

Patología rara en pediatría: Enfermedad de Rosai Dorfman

(Unusual disease in pediatrics: Rosai
Dorfman disease)

Adriana Porras-Moreno¹ y Kathia Valverde-Muñoz²

Resumen

La enfermedad de Rosai Dorfman es una entidad rara caracterizada por linfadenopatías no dolorosas de predominio cervical y submandibular. En el pasado se había considerado como una reticuloendoteliosis maligna, hasta que fue descrita como una entidad clínico-patológica, aislada en 1969 por Rosai y Dorfman. Se presenta el caso de una niña de 4 años de edad, conocida sana, con un cuadro agudo de sensación febril, masa cervical y leucocitosis. Los estudios de laboratorio no identificaron malignidad, ni infección como etiología. Recibió tratamiento con antibióticos sin resolución de su adenopatía, lo cual motivó a que se efectuara una biopsia excisional. El estudio histológico reveló una histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva. Se decidió dar manejo conservador ya que tuvo una resección completa.

Descriptor: Rosai Dorfman, histiocitosis sinusal, nódulos linfáticos.

Abstract

Rosai Dorfman's disease is a rare entity characterized by non-painful lymphadenopathies predominantly cervical and submandibular. In the past it had been considered a malignant reticuloendotheliosis, until it was described as a clinical-pathological entity, isolated in 1969 by Rosai and Dorfman. We present the case of a 4-year-old girl, known to be healthy, with an acute condition of febrile sensation, cervical mass and leukocytosis. Laboratory studies did not identify malignancy or infection as an etiology. She was treated with antibiotics without resolution of his adenopathy, which led

Trabajo realizado en: Departamento de Hemato-oncología, Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Afiliación de las autoras: Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

✉ adie.porras@gmail.com

ISSN 0001-6012/2018/60/1/42-44

Acta Médica Costarricense, © 2018

Colegio de Médicos y Cirujanos
de Costa Rica

to an excisional biopsy. The histological study revealed a sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. It was decided to give conservative management since it had a complete resection.

Keywords: Rosai-Dorfman, Sinus histiocytosis, lymph nodes.

Fecha recibido: 20 de setiembre 2017

Fecha aprobado: 02 de noviembre 2017

La enfermedad de Rosai Dorfman (ERD) es una patología histioproliferativa benigna muy rara, a la cual también se le conoce como histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva. Es producto de la sobreproducción de histiocitos, los cuales después se acumulan en los ganglios linfáticos.^{1, 2} Clínicamente, se caracteriza por linfadenopatías no dolorosas, sobre todo a nivel cervical y submandibular, asociadas a fiebre, leucocitosis, sudoración nocturna y pérdida de peso. El cuadro clínico típico se caracteriza por fiebre, leucocitosis y adenopatía cervical no dolorosa. A pesar de que la enfermedad tiene una predilección por los ganglios linfáticos de la cabeza y cuello, puede presentarse en cualquier sitio extranodal, siendo los sitios más frecuentes: piel, tejidos blandos, sistema nervioso central y tracto gastrointestinal.^{1,3} Histológicamente, se observa proliferación de histiocitos con abundante citoplasma pálido, fibrosis pericapsular y senos dilatados en los nódulos linfáticos.¹ La mayoría de las células que están dentro de estos senos son histiocitos no neoplásicos.⁴ La presencia de emperipolesis, que es la fagocitosis no destructiva de linfocitos o eritrocitos, es un hallazgo considerado un elemento histológico patognomónico de ERD y se requiere para establecer el diagnóstico.^{1,3} La arquitectura normal del ganglio linfático se ve alterada por la masiva dilatación sinusoidal que contiene los histiocitos, linfocitos y células plasmáticas. Por inmunohistoquímica, las células característicamente son positivas para CD68, CD163 y S-100, y negativas para CD1a.¹

El número real de casos se desconoce, solo se sabe que ocurre por igual en todo el mundo, no discrimina entre hombres y mujeres, y a pesar de ser observado con más frecuencia en niños menores de 10 años, también puede encontrarse en adolescentes y pacientes adultos.¹ Al ser la ERD una entidad poco frecuente, no hay reportes con suficientes casos para construir protocolos de tratamiento.^{1,3} Sin importar el tratamiento que se escoja, la evolución clínica de la enfermedad no es predecible, puede ser lenta y puede haber regresión espontánea sin tratamiento. Sin embargo, a pesar de ser una enfermedad benigna, las manifestaciones clínicas pueden evolucionar y dejar de responder a los tratamientos, e incluso terminar en la muerte del paciente.¹

Caso clínico

Los padres de una niña de 4 años, previamente sana, consultan por dos días de evolución de sensación febril, cefalea, prurito ocular y masa cervical izquierda de crecimiento progresivo. Al examen físico se evidencia una masa cervical en

triángulo anterior izquierdo, duro elástica, dolorosa, móvil, no fluctuante, no adherida a planos profundos, de aproximadamente 5 cm de diámetro y escasas adenopatías inguinales bilaterales menores a 1 cm. Se le realizó un hemograma con hemoglobina en 11,7g/dL, hematocrito 35,1%, leucocitos 12300/uL, 8979 polimorfonucleares, 1722 linfocitos, plaquetas 373000/uL. La proteína C reactiva estaba negativa y la radiografía de tórax se describió normal. Se indicó tratamiento con amoxicilina por 7 días. Ante la persistencia de los síntomas la paciente fue hospitalizada y recibió cefotaxime y clindamicina intravenosos, lo cual no resolvió el problema clínico. Por este motivo, tras 12 días de cobertura antibiótica intravenosa se realizó biopsia excisional, de una pieza de 5 cm x 2,5cm x 1,7cm, la observación histológica mostró numerosos histiocitos situados en sinusoides, el citoplasma de muchos macrófagos con emperipolesis evidente; la inmunohistoquímica fue positiva para S-100, CD68 y negativo para CD1a; todo lo cual es compatible con histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (ERD).

Estudios complementarios con radiografías de cráneo, tórax óseo, huesos largos, y columna lumbosacra, no mostraron lesiones líticas. Las serologías virales por citomegalovirus, toxoplasmosis y virus de Epstein Barr, fueron negativas. Pruebas de función hepática y tiempos de coagulación resultaron dentro de límites normales. El ultrasonido de cuello describe múltiples adenopatías hipervasculares bilaterales de 1,5cm a 0,9cm, que se extienden desde la región II hasta la región V en la cadena cervical izquierda, y predominantemente en la región III en la cadena cervical derecha. Glándulas tiroideas y paratiroides y submandibulares no evidenciaron alteraciones.

Adicionalmente, se realizó una TAC de cráneo y cuello que no reportó lesiones líticas, con engrosamiento mucoso del seno maxilar izquierdo, sin erosión ósea. En cuello se observó adenopatías inespecíficas cervicales bilaterales.

En esta niña se realizó una resección completa, lo que motivó un manejo conservador y de vigilancia con ultrasonidos anuales. Tres años después del diagnóstico, se encuentra una niña con excelente estado general y asintomática; el último ultrasonido realizado muestra múltiples adenopatías cervicales con hilio graso conservado de aspecto reactivo en nivel cervical II bilateral, siendo las mayores de 1,5 cm x 0,7 cm derecha y 1,6 cm x 0,6 cm, izquierda. Estas adenopatías, a lo largo del tiempo, no han aumentado de tamaño.

Discusión

La manifestación clínica por excelencia de la enfermedad de Rosai Dorfman es la presencia de linfadenopatías cervicales masivas, generalmente bilaterales e indoloras, como el caso expuesto, en el cual la paciente se presentó con un cuadro sugestivo de adenitis, tratada como proceso infeccioso sin respuesta alguna. Además de las adenopatías, los pacientes suelen presentarse con fiebre, leucocitosis, neutrofilia, aumento de la velocidad de eritrosedimentación e hipergamaglobulinemia policlonal, y a diferencia de otros problemas histiocíticos, la presencia de hepatoesplenomegalia no es común en los pacientes

con enfermedad de Rosai Dorfman.^{2,3} Cerca del 80% de los pacientes tienen compromiso de otros ganglios linfáticos, tales como axilares, inguinales y mediastinales. En más del 40% de los pacientes se produce enfermedad extraganglionar, donde la piel es el órgano afectado con más frecuencia. Los diagnósticos diferenciales son amplios, incluyen: tuberculosis, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, granuloxantomas juveniles, histiocitosis de células de Langerhans, linfoma de Hodgking, linfoma no Hodgking, melanoma, leucemia y sarcoma de células de Langerhans.^{3,6}

La etiología de ERD continúa siendo un misterio; se han propuesto diferentes teorías que incluyen disfunciones inmunes e infecciones virales tales como: virus del herpes humano, parvovirus B19 y Epstein Barr; sin embargo, no se ha llegado a ninguna conclusión y se mantiene como una histiocitosis idiopática, en la cual el abordaje debe incluir la histología y la inmunohistoquímica.³

Al ser una patología que tiene un curso crónico, pero benigno, en donde la tendencia es a la involución espontánea, la decisión de tratar al paciente depende de que haya compromiso de algún órgano vital, de progresión de la enfermedad, o con fines meramente estéticos, ya que las adenopatías pueden ser significativas.⁵ En ese caso se puede recurrir al uso de quimioterapia, esteroides, radiación o cirugía.² Algunos pacientes pueden verse beneficiados del uso de una combinación de Metrotexate, 6-Mercaptopurina, Vinblastina y 6-Tioguanina; otros responden a esteroides, el más usado es la prednisona oral y tiene una respuesta favorable. Aquellos pacientes que no responden a esteroides pueden ser tratados con radioterapia, o recibir un segundo ciclo de esteroides. Si no hay respuesta favorable ante los esteroides y la radioterapia, se puede considerar la resección quirúrgica.¹

La bibliografía disponible sobre esta patología es muy escasa, los hallazgos recientes sugieren que la ERD puede consistir en una respuesta inmunológica ante un estímulo desconocido. Es de suma importancia el seguimiento de estos pacientes por un largo periodo, ya que es una patología que puede imitar varias enfermedades o, inclusive, aparecer antes, durante o después del diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune, tales como: síndrome antifosfolípidos, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune y lupus eritematoso sistémico.¹ De ahí el valor de la presentación de este caso: la enfermedad de Rosai Dorfman es una entidad muy rara, se desconoce su incidencia real y es en extremo importante que se dé a conocer entre los médicos, para que al presentarse el cuadro de fiebre, leucocitosis y adenopatía cervical no dolorosa, se considere entre los diagnósticos diferenciales. Dada la rareza de esta enfermedad y la falta de consenso en cuanto a un tratamiento específico, el paciente debe ser referido a un tercer nivel de atención para confirmar el diagnóstico y considerar el manejo por seguir.³

Referencias

1. Maia RC, Meis E, Romano S, Dobbin JA y Klumb CE. Rosai - Dorfman disease: a report of eight cases in a tertiary care center and a review of the literature. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48:6-12

- Miceli A, Cleaver N, Spizuoco A. Rosai-Dorfman Disease. *Cutis*. 2015;96:39-40
- Dalia S, Sagatys E, Sokol L, Kubal T. Rosai-Dorfman Disease: Tumor biology, clinical features, pathology and treatment. *Cancer Control* 2014;21:322-327
- Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive Lymphadenopathy. *Arch Pathol*. 1969;87:63-70.
- Prolo C, Minaudo C, Martínez J, Marini M, Alevatto M y Juárez M. *et al.* Enfermedad de Rosai Dorfman cutánea pura: a propósito de un caso. *Arch Argent. Dermatol*. 2014;64:61-65
- Coras B, Michel S, Landthaler M, y Hohenleutner U. Rosai Dorfman disease with cutaneous manifestations. *EUR J Dermatol* 2006;16:293-296

Neutropenia severa inducida por propiltiuracilo

(Severe neutropenia induced by propylthiuracil)

José G. Jiménez-Montero¹ y Víctor Cartín-Caballero²

Resumen

Los pacientes con hipertiroidismo tienen varias opciones de tratamiento. El tratamiento de la enfermedad de Graves consiste en bloquear el exceso de hormonas tiroideas empleando tionamidas, tiroidectomía o terapia con I131. Los agentes antitiroideos como el metimazol, carbimazole, propiltiuracilo, son efectivos para controlar el hipertiroidismo en pacientes con enfermedad de Graves, pero tienen efectos adversos incluyendo, alergias, gastritis, hepatitis y agranulocitosis. Se presenta un paciente hipertiroides con neutropenia severa durante tratamiento con propiltiuracilo.

Descriptor: enfermedad de Graves, medicamentos antitiroideos, propiltiuracilo, hipertiroidismo, agranulocitosis.

Abstract

Patients with hyperthyroidism have several treatment options. The treatment of Graves' disease consists of blocking the excess of thyroid hormones using thionamides, thyroidectomy or I131 therapy. Antithyroid agents such as methimazole, carbimazole, propylthiuracil are effective in controlling hyperthyroidism in patients with Graves' disease,

Afiliación de los autores: ¹Servicio de Endocrinología Hospital CIMA; UCIMED.

²Servicio de Endocrinología, Hospital de Alajuela.

✉jjimenez@hospitalcima.com

ISSN 0001-6012/2018/60/1/44-46

Acta Médica Costarricense, © 2018

Colegio de Médicos y Cirujanos

de Costa Rica

but they have adverse effects including, allergies, gastritis, hepatitis and agranulocytosis. We present a hyperthyroid patient with severe neutropenia during treatment with propylthiuracil.

Keywords: Graves disease, antithyroid drugs, propylthiuracil, hyperthyroidism, agranulocytosis.

Fecha recibido: 27 de junio 2017

Fecha aprobado: 02 de noviembre 2017

La enfermedad de Graves' es una condición autoinmune caracterizada por hipertiroidismo, bocio, orbitopatía y, en ocasiones, edema pretibial.¹ Es causada por anticuerpos estimulantes del receptor de la tirotrópina que estimulan la síntesis de hormonas tiroideas. Los pacientes con hipertiroidismo tienen varias opciones de tratamiento.^{2,3} Las agentes los antitiroideos (AAT) como el metimazol, carbimazole, propiltiuracilo, son efectivos para controlar el hipertiroidismo en pacientes con enfermedad de Graves, incluyendo a embarazadas, como terapia inicial para preparar pacientes candidatos a tiroidectomía o radioyodo.¹⁻³ Con ATT la recurrencia es hasta del 60%.² El radioyodo es una posibilidad terapéutica efectiva y segura en pacientes con enfermedad de Graves.¹⁻²

Los AAT tienen efectos adversos incluyendo: alergias, gastritis, hepatitis y agranulocitosis.¹ El propósito de este informe es reportar un caso de un paciente con enfermedad de Graves tratado con propiltiuracilo, quien desarrolló neutropenia después de recibir propiltiuracilo. Se describe la evolución y reversión de las alteraciones hematológicas después de discontinuar este medicamento.

Caso clínico

Mujer de 29 años, previamente sana, no expuesta a medicamentos conocidos que pudiesen producir alteraciones hematológicas, presentó cuadro de intolerancia al calor, insomnio, diarrea, palpitations y pérdida de peso en julio de 2016. Cuatro meses más tarde, debido al emperamiento de sus síntomas, fue vista en consulta de Endocrinología. La hormona estimulante de la tiroides (TSH) estaba en 0,01 uUI/ mL (0.4 - 4.0), la tiroxina libre en 0,94 ng/dL (0.7 - 1.48) y T 3 libre en 13,42 pg/mL (2 - 4.4). Se estableció el diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, iniciándose el tratamiento con propiltiuracilo (PTU) 150 mg cada 8 horas y propranolol 40 mg al día. Se le indicó, como suele hacerse, que consultara si presentaba odinofagia o fiebre. La paciente evidenció mejoría de los síntomas asociados con el hipertiroidismo. No obstante, dos meses después presentó odinofagia y fiebre. En esa oportunidad fue vista por un médico general a nivel privado, quien prescribió cefalexina, rupatadina por tres días, y le aconsejó consultar al endocrinólogo. La paciente fue vista en un servicio de endocrinología privado una semana después, encontrándose en buen estado general, afebril, sin evidencia

Neutropenia severa inducida por propiltiuracilo/ Jiménez-Montero y Cartín-Caballero

de faringitis ni adenopatías. Su peso era de 60 kg, estatura 159 cm, presión arterial sentada 100/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 120 latidos/min. Tenía un bocio difuso grado II, sus manos estaban calientes y con ligero temblor, los reflejos osteotendinosos estaban aumentados y presentaba edema pretibial. En ese momento el TSH estaba en 0,001 uIU/mL, la tiroxina libre en 1,59 ng/d y la triiodotironina en 8,24 pg/mL (2-2,4). Las pruebas de función renal y hepática estaban normales. La centillografía de tiroides mostró un bocio difuso mediano, con índice de atrapamiento de tecnecio en el 14,9% (rango normal 0,24% - 3,34%). La paciente fue tratada con betabloqueadores y se programó para tratamiento con radioyodo en un plazo de dos semanas. Sin embargo, la paciente decidió continuar con el PTU a la dosis prescrita previamente, y una semana después de reiniciarlo presentó de nuevo fiebre, odinofagia y cefalea. Se le indicó por teléfono que suspendiera inmediatamente el PTU; se solicitó hemograma completo y fue atendida otra vez. Presentaba hipertiroidismo leve, la presión arterial estaba normal, no había evidencia de faringitis y estaba afebril. El hemograma mostró severa neutropenia y anemia leve (Cuadro 1). La paciente continuó control ambulatorio, indicándole permanecer en su casa, evitar contacto con otras personas y reportar cualquier cambio en su estado general. Dos semanas después recibió 15 mCi of I131. Un mes después del tratamiento con radioyodo la paciente presentó resolución gradual del hipertiroidismo clínico y a los dos meses cursaba hipotiroidismo leve con TSH de 6,87, el cual fue tratado con levotiroxina. Es de notar que se observó normalización del recuento de glóbulos rojos y de

células blancas en forma gradual, en un periodo de dos meses de observación, como se ilustra en el Cuadro 1.

Discusión

Esta paciente con hipertiroidismo por enfermedad de Graves tratada con PTU, presentó dos meses después de iniciado el tratamiento, infección de vías respiratorias altas, y fue evaluada por un médico general quien señaló la posibilidad de que se tratara de un efecto adverso al PTU. Pocos días después de la segunda exposición a este fármaco, presentó recurrencia de los síntomas faríngeos, fiebre, neutropenia severa y anemia leve. En la evolución de esta paciente, se presentó en dos ocasiones separadas manifestaciones clínicas de infección orofaríngea después de haber recibido PTU. En la primera no se realizó hemograma, pero en la segunda, que ocurrió una semana después de la segunda exposición al PTU, se documentó severa neutropenia y anemia. La observación clínica durante las siguientes semanas sin PTU mostró una recuperación gradual de los índices hematológicos, hasta su completa recuperación. Por lo tanto, es altamente probable que las alteraciones hemagológicas que la paciente presentó se asociaran al PTU, similar a reportes previos descritos en la bibliografía científica.^{4,6}

La agranulocitosis se ha reportado en el 0,2% al 0,5% de los pacientes que reciben ATT,^{5,6} y en algunos estudios la agranulocitosis se observó más comúnmente en pacientes

Cuadro 1. Hemogramas secuenciales realizados en una paciente con hipertiroidismo en tratamiento con propiltiuracilo

Variable	Basal	1 semana	2 semana	3 semana	1 mes	2 mes
Hemoglobina (g/dL)	11,2	11,0	13,0	12,5	13,4	14,3
Hematocrito (%)	33,1	32,2	38,8	37,4	40,5	42,2
Eritrocitos mill/mm ³	4,05		4,81	4,64	5,02	5,2
Número absoluto						
Leucocitos (x10 ³ /μL)	2900	2800	4200	4200	4800	5900
Granulocitos (10 ³ /μL)	0,1	0,3	1,5	0,9	3,1	4,1
Linfocitos	2,44	1,88	2,4	3,1	1,2	1,0
Monocitos miles/ml	0,40	0,55	0,3	0,2	0,4	0,4
Eosinófilos	0,00	0,11	0,04	0,04	0,19	0,4
Basófilos	0	0	0	0	0	0
Porcentaje						
Granulocitos (%)	0,1	10,3	35	21	64	69,2
Linfocitos (%)	82,0	66,4	57	73	24	17,2
Monocitos (%)	15,0	19,4	7	5	8	6,7
Eosinófilos (%)	0	3,9	1	1	4	6,2
Basófilos	0	0	0	0	0	0
Plaquetas (miles/mm ³)	251 000		289 00	285 000	237 000	283 000

mayores expuestos a metimazol a dosis >40 mg/día.^{6,7} A diferencia del metimazole, el riesgo de agranulocitosis asociada al PTU parece ser dosis dependiente.⁶⁻⁷ Sin embargo, en Japón se encontró que la agranulocitosis inducida por tiamida es independiente de la dosis, edad y duración del tratamiento o segunda exposición al medicamento.⁸

La neutropenia y agranulocitosis inducida por ATT es considerada una reacción idiosincrática. Se han reportado dos mecanismos básicos por los que las drogas causan neutropenia y agranulocitosis. Uno es por destrucción de neutrófilos mediada por anticuerpos inducidos por los ATT y, otro, vinculado a un efecto tóxico de la droga sobre los precursores de granulocitos en la médula ósea.⁴⁻⁷ Las alteraciones hematológicas son potencialmente riesgosas y asociadas a procesos sépticos severos.⁹ No obstante, no hay evidencia de que la agranulocitosis inducida por esos agentes impacte la mortalidad asociada por el uso de ATT. Afortunadamente, las alteraciones son reversibles en término de semanas a meses, como se evidenció en esta paciente durante el seguimiento estricto de su condición clínica y por medio de la evaluación secuencial de los hemogramas.

A pesar del uso extenso a nivel mundial de AAT, los efectos adversos de estos agentes sobre el sistema hematopoyético se consideran poco frecuentes. En Costa Rica, de febrero 2007 a noviembre 2016, se han reportado 36 casos de efectos adversos de propiltiuracilo, de los cuales 7 correspondieron a efectos adversos hematológicos (Departamento de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud 2017 comunicación personal). Existe controversia del valor que tiene el monitoreo del recuento de glóbulos blancos en pacientes que toman AAT.¹⁰ Es por eso que se recomienda reportar al médico tratante sobre la presencia de manifestaciones orofaríngeas y fiebre, con el fin de realizar el hemograma.

Referencias

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, *et al.* American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343-1421.
2. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011; 364:542-550.
3. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, Tanaka T, Ogo A, Yoshizumi H, *et al.* Short-term effects of β -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med* 2012;51:2285-2290.
4. Johnston A, Uetrecht J. Current understanding of the mechanism of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:243-257.
5. Tamai H, Sudo T, Kimura A, Mukuta T, Matsubayashi S, Kuma k, *et al.* Association between the DRB1*08032 histocompatibility antigen and methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Ann Intern Med* 1996;124:490-499.
6. Tamai H, Takaichi Y, Morita T, Komaki G, Matsubayashi S, Kuma k, *et al.* Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30:525-530.
7. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, *et al.* Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patients age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983;98:26-29.

8. Takata K, Kubota S, Fukata S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, *et al.* Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more likely with a daily dose of 30 mg than with 15 mg. *Thyroid* 2009;19:559-563.
9. Sheng WH, Hung CC, Chen C, Fang CT, Hsieh SM, Chang SC, *et al.* Antithyroid drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *Q J Med* 1999; 92:455-461.
10. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med* 1990;150:621-624.

El uso de neumoperitoneo preoperatorio progresivo en el tratamiento de hernia gigante de la pared abdominal

(The use of progressive preoperative pneumoperitoneum as treatment in giant abdominal wall hernia)

Esteban Mora-Segura¹, Pablo Orellana-Soto^{1,2}, Olga Vega-Sánchez³ y Eduardo Moya-Sancho⁴

Resumen

La cirugía para la corrección de las hernias ventrales gigantes, con pérdida de domicilio abdominal, representa un reto importante debido a la gran cantidad de comorbilidades potenciales. En esta patología se produce una migración de los órganos abdominales hacia el saco herniario; eventualmente, se atrofian los elementos de la pared y al tratar de retornarlos a su posición normal, se puede provocar múltiples efectos adversos en el paciente. Por eso, se debe realizar una cuidadosa planificación, preoperatoriamente. El uso de neumoperitoneo preoperatorio progresivo, permite una adaptación más adecuada desde el punto de vista fisiológico, tanto a nivel sistémico, como en la capacidad abdominal, para tolerar el retorno de los contenidos que han perdido su domicilio. Se presenta aquí el caso de una paciente femenina de 58 años, con una hernia ventral gigante con pérdida de domicilio abdominal, en cuyo manejo se utilizó la introducción preoperatoria progresiva de neumoperitoneo, descrita por primera vez por Goñi Moreno, en 1940.

Trabajo realizado en Unidad de Tejidos Blandos y Pared Abdominal, Cirugía General, Hospital México, San José, Costa Rica.

Afiliación de los autores: ¹Departamento de Cirugía, Hospital México, CCSS. ²Postgrado de Cirugía General, Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica. ³Centro de Atención Integral en Salud, área de Desamparados, CCSS. ⁴Departamento de Radiología, Hospital México, CCSS. ✉orepablo@gmail.com

ISSN 0001-6012/2018/60/1/46-50
Acta Médica Costarricense, © 2018
Colegio de Médicos y Cirujanos
de Costa Rica

Descriptores: neumoperitoneo progresivo, hernia gigante, pérdida de domicilio abdominal, pared abdominal, Goñi Moreno.

Abstract

Surgery for the correction of giant ventral hernias, with loss of abdominal domain, represents a major challenge due to the large number of potential comorbidities. In this pathology there is a migration of the abdominal organs to the hernia sac; eventually, the elements of the wall undergo atrophy and when trying to return the organs to their normal position, it can cause multiple adverse effects in the patient. Therefore, a careful planning must be carried out preoperatively. The use of progressive preoperative pneumoperitoneum, allows a more adequate adaptation from the physiological point of view, both at a systemic level, as in the abdominal capacity, to tolerate the return of contents that have lost their domain. We present here the case of a 58 year old female patient, with a giant ventral hernia with loss of abdominal domain, in whose management, the introduction of progressive preoperative pneumoperitoneum was used, described for the first time by Goñi Moreno, in 1940.

Keywords: progressive pneumoperitoneum, giant hernia, loss of abdominal domain, abdominal wall, Goñi Moreno.

Fecha recibido: 30 de junio 2017

Fecha aprobado: 16 de noviembre 2017

No existe un consenso en la bibliografía sobre la definición de pérdida de domicilio abdominal. Una de las definiciones más aceptadas es cuando el saco herniario contiene más del 20% de los contenidos abdominales.¹ La pérdida de domicilio abdominal es un criterio para realizar el diagnóstico de hernia ventral gigante o compleja.^{1,2} Reparar estos defectos traduce un reto importante en la actualidad, ya que puede conllevar varias complicaciones: síndrome compartimental abdominal, dificultades respiratorias, *shock*, dehiscencia de herida y recurrencia.^{1,3,4} Se debe, por ende, realizar un adecuado planeamiento preoperatorio.³ Varios estudios prospectivos recientes han mostrado que un volumen exteriorizado menor al 20% del volumen abdominal, traduce un predictor de un cierre de fascia relativamente libre de tensión y asociado a menor incidencia de complicaciones postoperatorias.⁵

En 1940, Goñi Moreno describió por primera vez la técnica de neumoperitoneo preoperatorio para el tratamiento de estas hernias.^{3,6-8} Esto permite una adaptación mejor desde el punto de vista fisiológico, tanto a nivel sistémico, como en la capacidad de la cavidad abdominal de tolerar el retorno de sus contenidos. En la actualidad, se aplica a nivel mundial, con buenos resultados.³ El objetivo de este artículo es describir el uso del neumoperitoneo como una opción adecuada, con buenos resultados y pocas complicaciones, fácilmente reproducible en el medio costarricense.

Caso clínico

Paciente femenina de 58 años de edad, vecina de Puntarenas, conocida diabética e hipertensa, con IMC de 34 y una hemoglobina glicosilada del 5,8%. Presenta el antecedente quirúrgico de una apendicectomía laparoscópica en 2015, la cual se complicó con peritonitis, requiriendo múltiples intervenciones quirúrgicas y manejo con abdomen abierto.

Se refiere del Hospital Monseñor Sanabria de Puntarenas al Hospital México, con diagnóstico de hernia ventral compleja, para valorar posible resolución quirúrgica. Se realiza tomografía de abdomen, la cual documenta gran hernia de pared abdominal en hemiabdomen derecho, con severa atrofia de músculo recto abdominal derecho, con anillo herniario de 240x240mm, con un saco herniario que contiene cuerpo gástrico, la totalidad del hemicolon derecho y gran parte del transverso, la totalidad del íleon y parte del yeyuno distal, y proyección de la cúpula vesical. Se realizan mediciones por parte del Servicio de Radiología del Hospital México, de los contenidos del saco herniario, basándose en lo estipulado por Tanaka *et al.*, 2010, y se concluye que el caso consiste en una hernia ventral gigante, con pérdida de domicilio abdominal.⁹

Se ingresa el 24 de abril de 2017 a la Unidad de Tejidos Blandos y Pared Abdominal del Servicio de Cirugía General del Hospital México, para inicio del neumoperitoneo preoperatorio, y eventual reparación quirúrgica de la hernia.

El 28 de abril de 2017, se realiza colocación de catéter en cavidad abdominal, mediante la técnica de Seldinger y con guía ultrasonográfica en el punto de Palmer, por parte del Servicio de Radiología del Hospital México. Se insuflaron inicialmente 300cc de aire ambiente, para valorar tolerancia, la cual fue adecuada.

Desde este momento se inició el proceso de mantenimiento del neumoperitoneo. Diariamente, con técnica aséptica, se insuflaron hasta 1000 cc diarios, según la tolerancia de la paciente. Como efectos adversos, presenta principalmente dolor dorsal y en hombros, lo cual es manejado con tramadol 1 mg/kg cada seis horas IV PRN. Además, asocia sensación de plenitud postprandial y ciertos episodios de síntomas compatibles con reflujo gastroesofágico, manejados con metoclopramida 10 miligramos cada 8 horas, IV PRN. Además, se indica profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular y protección gástrica con omeprazol. Durante esta fase no presenta otras complicaciones de importancia.

Es intervenida el 19 de mayo de 2017, después de 22 días de preparación con un total acumulado de 13000 cc de neumoperitoneo. Se realiza liberación del saco herniario, luego se procede a la separación de componentes por medio de la técnica TAR (*transversus abdominis muscle release*). Los contenidos herniarios habían retornado espontáneamente a la cavidad, gracias al neumoperitoneo progresivo. Se logró cerrar el defecto con peritoneo, *fascia transversalis* y fascia posterior del recto abdominal. Después se colocó una malla

retromuscular (SYMBOTEC de 30 X 20 cm), se cerró la fascia anterior del recto y se colocó una malla ultra PRO “on lay” DE 30 X 30 cm. Posteriormente, se realizó excisión del excedente de piel abdominal y plastía, por parte del Servicio Cirugía Reconstructiva.

El manejo postoperatorio inmediato fue en la Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos del Hospital México, en donde se mantuvo hasta el 23/5/17 con adecuada evolución postoperatoria, sin datos de síndrome compartimental abdominal o complicaciones respiratorias. A pesar de esto se brindan medidas de confort con oxígeno suplementario, profilaxis antitrombótica, medias de compresión neumática, monitoreo no invasivo y monitoreo de presión intrabdominal por medio de catéter intravesical. Continuó manejo en salón, con evolución satisfactoria hasta el 1 de junio de 2017 cuando se egresó, con control en Consulta Externa.

El 6 de junio de 2017 consulta en el Servicio de Emergencias Quirúrgicas del Hospital México, con dolor en hipocondrio derecho, fiebre cuantificada en 38-39°C y vómitos. Una TAC de abdomen demostró en la pared abdominal anterior, posterior a los músculos abdominales y anterior al peritoneo, una colección con focos de gas en su interior, con paredes ligeramente engrosadas, que se extiende desde el hipocondrio derecho hasta la región suprapúbica, de 43x280x240 mm, con un volumen de 1500 cc y cambios inflamatorios de la grasa adyacente y del tejido celular subcutáneo.

Fue readmitida para manejo antibiótico intravenoso y drenaje. El 6 de junio de 2017 se drenó percutáneamente guiado por US, por parte del Servicio de Radiología. Cultivó un *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Después de un ciclo intravenoso de metronidazol y vancomicina y adecuada evolución, fue egresada el 20 de junio de 2017 con indicación de 5 días más de antibiototerapia con ciprofloxacina oral.

Discusión

En pacientes con hernias ventrales gigantes, los contenidos abdominales se trasladan desde la cavidad abdominal al saco herniario, produciendo una pérdida de domicilio abdominal. Esto traduce un reto terapéutico que consiste, principalmente, en el retorno de los contenidos herniarios a la cavidad abdominal, sin causar complicaciones como hipertensión intraabdominal, síndrome compartimental abdominal, *distress* respiratorio, dehiscencia de herida, *shock* o recurrencia herniaria. Esto ha llevado a los médicos a probar varias opciones diferentes para la más adecuada evolución de los pacientes. Entre estas se encuentra la técnica de separación de componentes, descrita por Ramírez *et-al.*,⁵ y la técnica del neumoperitoneo progresivo preoperatorio, utilizada en este caso. El neumoperitoneo progresivo se ha utilizado durante muchos años, y se ha ido mejorando su desarrollo. Si bien es cierto que no se ha aplicado de manera generalizada y constante alrededor del mundo, se han reportado buenos resultados, bajo un riesgo aceptable.³ Es preciso mencionar que no se logró documentar en la bibliografía la aplicación de este método terapéutico, previamente, en el ámbito médico centroamericano. Por ende, no hay bibliografía disponible sobre casos, técnicas utilizadas o resultados en este contexto, siendo esta la primera vez que se describe.

Debido a que las complicaciones se han visto relacionadas con las hernias que asocian pérdida del domicilio abdominal, resulta necesario encontrar una técnica segura para su tratamiento. A pesar de que no existe consenso en cuanto a la definición de “pérdida de domicilio”, se ha documentado aumento de las complicaciones cuando el contenido herniario supera el 20-25% del contenido abdominal.⁵ Por esta razón, tomando en cuenta las características de la hernia del caso descrito en el presente artículo, se tomó la decisión de utilizar

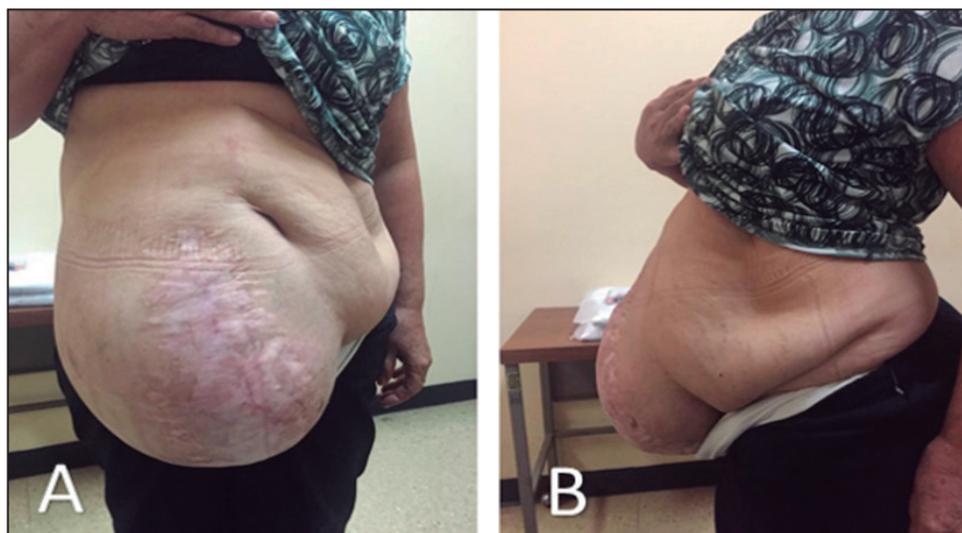


Figura 1. Paciente previo al inicio del proceso de neumoperitoneo, se puede observar hernia incisional ventral gigante, como complicación de una apendicectomía. A. Vista anterior. B. Vista lateral.

la técnica de neumoperitoneo progresivo, basada en resultados documentados a nivel mundial.

Las fases de colocación del catéter y de mantenimiento del neumoperitoneo, mostraron ser seguras y bien toleradas, con un potencial de ser reproducibles fácilmente por otros centros médicos especializados.

Para el momento de la cirugía, prácticamente la totalidad de contenidos abdominales presentó retorno espontáneo a la cavidad, uno de los objetivos principales de este método terapéutico. Esto permitió la realización de la cirugía de manera fluida, con mayor comodidad para los cirujanos.

En el postoperatorio, la paciente presentó una adecuada evolución, sin complicaciones respiratorias, sin complicaciones asociadas a síndrome compartimental abdominal, sin dehiscencia de la herida o recurrencia de la hernia. La complicación que presenta posterior a su egreso, y que requiere nuevo internamiento, consiste en un grado IIIa en la clasificación de Clavien Dindo para complicaciones postquirúrgicas.¹⁰

En un estudio publicado en 2016, se documentó hasta un 43% de complicaciones grado III-IV, al utilizar neumoperitoneo progresivo preoperatorio y una técnica quirúrgica similar a la del caso descrito en este artículo.⁵ La mayoría fueron grado III y no hubo mortalidad asociada.⁵ Otro estudio publicado en 2017 documentó como principal complicación postoperatoria el seroma y, en segundo lugar, la dehiscencia de sutura con necesidad de terapia de presión negativa sobre la herida.³

Descripción de la técnica

Con el paciente en ayuno de al menos 6 horas, se elige el punto de punción, tomando en cuenta sitios de incisiones previas y buscando localizaciones libres de adherencias.¹¹ Se efectúa de preferencia en línea media clavicular subcostal izquierdo (punto de Palmer).¹¹⁻¹² Se puede realizar también con guía ultrasonográfica.^{3,11,13} La punción se realiza con el paciente en decúbito supino, ya sea con una aguja de Veress, o algún equivalente que permita un insuflación de 100 cm³ de aire con una jeringa de 50 cm,³ para así liberar cualquier adherencia.^{3,11} Luego, se introduce una guía metálica y se completa la inserción del catéter con técnica de Seldinger.^{11,13} En este momento se sienta al paciente y se insuflan 100 cm,³ y se corrobora radiológicamente el éxito del procedimiento.¹¹ Si se logra documentar aire subdiafragmático se procede a completar la insuflación, con el paciente sentado, hasta 2000-4000 cm,³ dependiendo del momento cuando se presente sensación de plenitud abdominal o dolor de hombros.¹¹ La insuflación se debe realizar, de preferencia, en posición sentada, ya que al realizarla en decúbito supino, en el momento de levantar al paciente se produce fuerte dolor en los hombros y una importante respuesta vasovagal.¹¹ No es necesario medir la presión intraabdominal durante la insuflación, ya que esta nunca supera los 12 mmHg, sin que el sujeto presente molestias que obliguen a suspender el procedimiento.¹¹

En cuanto al mantenimiento del neumoperitoneo, se deben realizar insuflaciones diarias o cada dos días, de 1000 a 2000 cm,³ de acuerdo con la tolerancia del paciente.^{11,12,14,15} Esta etapa del proceso puede ser ambulatoria.¹¹ Si la pared se observa muy tensa, no se debe llevar a cabo la insuflación.¹¹ El tiempo establecido para el mantenimiento del neumoperitoneo es de



Figura 2. Reconstrucción 3D de la tomografía realizada previo al inicio del proceso del neumoperitoneo, se pueden observar los componentes herniarios (saco, contenido y anillo). También se observa medición del diámetro del anillo, el cual mide 24,19 cm.

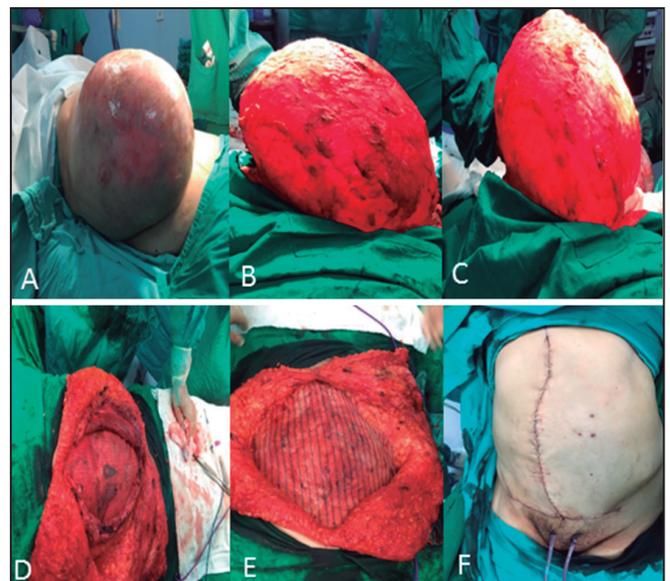


Figura 3. Fase de intervención quirúrgica, realizada en los quirófanos del Hospital México. A. Paciente en decúbito supino en la mesa quirúrgica. Se observa el saco herniario previo al inicio de la cirugía. B y C. A contraluz se observa el saco herniario vacío, secundario al uso de neumoperitoneo. D. Se detalla la posición en la que se fija la malla retromuscular. E. Se detalla la posición en la que se fija la malla "On Lay". F. Resultado final, luego de excisión de tejido sobrante, plastia y cierre.

21 a 30 días en las hernias ventrales gigantes.¹¹ Posteriormente, se lleva al paciente al quirófano, en donde la técnica quirúrgica por utilizar y material protésico serán determinados por el cirujano en el momento de la cirugía.¹¹

Las posibles complicaciones del procedimiento pueden presentarse al momento de la punción o durante el mantenimiento del neumoperitoneo.¹¹ Las relacionadas con el momento de punción son posibles perforaciones, la colocación del catéter intraluminalmente en el tracto gastrointestinal, o sangrado por lesión de algún vaso.¹¹ Las relacionadas con el mantenimiento del neumoperitoneo consisten en dolor continuo de hombros, reflujo gastroesofágico, plenitud postprandial, dificultad ventilatoria, enfisema subcutáneo y cuello proconsular.¹¹ En estas situaciones, el manejo recomendado es disminuir la frecuencia y la cantidad de aire insuflado.¹¹ Otras complicaciones posibles son la lisis de adherencias que pudieran causar sangrados, disección neumática del lecho vesicular, ruptura esplénica, situaciones que requieren intervención quirúrgica de emergencia.¹¹ Por último, se puede producir también infección del sitio de punción, lo que puede llevar a una peritonitis.¹¹

Los procedimientos de colocación del catéter y de mantenimiento del neumoperitoneo, son bien tolerados por los pacientes y con pocas complicaciones asociadas. Además, son fácilmente reproducibles en centros especializados que cuenten con disponibilidad de radiología, cirugía con experiencia en hernias de pared abdominal y unidad de terapia intensiva. La evolución postoperatoria es, en la mayoría de los casos, positiva. Las complicaciones por lo general son menores a un grado III en la clasificación de Clavien Dindo. La mortalidad documentada en la bibliografía es mínima, haciendo de esta técnica un procedimiento seguro en general, con resultados satisfactorios.

Referencias

1. Passot G, Villeneuve L, Sabbagh C, Renard L, Regimbeau J, Verhaeghe P, *et al.* Definition of giant ventral hernias: Development of standardization through a practice survey. *Int J Surgery.* 2016; 28: 136-140.
2. Sabbagh C, Dumont F, Fuks D, Yzet T, Verhaeghe P, Regimbeau J. Progressive preoperative pneumoperitoneum preparation (the Goni Moreno protocol) prior to large incisional hernia surgery: volumetric, respiratory and clinical impacts. A prospective study. *Hernia.* 2012; 16:33-40.
3. López M, Robres J, López M, Barri J, Lozoya R, López S, *et al.* Neumoperitoneo preoperatorio progresivo en pacientes con hernias gigantes de la pared abdominal. *Cir esp.* 2013; 91 (7): 444 – 449.
4. Toniato A, Pagetta C, Bernante P, Piotto A, Pelizzo M. Incisional hernia treatment with progressive pneumoperitoneum and retromuscular prosthetic hernioplasty. *Langenbeck's Arch Surg.* 2002 387:246-248.
5. Renard Y, Lardi S, Mestier L, Appere F, Colosio A, Kianmanesh R, *et al.* Management of large incisional hernias with loss of domain: A prospective series of Patients prepared by progressive preoperative pneumoperitoneum. *Surgery August.* 2016; 160:426-35.
6. Winfield R, Del Guercio L. The Place for Pneumoperitoneum in the Repair of Massive Hernia. *World J. Surg.* 1989; 13: 581-585.
7. Bueno-Lledo J, Torregrosa A, Ballester N, Carrenó O, Carbonell F, Pastor F, *et al.* Preoperative progressive pneumoperitoneum and botulinum toxin type A in patients with large incisional hernia. *Hernia.* 2017; 21(2):233-243.
8. Koontz A, Graves J. Preoperative pneumoperitoneum as an aid in the handling of gigantic hernias. *Ann Surg.* 1954 Nov; 140(5):759-62.

9. Tanaka E, Yoo J, Rodrigues Jr. A, Utiyama E, Birolini D, Rasslan S. A computerized tomography scan method for calculating the hernia sac and abdominal cavity volume in complex large incisional hernia with loss of domain. *Hernia.* 2010; 14:63-69.
10. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240: 205-213.
11. Mayoiteia J. Hernias de la pared abdominal, tratamiento actual. Asociación mexicana de Hhernia. 2009; 2 ed.
12. Dumont F, Fuks D, Verhaeghe P, Brehant O, Sabbagh C, Riboulot M, *et al.* Progressive pneumoperitoneum increases the length of abdominal muscles. *Hernia.* 2009; 13:183-187.
13. Cuminal L, Rousset P, Passot G, Caillot J, Valette J, Muller A. Image-guided preoperative progressive pneumoperitoneum for large incisional hernia repair. *Diagn Interv Imaging.* 2017; 98:507-509.
14. Alyami M, Passot G, Voiglio E, Lundberg P, Valette P, Muller A, *et al.* Feasibility of catheter placement under ultrasound guidance for progressive preoperative pneumoperitoneum for large incisional hernia with loss of domain. *World J Surg.* 2015;39: 2878-84.
15. Elstner K, Read J, Rodriguez-Acevedo O, Ho-Shon K, Magnussen J, Ibrahim N. Preoperative progressive pneumoperitoneum complementing chemical component relaxation in complex ventral hernia repair. *Surg Endosc.* 2017; 31:1914-1922.
16. Mcadory R, Cobb W, Carbonell A. Progressive preoperative pneumoperitoneum for hernias with loss of domain. *Am Surg.* 2009; 75:504-8.
17. Alam N, Narang S, Pathak S, Daniels I, Smart N. Methods of abdominal wall expansion for repair of incisional herniae: a systematic review. *Hernia.* 2016; 20:191-9.
18. Mayoiteia J, Suárez D, Arenas J, Díaz de León V. Preoperative progressive pneumoperitoneum in patients with abdominal-wall hernias. *Hernia.* 2006; 10:213-7.
19. Haque A, Quraishi M, Borkar M, Mastud M, Jannawar G. Pre-operative progressive pneumoperitoneum for repair of a large incisional hernia. *Updates Surg.* 2013; 65:165-168.
20. Oprea V, Matei O, Gheorghescu D, Leuca D, Buia F, Rosianu M, *et al.* Progressive Preoperative Pneumoperitoneum (PPP) as an Adjunct for surgery of hernias with loss of domain. *Chirurgia.* 2014; 109:664-669.
21. Lipman J, Medalie D, Rosen M. Staged repair of massive incisional hernias with loss of abdominal domain: a novel approach. *Am J Surg.* 2008; 195:84-8.

Sistema de infusión intratecal implantable para el tratamiento del dolor refractario por cáncer

(Intrathecal drug delivery system for medically refractory cancer pain treatment)

Gabriel Carvajal-Valdy^{1,2} y Denis Dupoirion¹

Resumen

El cáncer es la segunda causa de muerte en Costa Rica y un alto porcentaje de pacientes con cáncer tiene dolor producto de su enfermedad. Diferentes estrategias permiten ofrecer alivio del dolor en aquellos casos de alta complejidad en los que el manejo médico no cumpla las metas de tratamiento. Se presenta un caso de un paciente con cáncer de esófago y dolor

severo por cáncer refractario a manejo médico comprehensivo, por lo cual se ofreció tratamiento con terapia combinada (morfina, ziconotide, ropivacaína), mediante un sistema implantable de analgesia intratecal. Esta estrategia permitió obtener rápidamente un adecuado y sostenido control del dolor asociado a una mejoría de la funcionalidad del paciente. Se discuten los hallazgos clínicos y los estudios de imagen.

En este caso la analgesia intratecal demostró ser una opción eficaz para tratar adecuadamente el dolor, en el contexto de un paciente con dolor severo por cáncer refractario a manejo médico comprehensivo. Es necesaria una aproximación multimodal del tratamiento del dolor y considerar esta técnica mínimamente invasiva en casos complejos de dolor por cáncer.

Descriptores: manejo del dolor, cáncer, bombas de infusión implantables, infusión espinal, medicina paliativa.

Abstract

Cancer is the second cause of death in Costa Rica and a high percentage of cancer patients have pain due to their illness. Different strategies allow offering pain relief in high complexity cases in which medical management does not meet treatment goals. We present an illustrative case of a patient with esophageal cancer and severe cancer related pain refractory to comprehensive medical management. Intrathecal combination therapy (morphine, ziconotide, ropivacaine) was offered through an implantable intrathecal analgesia system. This strategy allowed obtaining quickly an adequate and sustained pain control with an improvement in patient's functional status. Clinical findings and imaging studies are discussed.

In this case, intrathecal analgesia proved to be an effective option to adequately treat pain in a patient with severe cancer pain refractory to comprehensive medical management. A multimodal approach to cancer pain management is necessary and this minimally invasive technique should be considered in complex cases of cancer pain.

Keywords: Pain management; Cancer; Infusion Pumps, Implantable; Infusion, spinal; Palliative medicine.

Fecha recibido: 13 de setiembre 2017 *Fecha aprobado:* 02 de noviembre 2017

Nombre del Departamento: Département Anesthésie-Douleur, Institut de Cancérologie de l'Ouest, site Paul Papin, France.

Afiliación de los autores: ¹Département Anesthésie-Douleur, Institut de Cancérologie de l'Ouest, site Paul Papin, Francia. ²Departamento de hematología, Hospital México, Costa Rica.

Fuentes de apoyo: ninguno de los autores recibió financiamiento externo para la preparación del siguiente trabajo.

Conflicto de intereses: no existe.

✉ gabrielcarvajalvaldy@gmail.com

El cáncer es hoy la segunda causa de muerte en Costa Rica, afectando anualmente a cerca de nueve mil costarricenses.^{1,2} Un alto porcentaje de pacientes con cáncer activo tiene dolor: las cifras reportadas en series internacionales varían entre el 55% y el 66% de los pacientes en función del estadio de la enfermedad.³ Se estima que estrategias de manejo médico convencional basadas en la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), son eficaces para ofrecer un alivio satisfactorio en el 88% de los casos,^{4,5} aunque cifras tan variadas como del 20%-100% han sido reportadas en función de la población seleccionada.⁶

En casos complejos en los que el manejo del dolor es subóptimo, a pesar de un manejo médico comprehensivo y en aquellos casos cuando la terapia sistémica genera efectos adversos intolerables, una estrategia eficaz basada en evidencia consiste en la administración intratecal de analgésicos mediante sistemas de infusión intratecal implantables.⁷⁻⁹ Estos dispositivos son capaces de administrar dosis bajas de fármacos de manera localizada hacia receptores en la médula espinal mediante un catéter intratecal.¹⁰

Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente masculino de 56 años, casado, con dos hijas, comerciante pensionado de la industria agroalimentaria. Entre sus antecedentes médicos destacaban hipertensión arterial y un cáncer de próstata tratado 7 años antes, para el cual se encontraba en remisión. El paciente consultó por una omalgia derecha de 3 meses de evolución con limitación funcional progresiva. El dolor era descrito como opresivo y punzante, con una intensidad leve a moderada en reposo (2-5/10), y severa (9/10) al movilizar la extremidad superior derecha, con un patrón irruptivo incidental.

Una evaluación clínica y los estudios complementarios demostraron una lesión metastásica en el húmero proximal en contexto de un tumor primario del tercio inferior del esófago. Una biopsia percutánea de la lesión documentó una metástasis de un carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado sin sobreexpresión de HER2.

Durante la valoración por oncología médica y radioterápica, se decidió ofrecer un tratamiento de primera línea con quimioterapia LV5FU CDDP y radioterapia paliativa (30 Gy en diez fracciones) a la lesión humeral. Tomando en cuenta la extensa infiltración de tejidos blandos, se descartó una prótesis de hombro. Frente al fallo terapéutico de la monoterapia con morfina, se solicitó una intervención de la Unidad de Dolor.

Al momento de la evaluación, el paciente recibía analgesia sistémica con morfina de liberación prolongada y dosis de rescate, con una dosis equivalente de morfina oral diaria de 780mg. A pesar de su tratamiento analgésico, el paciente tenía dolor severo (7/10 en reposo), con un importante componente irruptivo. Su estatus funcional OMS era 3. Frente a la persistencia del dolor y la poca tolerancia por sedación inducida por opioides, se le ofreció una rotación de opioide con aumento de dosis a hidromorfona 48mg *bid* vo, con rescates de oxicodona de liberación inmediata 20mg cada 4 horas

vo (dosis equivalente de morfina oral 960mg). Su evolución desde el punto de vista algico no fue satisfactoria, por lo que se decidió una hospitalización para titulación parenteral con oxicodona y ketamina, sin obtener un alivio satisfactorio. La clínica del paciente no era compatible con hiperalgesia inducida por opioides. Se decidió, en una sesión multidisciplinaria -tomando en cuenta su estado funcional, su dolor severo, la ineficacia de otras modalidades de tratamiento y la ausencia de contraindicaciones - la implantación de un sistema de infusión intratecal.

Diez días después de su valoración inicial, el paciente fue llevado a sala de operaciones. Se suspendió por completo el uso de analgesia sistémica (ketamina 50mg IV/24h y oxicodona 900mg IV/24h) inmediatamente antes de la cirugía, y bajo anestesia general se le implantó un sistema de infusión intratecal SYNCHROMED II® (Medtronic, EEUU). El catéter intratecal se avanzó con técnica percutánea hasta C5 (Figura 1). En el transoperatorio se administró un bolo intratecal equivalente a su dosis diaria, y a su despertar no aquejaba dolor. La terapia pautada fue una mezcla combinada de morfina 6mg, ropivacaína 8,8mg y Ziconotide 0,480µg en 24 horas. La prescripción se hizo utilizando el Software Anathec® (Groupe Alma, Francia) y la preparación se efectuó en cámara de flujo laminar. Se programaron bolos de rescate controlados por el paciente mediante el dispositivo myPTM® (Medtronic, EEUU), permitiendo recibir el 10% de la dosis diaria, en casos de dolor irruptivo.

Su evolución postoperatoria fue favorable; en particular, no presentó síndrome de abstinencia, déficit motor, ni datos de cefalea postpunción. Se egresó del hospital 5 días después de la intervención, con un alivio satisfactorio del dolor (1/10). Posteriormente, continuó seguimiento ambulatorio, para la titulación de la analgesia intratecal y su seguimiento oncológico. Dos semanas después en su cita de control, el paciente había mejorado de manera importante sus síntomas, sobre todo la sedación, manteniendo un dolor nulo o bajo (0-2/10), utilizando diariamente 1 a 2 bolos de tratamiento intratecal para el dolor irruptivo. Cuatro meses después de su cirugía se encuentra vivo y continúa en quimioterapia con

respuesta parcial. Su estatus funcional OMS es 1, con un dolor de intensidad 1 en el hombro, con una reducción subjetiva en la fatiga y en el estreñimiento, sin efectos adversos asociados a su terapia intratecal importantes. En la Figura 2 se resume la evolución de su tratamiento analgésico.

Discusión

La analgesia mediante sistemas implantables de infusión intratecal es una técnica mínimamente invasiva de tratamiento del dolor muy validada en el tratamiento de dolor por cáncer refractario a manejo médico comprehensivo.⁷⁻⁹

Esta técnica consiste en la infusión de fármacos al compartimiento subaracnoideo mediante un catéter precisamente colocado en el saco te cal posterior, conectado a un sistema de infusión electrónico, regulable mediante telemetría e implantado en un bolsillo subcutáneo abdominal. El sistema permite la infusión altamente localizada de dosis mucho menores de analgésicos, con el fin de reducir los efectos adversos indeseables ligados a la administración sistémica de fármacos.¹⁰ Este sistema permite una reducción de las dosis de opioides, de 300 veces respecto a la administración sistémica oral,¹¹ y se ha demostrado que en rangos bajos de dosis intratecal los niveles sistémicos de opioides son nulos.¹² Con las velocidades de infusión clínicamente utilizadas, la difusión de estos fármacos es limitada dentro del espacio subaracnoideo, por lo cual la óptima localización del catéter es un elemento clave para asegurar el éxito de la terapia.¹³⁻¹⁵

Múltiples fármacos han sido aprobados para su administración intratecal en contexto de tratamiento del dolor por la Agencia Europea de Medicamentos, entre ellos: morfina, fentanil, ropivacaína, bupivacaína, ziconotide y clonidina; su asociación depende de la fisiopatología del dolor. La terapia con ziconotide a dosis bajas iniciales puede favorecer su utilización en segunda línea de tratamiento.¹⁶⁻¹⁷ Consensos internacionales han establecido recomendaciones respecto a la selección, el óptimo manejo, seguimiento y, finalmente, el abordaje de complicaciones posibles asociadas a la terapia intratecal.¹⁸

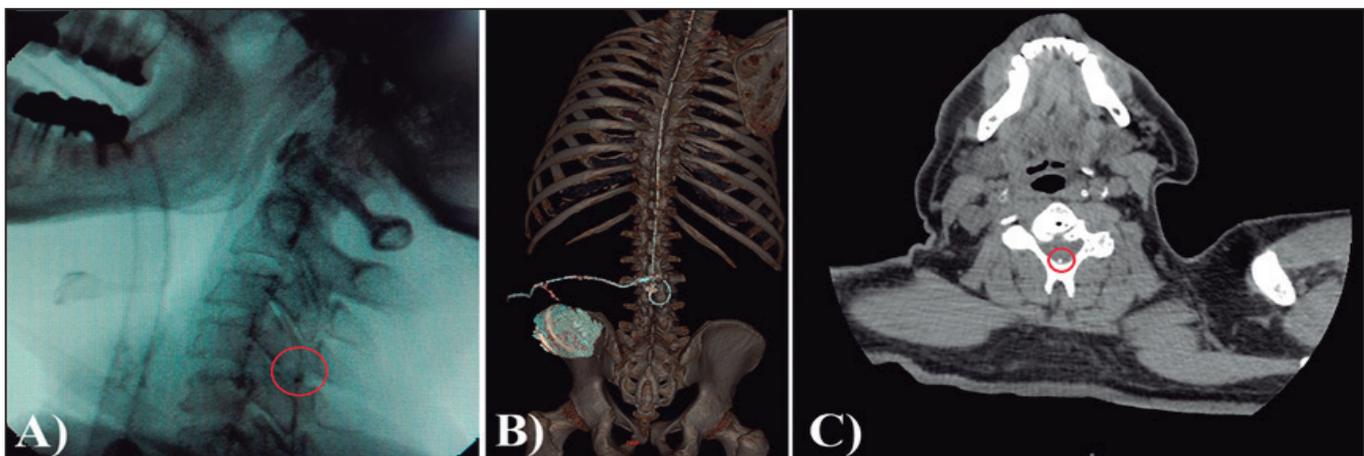


Figura 1. Estudios de imagen postoperatorios. A) Fluoroscopia durante el avance del catéter intratecal en el espacio cervical B) Reconstrucción 3D del sistema implantado C) Tomografía axial computarizada que muestra posición del catéter dorsal al cuerpo vertebral de C5.

Es fundamental reconocer tempranamente pacientes candidatos a la terapia, por cuanto estudios aleatorizados han demostrado superioridad al manejo médico comprehensivo en términos de control del dolor, calidad de vida, reducción de síntomas asociados al uso de fármacos por vía sistémica y, posiblemente, en la sobrevida global en pacientes con cáncer.^{7,19}

A pesar del costo inicial de la terapia intratecal, los pacientes con estos sistemas incurren en una menor utilización de recursos médicos y pagos durante el primer año posterior al implante.²⁰

El interés particular del caso presentado es dar a conocer más ampliamente en Costa Rica los alcances de esta modalidad terapéutica, e introducir mediante un caso complejo ilustrativo, los beneficios de la terapia de infusión intratecal para el tratamiento del dolor por cáncer. La evolución del paciente presentado fue altamente satisfactoria, logrando un mejor control del dolor, así como una reducción de los efectos adversos asociados al tratamiento sistémico, lo cual impactó favorablemente la funcionalidad del paciente y su tolerancia al tratamiento oncoespecífico posterior.

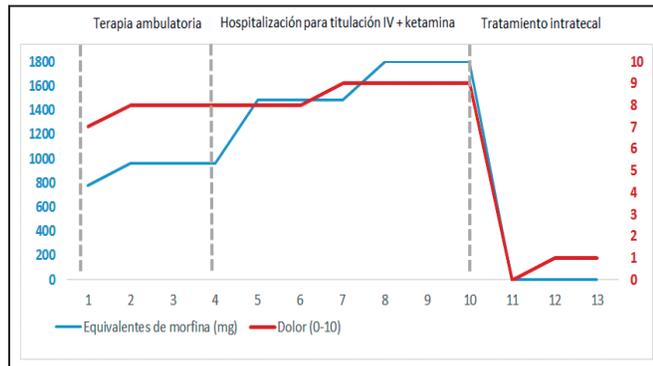


Figura 2. Evolución diaria de la dosis equivalente de morfina y la evaluación del dolor

Referencias

- Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, Laversanne M, Piñeros M, de Vries E, *et al.* Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016;44 Suppl 1:S23-S42. doi:10.1016/j.canep.2016.07.013.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210.
- Van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstetbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51:1070-1090.e9. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340.
- Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? *Can Fam Physician.* 2010;56:514-517.
- Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain.* 1995;63:65-76.
- Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *J Pain Res.* 2016;9:515-534. doi:10.2147/JPR.S97759.

- Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boertz-Marx RL, *et al.* Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol.* 2002; 20:4040-4049. doi:10.1200/JCO.2002.02.118.
- Smith TJ, Coyne PJ. Implantable drug delivery systems (IDDS) after failure of comprehensive medical management (CMM) can palliate symptoms in the most refractory cancer pain patients. *J Palliat Med.* 2005;8:736-742. doi:10.1089/jpm.2005.8.736.
- Burton AW, Rajagopal A, Shah HN, *et al.* Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Med.* 2004;5:239-47.
- Bruel BM, Burton AW. Intrathecal therapy for cancer-related pain. *Pain Med.* 2016;17:2404-2421. doi:10.1093/pm/pnw060.
- Gorlin A, Rosenfeld D, Maloney J, Wie C, McGarvey J, Trentman T. Survey of pain specialists regarding conversion of high-dose intravenous to neuraxial opioids. *J Pain Res.* 2016; 9:693-700. doi:10.2147/JPR.S113216.
- Sjöström S, Tamsen A, Persson MP, Hartvig P. Pharmacokinetics of intrathecal morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology.* 1987;67:889-895.
- Flack SH, Anderson CM, Bernards C. Morphine distribution in the spinal cord after chronic infusion in pigs. *Anesth Analg.* 2011;112:460-464. doi:10.1213/ANE.0b013e318203b7c0.
- Heetla HW, Proost JH, Molmans BH, Staal MJ, van Laar T. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for intrathecal baclofen in patients with severe spasticity. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81:101-112. doi:10.1111/bcp.12781.
- Jose DA, Luciano P, Vicente V, Juan Marcos AS, Gustavo F-C. Role of catheter's position for final results in intrathecal drug delivery. Analysis based on CSF dynamics and specific drugs profiles. *Korean J Pain.* 2013;26:336-346. doi:10.3344/kjp.2013.26.4.336.
- Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, *et al.* Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:63-70.
- Dupoiron D, Bore F, Lefebvre-Kuntz D, Brenet O, Debourmont S, Dixmerias F, *et al.* Ziconotide adverse events in patients with cancer pain: a multicenter observational study of a slow titration, multidrug protocol. *Pain Physician.* 2012;15:395-403.
- Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buchser E, Eldabe S, *et al.* The polyanalgesic consensus conference (pacc): recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation.* 2017; 20:96-132. doi:10.1111/ner.12538.
- Zheng S, He L, Yang X, Li X, Yang Z. Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96:e6354. doi:10.1097/MD.00000000000006354.
- Stearns LJ, Hinnenthal JA, Hammond K, Berryman E, Janjan NA. Health services utilization and payments in patients with cancer pain: a comparison of intrathecal drug delivery vs. Conventional medical management. *Neuromodulation.* 2016;19:196-205. doi:10.1111/ner.12384.

Carrera docente en la Caja Costarricense de Seguro Social

La calidad en la formación del recurso humano en medicina sigue deteriorándose en el país, a pesar de más de una década de evaluaciones, advertencias y propuestas emitidas en múltiples foros. Se han señalado irregularidades en algunas universidades e insuficiente gestión de instituciones como el CONESUP o el SINAES, sin embargo, el aspecto más grave del problema es el nombramiento de los profesionales que laboran en los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social como docentes independientes de diferentes universidades, dentro de un mismo servicio. La cohabitación de diversas facultades de

medicina, no solo ha generado diferentes estándares de calidad -lo cual repercute en la buena atención para los pacientes-, sino que, cada “profesor”, al tener asignados un número de estudiantes, genera hacinamiento de muchachos hasta en los pasillos, o lo que es peor, los devuelven a sus casas, por falta de espacio. Los que quedan deben repartirse, entre todos, las rotaciones, confección de historias clínicas e ingreso a sala de operaciones; pero solo existe capacidad logística para exigir estos objetivos docentes a una fracción de ellos. Además, claro, del acoso que deben soportar los pacientes hospitalizados a quienes les realizan varias veces su historia clínica, o sufren la presencia de múltiples estudiantes en situaciones que comprometen la seguridad o la intimidad del enfermo o enferma, lo que es mucho más angustiante, cuando se trata de menores de edad o de mujeres gestantes.

Entretanto, los médicos que laboran en condiciones de espacio físico deficientes -por decir lo menos-, saturados de pacientes, muchas veces mal referidos o mal manejados dentro del mismo servicio, deben invertir tiempo y esfuerzo adicional para ejercer su labor docente. A pesar de que existe un sustento legal, la institución ha eliminado, sistemáticamente, el tiempo exclusivo asignado para docencia y otras actividades académicas, sustituyéndolas por obligaciones asistenciales. Muchos abusos, y hasta complicidad de algunos médicos, han servido como pretexto para que eso suceda. Y peor aún, casi no existen prácticas protocolizadas ni liderazgo académico: cada profesional actúa como mejor le parece y el paciente recibe diagnósticos, pronósticos y tratamientos distintos, según el buen parecer del facultativo que le corresponda; las discusiones de casos y complicaciones, las sesiones bibliográficas, la visita de profesores invitados de otros centros o la interacción con los interconsultores, todas herramientas docentes de gran valor, están casi extinguidas. Los médicos con el mejor nivel profesional y ético, han sido removidos de los puestos de decisión y sustituidos por personas cuya labor es administrativa, contaminada con la tramitología y mediocridad que caracteriza a las instituciones públicas politizadas. En consecuencia, el empirismo barato se ha impuesto sobre la medicina científica.

Para empezar, la institución debe estipular, con base en estándares internacionales, la capacidad real de admisión de estudiantes de medicina por cada hospital; y todos los médicos que laboran en un

hospital universitario, por definición, deben ejercer la docencia; si alguno considera que el salario asignado para ello no es suficiente, debe trasladarse a otro hospital no docente. Dado que existe un convenio con la Universidad de Costa Rica, las demás universidades, en caso de que no alcancen cupos en los hospitales de la mal llamada clase A, colocarán a sus alumnos en otros nosocomios, los cuales, por lo tanto, deben convertirse en hospitales universitarios, obligándose a cumplir con lo descrito. Los médicos tendrán a su cargo, entre todos -no individualmente-, el número de estudiantes que el servicio pueda albergar, y deberá respetarse el tiempo de dedicación exclusiva para la docencia, conforme a la ley. Esta problemática existe también con los cursos de postgrado para especialización y está pendiente de reglamentarse, después del fallo de la Sala Constitucional de la República.

La carrera docente, paralela a la profesional, aunque íntimamente ligadas, implica no solo impartir clases magistrales -desafortunadamente, a veces mal entendidas como leer en clase varias docenas de diapositivas, o incluso peor, entregarlas al representante estudiantil para luego ser “evaluadas” en un examen parcial, sino también redactar correctamente objetivos evaluables y útiles para ser llevados a la práctica con los alumnos, utilizar técnicas de enseñanza y aprendizaje distintas de la clase magistral, confeccionar herramientas de evaluación que realmente verifiquen la idoneidad del estudiante, actuar con responsabilidad frente al paciente, acompañando al aprendiz en todo momento, pero sobre todo, dar un buen ejemplo de profesionalismo en el día a día, frente a los enfermos. El escalafón profesional en los servicios hospitalarios tiene que ser académico, no administrativo, y en los concursos para optar por una jefatura, debe preponderar la carrera docente, labores de investigación clínica, experiencia profesional y publicaciones científicas, no cursillos de administración ni pertenecer a un sindicato o tener padrinazgos políticos. Y deben crearse mecanismos de arbitraje o auditoría, académica también, como contrapeso saludable de todo sistema democrático.

Dr. Oswaldo Gutiérrez Sotelo
Profesor de Medicina.