, midazolam) no estaba disponible. En este escenario, el uso de otro tipo de sedación, la inhalada, ha sufrido una expansión notable.

Presentamos el caso de una UCI de Brest, Francia, publicado en la revista *Journal of Critical Care*[9]. Administraron sedación inhalada a 11 pacientes, alcanzando los mismos objetivos de sedación. En este estudio se objetivó además disminución en el consumo de opioides.

El artículo publicado por Flinspach et al en la revista *Critical Care Explorations* es remarcable[10]. Analiza cinco casos en los que la sedación convencional no es eficaz, presentando valores de RASS 4 puntos por encima del objetivo de sedación previo al inicio del gas inhalado. En todos los casos, se alcanzó el objetivo tras el inicio de la terapia.

Discusión

Quizá el artículo más representativo de esta reciente expansión es una revisión narrativa publicada en la revista *Intensive Care Medicine, Inhalational volatile based sedation for COVID 19 pneumonia and ARDS*[11].

En este artículo se refiere que los gases inhalados no solamente tienen el beneficio sedante, sino que sus propiedades pueden ir más allá. Efectos antiinflamatorios, disminución de resistencias en vías respiratorias bajas y broncodilatación. Refiere, como hemos visto, que pese a teóricamente tener la posibilidad de reducir tiempos de extubación, dado el pequeño tamaño muestral de los estudios no es posible afirmarlo con contundencia. Teóricamente, su eliminación pulmonar con mínimo metabolismo sistémico lo hacen posible. Como efecto secundario raro, refiere diabetes insípida asociada a sevoflurano[12] o hipertermia maligna. Concluye finalmente que los gases inhalados pueden ser utilizados con un perfil de seguridad alto con potenciales beneficios más allá de la sedación convencional.

Recordemos que en el tratamiento del SDRA lo que prima es el tratamiento de la causa (*shock* séptico, neumonía…). A partir de ahí, el manejo de la ventilación mecánica, sedación, nutrición, hemodinamia, reposición hidroelectrolítica, nutrición, es tratamiento de soporte. En el apartado de ventilación mecánica, el volumen tidal 6 ml/kg disminuye la mortalidad con respecto a 12 ml/kg[13], el volumen restrictivo acorta los días de ventilación mecánica[14], los relajantes musculares con PaO_2/FiO_2 < 150 reducen la mortalidad[15], la pronación con hipoxemia refractaria también presenta beneficios[16].

La sobresedación se observa en el 40-60% de los pacientes[17], con efectos deletéreos[18]. Es lógico pensar que un nuevo sedante con pocos efectos adversos, metabolización rápida y de fácil administración, pueda aportar beneficios. Sin embargo, la realidad es que no hay muchos estudios o ensayos con calidad suficiente para afirmar la teoría que la sedación inhalada pueda aportarlos. Con el objetivo de aportar más luz, se realizó un estudio prospectivo con 150 pacientes en cada brazo, comparando sedación intravenosa con gases inhalados. Un estudio con diseño de no inferioridad[19]. Los resultados fueron similares en cuanto a efectos adversos, con menor uso de opioides en el grupo de gases inhalados, menores tiempos de despertar y con similares efectos adversos.

Conclusión

Como conclusión podemos decir que los gases inhalados son seguros en las UCI. La teoría y bibliografía apoyan que pueden aportar beneficio sobre la sedación convencional con mínimos efectos adversos.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med. 2013;41(9 Suppl 1):S30-8.
2. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. Intensive Care Med 2011;37:933-41.
3. Kim HY, Lee JE, Kim HY, Kim J. Volatile sedation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(49):e8976.
4. Bösel J, Purrucker JC, Nowak F, Renzland J, Schiller P, Pérez EB, et al. Volatile isoflurane sedation in cerebrovascular intensive care patients using AnaConDa(®): effects on cerebral oxygenation, circulation, and pressure. Intensive Care Med. 2012;38(12):1955-64.
5. Zhumadilov A, Gilman CP, Viderman D. Management of super-refractory status epilepticus with isoflurane and hypothermia. Front Neurol. 2015;5:286.
6. Bos AT, Muijrers Q, Janssen L, Foudraine NA. Sevoflurane combined with a modified cooling strategy significantly reduces ventilator dependency, ICU and hospital length of stay in post-cardiac arrest survivors. Interv Cardiol. 2019(11):35-42.
7. Krannich A, Leithner C, Engels M, Nee J, Petzinka V, Schröder T, et al. Isoflurane sedation on the ICU in cardiac arrest patients treated with targeted temperature management: An observational propensity-matched study. Crit Care Med. 2017;45(4):e384-e390.
8. Jabaudon M, Boucher P, Imhoff E, Chabanne R, Faure JS, Roszyk L, et al. Sevoflurane for sedation in acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled pilot study. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(6):792-800.
9. Ferrière N, Bodenes L, Bailly P, L'Her E. Shortage of anesthetics: Think of inhaled sedation! J Crit Care. 2021;63:104-5.
10. Flinspach AN, Zacharowski K, Ioanna D, Adam EH. Volatile isoflurane in critically ill coronavirus disease 2019 patients-A case series and systematic review. Crit Care Explor. 2020;2(10):e0256.
11. Jerath A, Ferguson ND, Cuthbertson B. Inhalational volatile-based sedation for COVID-19 pneumonia and ARDS. Intensive Care Med. 2020;46(8):1563-6.
12. Maussion E, Combaz S, Cuisiner A, Chapuis C, Payen JF. Renal dysfunction during sevoflurane sedation in the ICU. Eur J Anaesthesiol. 2019;36:375-85.

13. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000;342(18):1301-8.
14. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med. 2006;354(24):2564-75.
15. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363(12):1107-16.
16. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013;368(23):2159-68.
17. Shah FA, Girard TD, Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome - time to wake up. Curr Opin Crit Care. 2017;23(1):45-51.
18. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. JAMA. 2012;308(19):1985-92.
19. Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, et al. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. Lancet Respir Med. 2021;9(11):1231-40.

REVISTA DEL
HOSPITAL JUÁREZ
DE MÉXICO

PERMANYER

Check for updates

REVIEW ARTICLE

Abscesos epidurales espinales múltiples: reporte de caso y revisión de la literatura

Multiple spinal epidural abscesses: case report and literature review

Diana P. Duarte-Mora[1], Lina M. Jiménez-Rozo[2], and Erik Muñóz-Rodríguez[1]*

[1]Department of Neurosurgery, Hospital Militar Central; [2]Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Militar Nueva Granada. Bogota, Cundinamarca, Colombia

Abstract

Epidural abscess is a rare entity that is associated with high morbidity and mortality, and its presence may be related to the manipulation of the epidural space, or not related to said space at all. This entity is the second cause of spinal cord injury of infectious origin, with a presentation between the fifth and sixth decade of life, being more prevalent in men than in women. The most frequent etiological agent is Staphylococcus aureus in 60-70% of cases, followed by Streptococcus and Gram-negative germs. The clinical trial is made up of fever, low back pain, and neurological deficit, with tenderness being the most consistent symptom. The most frequent site of establishment is at the thoracic level with extension of 2-3 vertebral segments. Magnetic resonance imaging is the study of choice to visualize the extension and better definition of the lesion; treatment must be early and aggressive, together with antibiotic therapy and surgical decompression, and this is ultimately what will impact the mortality rate, which varies from 5% to 32%. The objective of presenting the clinical case is to review important aspects in the diagnosis and treatment of this entity.

Keywords: *Abscess. Holo spinal. Epidural.*

Resumen

El absceso epidural es una entidad poco frecuente que está asociada a una elevada morbimortalidad, y su presencia puede estar en relación con la manipulación del espacio epidural o no tener relación en absoluto con dicho espacio. Esta entidad es la segunda causa de lesión medular de origen infeccioso, con una presentación entre la quinta y sexta década de la vida, siendo más prevalente en hombres que en mujeres. El agente etiológico más frecuente es Staphylococcus aureus, en el 60-70% de los casos, seguido de Streptococcus y gérmenes gramnegativos. La tríada clínica está conformada por fiebre, dolor lumbar y déficit neurológico, siendo el dolor a la palpación el síntoma más consistente. El sitio de instauración más frecuente es a nivel torácico con extensión de 2 a 3 segmentos vertebrales; la resonancia magnética es el estudio de elección para visualizar la extensión y mejor definición de la lesión. El tratamiento debe ser precoz y agresivo, en conjunto con antibioticoterapia y descompresión quirúrgica, y esto finalmente es lo que va a impactar en la tasa de mortalidad, que varía desde un 5 a un 32%. El objetivo de presentar el caso clínico es revisar aspectos importantes en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

Palabras clave: *Absceso. Holoespinal. Epidural.*

***Correspondence:**
Diana P. Duarte-Mora
E-mail: dianaduarte05@gmail.com

Date of reception: 28-01-2022
Date of acceptance: 24-11-2022
DOI: 10.24875/RHJM.220000111

Available online: 27-03-2023
Rev Hosp Jua Mex. 2023;90(1):45-49
www.revistahospitaljuarez.com

1405-9622/© 2022 Sociedad Médico-Quirúrgica del Hospital Juárez de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introduction

Epidural abscesses were first described in 1761 by Morgagni, defined as a collection of purulent material in the epidural space, which due to its location, is of high infectious risk and progresses to neurological compromise[1]; however, it is a rare clinical entity, the triad that usually accompanies this pathological process is fever, low back pain, and neurological deficit[2]. Its incidence is related to age, which is between the fifth and seventh decade of life, the use of intravenous drugs, and invasive procedures or manipulation of the spinal canal, as well as different comorbidities that directly affect the immune system, such as diabetes mellitus, malignancy, the use of steroids, and other pathologies such as cirrhosis, Crohn's disease, and chronic kidney disease, without neglecting local or systemic skin and soft-tissue infections; osteomyelitis, urinary tract infections, COPD, sepsis, tattoos, and acupuncture techniques, the most frequent mechanism of dissemination being the hematogenous route, which is related to a distant site such as the skin, oral cavity, respiratory, or urinary tract; however, there are also other routes of inoculation such as direct external, either by penetrating trauma, infiltrations, surgical procedures; this entity is more prevalent in men, with a male: female ratio of 2:1[1,3].

Now, when it comes to multiple epidural abscesses, we are faced with an eccentric clinical scenario, and this will depend on the virulence of the pathogen and the state of its host, with the most frequent microorganisms being *Staphylococcus aureus* by 62%, followed by *M. tuberculosis* in 25%, with a focus of distal origin such as skin, respiratory tract, and urinary tract; however, the incidence of this form of epidural abscess presentation is very low, it is estimated that 2-approximately four cases reported[4]. Given the above, knowing and diagnosing this pathology is important, because its timely diagnosis and consequently the good management of this clinical entity, is crucial in the evolution of each patient, since health personnel, whether they are general practitioners or neurosurgeons, face the situation of possible neurological sequelae.

Clinical case

A 51-year-old female patient with a history of type 2 diabetes mellitus and systemic arterial hypertension, consults for a 1-month history of bilateral lumbar pain that worsens in the supine position, radiating to the back, chest, and abdomen associated with paresthesia in the lower limbs, in the past 5 days, it increases in intensity until it is impossible to walk along with weakness in the lower limbs. Associated with this condition, he reported urinary symptoms with evidence of signs of a systemic inflammatory response.

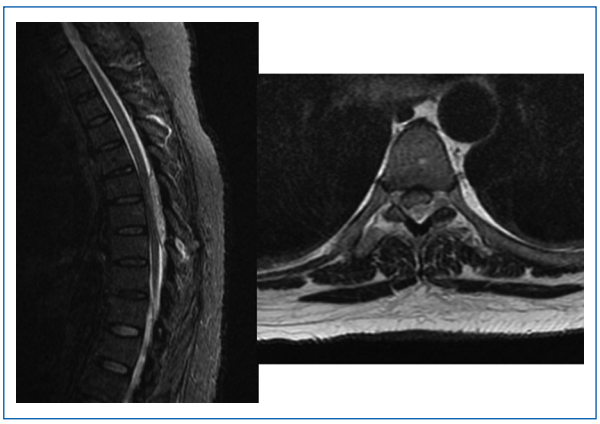

Figure 1. Magnetic resonance imaging of the thoracic spine in a sagittal view weighted sequence in STIR with evidence of epidural abscess with spinal cord compression; axial T2-weighted sequence view shows predominantly left epidural abscess.

The neurological examination revealed decreased proximal muscle strength in the lower limbs, decreased sensitivity from the T5 dermatome, extensor plantar response, perianal and perineal sensitivity, and sphincter control was preserved. Due to suspicion of sepsis of urinary origin, blood cultures were requested, which reported the presence of methicillin-sensitive *S. aureus*, so antibiotic treatment with oxacillin was started, and she was admitted on June 06, 2019.

Magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine revealed the presence of an abscessed collection in the left paravertebral muscles, with extension to the spinal canal from L2 to L5, compressing the roots of the cauda equina. Extension studies were performed showing a second epidural collection that extends from T6 to T8 (Figs. 1 and 2).

Based on the findings described, surgical management was decided with laminectomy at the level of T7 and L4, for spinal cord decompression and drainage of the epidural abscess at these levels, together with drainage of the abscess in the left paravertebral muscle plane (Figs. 3 and 4), procedure which was carried out on August 7 of the same year, highlighting that during this time interval, the patient did not present fever. In the immediate post-operative period, he

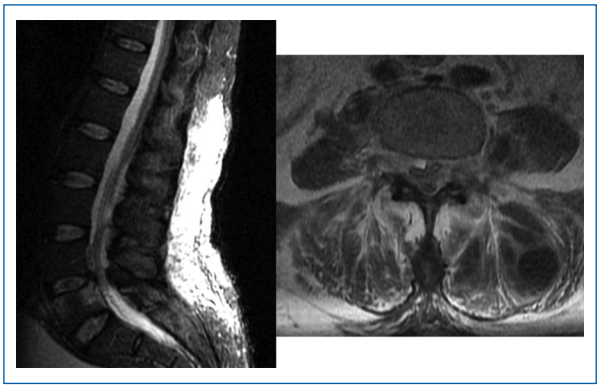

Figure 2. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine sagittal view weighted image in STIR shows hyperintensity of lumbar soft tissues with epidural abscess at the L4 - L5 level; axial view T2-weighted image with evidence of collection in the paravertebral muscle plane and epidural involvement at the L4-L5 level.

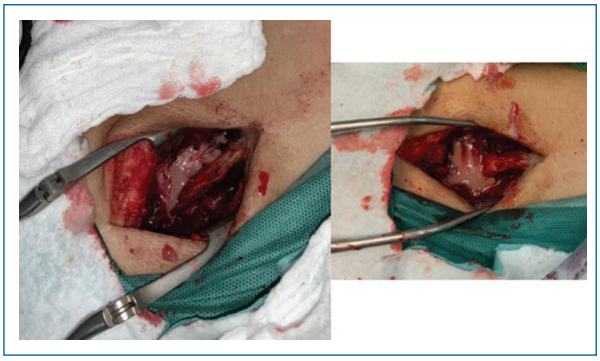

Figure 3. Lumbar paravertebral collection drainage; laminectomy and drainage of lumbar epidural abscess.

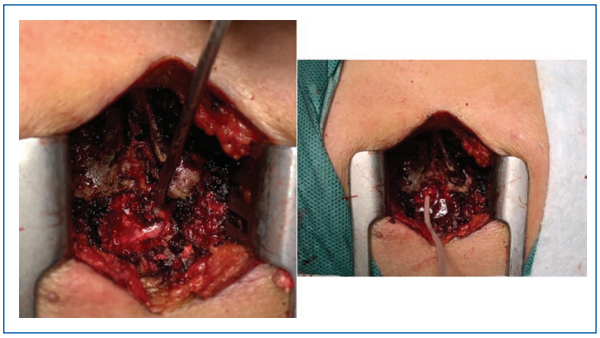

Figure 4. Thoracic spinal epidural abscess drainage.

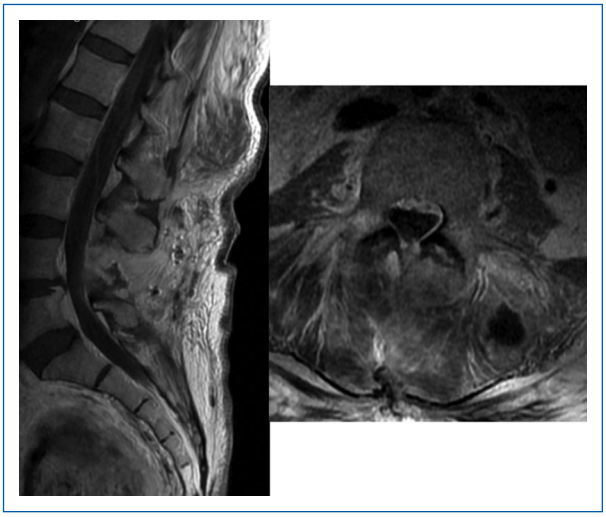

Figure 5. Post-operative lumbar spine magnetic resonance imagingMRI with evidence of adequate decompression of the spinal canal.

presented improvement in the sensitivity and strength of the lower limbs, with a gram of lumbar collection that reported the presence of Gram-positive cocci compatible with *S. aureus*, for which it was indicated to continue antibiotic management with oxacillin, antibiotic treatment that lasted 42 days. During follow-up, the patient reported allodynia and burning-type pain to touch in bilateral dermatomes of T6, T7, and T8, which was considered neuropathic pain. A control NMR was performed at 2 weeks showing almost complete resolution of the collection (Figs. 5 - 6). Rehabilitation with physical therapy with a favorable clinical evolution with resolution of postoperative allodynia, with discharge from the neurosurgery service on August 22, 2019.

Discussion

Spinal epidural abscess is a rare, but potentially severe entity that requires timely diagnosis and management to avoid neurological and infectious complications, and even death; it occurs more frequently in patients with comorbidities, that generate immunocompromise such as diabetes mellitus, HIV, intravenous drug use, chronic kidney injury, history of cancer, or continuous use of corticosteroids. However, it should be noted that in 20% of patients with this pathology, no predisposing condition is found[5].

Spinal epidural abscess usually presents with pain, fever and neurological deficit of recent onset that is of variable presentation and can range from radiculopathy

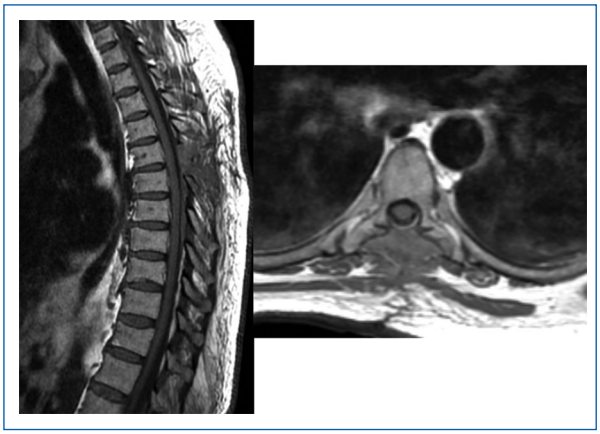

Figure 6. Post-operative thoracic spine magnetic resonance imagingMRI with evidence of adequate decompression of the spinal canal.

to quadriplegia, this picture can be accompanied by alterations in sphincter control, and altered state of consciousness; four phases of clinical progression have been described, including: spinal pain and fever, radicular irritation and paresthesia, neurological deficit, and paralysis secondary to the compressive effect, additionally edema and infection can cause thrombophlebitis and spinal cord infarctions. In 60% of patients, blood cultures are positive and the most commonly isolated microorganism is *S. aureus*, found in up to 70% of cases, followed by Streptococcus in 7% and Gram-negative germs[1,2,4,5].

Multiple epidural or holospinal spinal abscesses are even less common, its diagnosis is made by means of simple and contrasted magnetic resonance imaging of the entire neuraxis, where an iso or hyperintense epidural collection can be found on T1-weighted images, with heterogeneous hyperintensity on T2-weighted images with contrast medium uptake, usually its location. It is posterior in the lumbar spine, the anterior location occurs only in 29% of cases. There is still no consensus regarding the management that this pathology should receive, it has been described that a progressive and rapid neurological deterioration can occur until it leads to death, which is why it is a pathology that must be diagnosed quickly[2,4,5].

Some authors propose only directed antibiotic management as reported in blood cultures for the management of systemic manifestations, others propose surgical management for local control of the disease in patients with neurological compromise, rapid deterioration, and even in patients with normal neurological examination, and has found that the neurological status before surgical management is the most important predictive marker for the final neurological status, so it is recommended that the surgical intervention be performed in the shortest possible time when a neurological deficit, associated with antibiotic management of 6 weeks is identified to 12 weeks, because ultimately early diagnosis and treatment are the factors that will impact the mortality rate, which varies from 5% to 32%[2,3,5,6].

Despite the increasing incidence of spinal epidural abscesses, holospinal abscesses continue to be a rare pathological entity with very few cases reported in the literature and this means that treatment is still being debated and different authors have described successful treatments with both surgical and surgical management with medical management[2].

Regarding the extension of the surgical approach, it has been found that there is no significant difference between performing short laminectomies versus panesinal laminectomies, so a more conservative management is suggested to reduce the risk of postoperative deformity[7]. Strong indications for emergency surgery include clinical or neurological deterioration despite targeted intravenous antibiotic therapy, spinal instability, or progressive deformity, as the goals of surgical intervention are to reduce and eradicate the infectious load, decompression, and preservation of spinal stability. In most cases, good results are obtained in 59-72% of the procedures; however, primary non-surgical treatment with antibiotics has been described in the literature, describing several factors in favor of medical management, including patients older than 50 years or with significant comorbidities; the absence of neurological deficit, or on the contrary, neurological dysfunction that has been persistent for more than 36 h or even an extensive multiregional abscess, this in relation to decreased plasticity of the spinal cord, due to the aforementioned circumstances[3].

Conclusion

Multiple epidural abscesses are a rare pathology within the pathologies of the nervous system, with a mortality rate between 5% and 32%, which is variable in relation to two important factors: Timely diagnosis and early treatment, in the present work proposes surgical treatment with 1-level laminectomy for each abscess associated with antibiotic treatment guided by blood cultures and secretion cultures.

Patient characteristics	CSL Quah, 2006[2]	E. Solomou, 2004[4]	Kelly J. Bridges. 2018[2]	Duarte, 2022
Sex, age	Male, 66-years-old	Male, 80-years-old	8 patients, 27-70-years-old, 62.5% men	Female, 51-years-old
Pathological history	Diabetes, pneumonia, spondylitis	No	Intravenous drug use 37.5%, diabetes mellitus 37.5%, hepatitis C 25%	Diabetes mellitus, arterial hypertension
Clinical manifestation	Neck pain and weakness	Fever, low back pain, urinary retention, weakness	Pain 75%, weakness 75%, sphincter dysfunction 62.5%	Low back pain, weakness
Resonance	Anterior cervical and posterior thoracic collection	Anterior cervical, posterior thoracic and posterior lumbar collection	Not described	Thoracic and posterior lumbar collection
Microbiological isolation	*S. aureus*	Methicillin sensitive *S. aureus*	Methicillin sensitive *S. aureus* in 75% and methicillin resistant *S. aureus* in 25%	Methicillin sensitive *S. aureus*
Antibiotic treatment	Vancomycin	Cefazolin, clindamycin 6 weeks	Not described	Oxacillin, 42 days
Surgical management	Anterior cervical discectomy and 1-level thoracic laminectomy	Not described	Radical laminectomy 12.5%, skip laminectomy 37.5%, 1-level laminectomy 50% (of these three patients required reoperation due to persistent abscess)	Thoracic and lumbar 1-level laminectomy

S. aureus: Staphylococcus aureus.

Funding

The authors declare that they have not received funding for this study.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical responsibilities

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments on humans or animals have been performed for this research.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed their center's protocols on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the informed consent of the patients and/or subjects referred to in the article. This document is in the possession of the corresponding author.

References

1. Killen MC, Hernandez M, Berg A, Bhatia C. Nonoperative management of a multi-regional epidural abscess with neurological dysfunction. Int J Spine Surg. 2015;9:47.
2. Bridges KJ, Than KD. Holospinal epidural abscesses-institutional experience. J Clin Neurosci. 2018;48:18-27.
3. Larios-Camacho SJ. Absceso epidural en una paciente obstétrica. Rev Mex Anex. 2020;43:57-9.
4. Solomou E, Maragkos M, Kotsarini C, Konstantinou D, Maraziotis T. Multiple spinal epidural abscesses extending to the whole spinal canal. Magn Reson Imaging. 2004;22:747-50.
5. Chan JJ, Oh JJ. A rare case of multiple spinal epidural abscesses and cauda equina syndrome presenting to the emergency department following acupuncture. Int J Emerg Med. 2016;9:22.
6. Quah C, Bilous R. Multiple spinal epidural abscesses: a diagnostic challenge in a person with newly diagnosed diabetes and neck and back pain. Pract Diabetes Int. 2006;23:385-8.
7. Overdevest GM, Jacobs W, Vleggeert-Lankamp C, Thomé C, Gunzburg R, Peul W. Effectiveness of posterior decompression techniques compared with conventional laminectomy for lumbar stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;24:CD010036.