Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Colección Trabajos Distinguidos Serie Cirugía

Volumen 2, Número 4, Octubre 2004

Expertos Invitados

RADIOTERAPIA POSOPERATORIA EN QUELOIDES: EXPERIENCIA DE VEINTIDOS AÑOS

Columnista Experto de SIIC
Dr. Massimo Caccialanza

Director in charge of the Department of Photoradiotherapy. Dermatologic Photoradiotherapy.

Introducción

Se han propuesto muchos tratamientos para el manejo de los queloides, pero ninguno de ellos logró el éxito absoluto. El tratamiento quirúrgico solo produce recurrencias en 50% a 80% de los casos.[1] Como consecuencia, es necesario buscar técnicas para mejorar el resultado terapéutico. El uso de radioterapia en el tratamiento de los queloides fue informado por primera vez por De Beaurman y Gougerot[2] en 1906: recomendaron la escisión, combinada con terapia con rayos X posoperatoria. Cosman y col.,[1] en 1961, introdujeron la administración inmediata de terapia con rayos X luego de la escisión quirúrgica del queloide. En las últimas cuatro décadas se han publicado muchos informes acerca de radioterapia para queloides.[3-17] Realizada con diferentes técnicas y usando diversos protocolos, en general la radioterapia resultó ser una modalidad segura y efectiva. Se realizó un estudio retrospectivo para evaluar los resultados de nuestra experiencia adquirida durante 22 años con radioterapia posoperatoria de queloides en un grupo de 152 pacientes.

Materiales y métodos

Series de casos

Entre 1981 y los tres primeros meses de 2003, 152 pacientes fueron tratados con radioterapia posoperatoria. Sólo se incluyó en las series estudiadas a los pacientes con al menos 6 meses de seguimiento. Ochenta y dos pacientes eran de sexo femenino y 70 de sexo masculino, de entre 10 y 73 años (promedio 26.6 años). Ciento cincuenta pacientes eran de raza blanca y dos de raza negra. Ciento ochenta y siete lesiones fueron escindidas quirúrgicamente e irradiadas. En todos los casos se confirmó histológicamente el diagnóstico clínico de queloide. En 120 casos (78.95%) el antecedente familiar era negativo para la tendencia a formar queloides y positivo en los restantes 32 (21.05%). Los factores etiológicos locales se enumeran en la tabla 1 y la localización de las lesiones se resume en la tabla 2. La tabla 3 informa los tratamientos administrados previamente (en ciertas lesiones, más de un tratamiento), mientras que algunos queloides no fueron tratados previamente. El intervalo de tiempo entre la escisión de las lesiones queloideas y el inicio de la radioterapia fue de 24 horas a 23 días: 48 lesiones (25.67%) fueron tratadas dentro de las 48 horas; 108 (57.75%) entre 3 y 7 días, y 31 (16.58%) entre 8 y 23 días. Todos los pacientes fueron evaluados previamente en colaboración con el cirujano, con el fin de definir mejor el tamaño del campo a irradiar. En ciertos casos se inició la radioterapia antes de la remoción completa de las suturas de la herida de la escisión del queloide. En cuatro pacientes se produjeron dehiscencias de la herida; en dos casos hubo fracasos en el injerto de piel.

Tabla 1. Factores etilógicos locales.

Etiología	N° de queloides	N° de pacientes
Cirugía	68	61
Acné	48	27
Perforación en lóbulo de la oreja	30	26
Infección	13	10
Herida	12	12
Desconocido	11	11
Quemadura	2	2
Vacunación	2	2
Picadura de medusa	1	1
Total	**187**	**152**

Tabla 2. Localización de los queloides.

Localización	N° de queloides
Tórax	59
Espalda	16
Lóbulo auricular	23
Pabellón auditivo	16
Miembros superiores	26
Cuello	13
Abdomen	12
Miembros inferiores	12
Cara	10
Total	**187**

23 pacientes con más de una lesión.

Tabla 3. Tratamiento previo.

Tratamiento	N° de queloides
Corticosteroides intralesionales	72
Excisión quirúrgica	29
Tratamientos tópicos diversos	20
Laserterapia	16
Corticosteroides tópicos	12
Crioterapia	11
Gel de silicio	2
Etretinato	1
Ionoforesis	1
Radioterapia	1
Total	**165**

No observamos complicaciones graves luego de la radioterapia: sólo un paciente tuvo una leve reacción cutánea (microvesículas y picazón) que mejoró espontáneamente en pocos días. No se observaron daños estocásticos o no estocásticos tardíos que pudieran ser atribuidos al tratamiento radiológico. De hecho, se sabe bien que las reacciones a las radiaciones ionizantes pueden ser clasificadas en dos grupos: daño estocástico, que puede aparecer luego de muy pequeñas dosis de radiaciones ionizantes, y daño no estocástico, que ocurre sólo cuando se sobrepasa cierto umbral de dosificación. Los efectos genéticos y las neoplasias radiogénicas internas pertenecen al primer grupo, mientras que la radiodermatitis aguda y crónica, el cáncer de piel radiogénico y las cataratas pertenecen al segundo grupo en particular. En las series estudiadas, el uso de campos apropiados para órganos críticos (véase *Técnica de radioterapia)* y la limitación de la dosis total de radiaciones ionizantes administradas evitaron la aparición de este tipo de reacciones hasta ahora. La mayoría de las lesiones queloides fueron fotografiadas antes de ser removidas quirúrgicamente, luego de finalizada la radioterapia y durante el seguimiento. Este último se planificó para realizar el primer control al mes luego de la finalización del tratamiento; posteriormente los pacientes fueron controlados cada 6 meses por 5 años, y una vez al año a partir de entonces.

Técnica quirúrgica

Por lo general el queloide fue escindido removiendo una losange de piel con él incluido, para poder obtener una cicatriz plana y lineal. Las capas profundas se suturaron con material reabsorbible, mientras que las capas superficiales se suturaron con puntos separados con seda u otro material. En los lugares donde no existía tensión superficial se retiraron los puntos en los primeros días (tercer día); al séptimo día se retiraron también los puntos de las áreas centrales de la herida, donde la tensión era mayor. Cuando este método no se podía realizar por razones técnicas (forma, tamaño y localización de la lesión) se reconstruía la herida con colgajos de rotación o transposición, o pediculados en isla. En ciertos casos también se usaron injertos de espesor total. En este último caso se usó la técnica de injerto de piel libre,[18,19] que requiere cubrir el injerto de piel alrededor de la brecha. El anclaje del injerto fue similar al utilizado para injertos de espesor

total tomados a distancia del área receptora. En los pacientes operados en los últimos dos años se suturaron las capas profundas con material reabsorbible sólo si era necesario para evitar la tensión excesiva de la piel. Cuando era posible, se empleaban suturas de piel de nailon solamente, ya que este material es el que mejor se tolera y es biológicamente inerte. Siempre que fue posible se aplicaron suturas intradérmicas de nailon para obtener los mejores resultados cosméticos.

Técnica de radioterapia

Ciento cincuenta y ocho pacientes recibieron radioterapia de contacto con rayos X, de acuerdo con la técnica de Chaoul (potencia: 55-60 kV; intensidad: 4 mA; distancia del foco a la piel [DFP] 1.5-5 cm; valor medio de profundidad [VMP] 2-12 mm). Cuatro pacientes recibieron terapia débil con rayos X (potencia: 50 kV; intensidad 25: mA; DFP: 15 cm; filtración: 1 mm A1; VMP: 15 mm). El tamaño del campo de irradiación se ajustó a la lesión queloide a tratar: usando un escudo de protección de goma (equivalente a 1 mm de plomo), se incluyó en el campo de irradiación una porción de piel de alrededor de 2 mm en el margen de la línea de sutura. Los órganos críticos se protegieron con capas de goma (equivalentes a 6 mm de plomo). En total se realizaron irradiaciones en 254 campos. El intervalo de tiempo entre la cirugía y el inicio del tratamiento radioterapéutico se mencionó con anterioridad. Se administraron dosis semanales de 5 Gy, hasta una dosis total de 15 Gy en 7 lesiones, 20 Gy en 19 lesiones, 25 Gy en 41 lesiones, 27 Gy en 1 lesión, 30 Gy en 105 lesiones, 35 Gy en 4 lesiones, y 40 Gy en 10 lesiones (promedio de dosis total: 27.95 Gy).

La información obtenida se procesó con el programa Access de Office 97 (Microsoft Corporation). El análisis estadístico de los resultados se hizo usando la prueba de χ^2 estableciendo el nivel de significación estadística en $p < 0.05$.[20]

Resultados

El seguimiento de las series estudiadas fue de 6 a 219 meses (promedio: 70.06 meses). En 166 lesiones (88.77%) el tratamiento realizado indujo remisión completa (RC) (figuras 1 a 4), mientras que en 21 lesiones (11.23%) la remisión fue parcial. No se obtuvo ningún resultado inefectivo. Durante el seguimiento se observó una recurrencia, definida como aparición de una cicatriz creciente y pruriginosa en el sitio de un queloide previamente escindido,[1] entre 32 lesiones (21 pacientes). Once de estas lesiones habían tenido primero una remisión parcial. En nuestras series, las recurrencias se presentaron en un período de 1 a 72 meses luego de finalizada la radioterapia. La tasa libre de recidiva, calculada de acuerdo con el método de tabla de vida, fue de 85.35% a los 5 años del final de la radioterapia (figura 5).

Figuras 1 y 2. Queloide del pabellón auricular derecho luego de la perforación para la colocación de un aro, antes de la escisión y radioterapia posoperatoria.

Figuras 3 y 4. El mismo caso de las figuras 1 y 2; a los 3 años y 6 meses luego de la radioterapia posoperatoria (terapia de contacto de rayos X, dosis total 30 Gy).

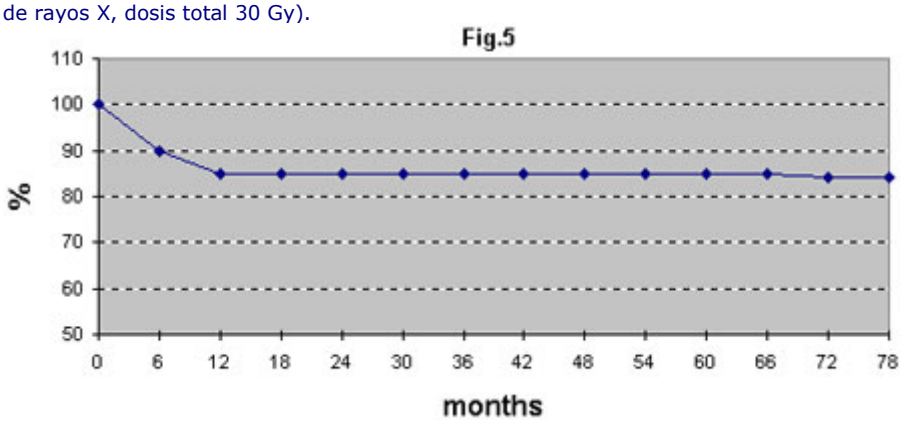

Figura 5. Tasa libre de recidiva en 152 pacientes con queloides tratados con radioterapia posoperatoria.

Las recidivas se trataron como sigue:

- doce lesiones con corticoides intralesionales, se obtuvo remisión completa en 6, parcial en 5, y progresión en 1;
- dos lesiones con escisión quirúrgica seguida de un nuevo curso de radioterapia (con la misma modalidad técnica antes descrita), se obtuvo remisión completa;
- dos lesiones con corticosteroides tópicos, seguidas de remisión completa en 1, mientras que en el otro caso se perdió el seguimiento;
- una lesión con ungüento con alantoína, heparina y extracto etanólico de cebolla: se perdió el seguimiento del paciente;
- una lesión con laserterapia por propia decisión del paciente, seguida de una nueva recidiva;
- catorce lesiones con radioterapia (terapia de contacto con rayos X, según la misma modalidad técnica antes descrita), se obtuvo remisión completa. Fue posible realizar un nuevo curso de radioterapia, ya que las recurrencias eran marginales respecto de los campos previamente irradiados y por lo tanto no se superpusieron las dosis.

Los resultados cosméticos se evaluaron según tres criterios en las lesiones que respondieron a la radioterapia: se definieron como buenos cuando hubo ausencia completa de telangiectasias o alteración de la pigmentación en el campo irradiado; como medianamente bueno cuando había pocas telangiectasias o alteración de la pigmentación, y como insatisfactorio cuando se presentaban numerosas telangiectasias y cambios pigmentarios evidentes. Sobre la base de estos criterios los resultados cosméticos evaluados en 166 lesiones con remisión completa se juzgaron como buenos en 123 lesiones (74.1%), medianamente buenos en 16 (9.63%) e insatisfactorios en 27 (16.26%).

Se usó el análisis estadístico para evaluar la posible relación entre el resultado terapéutico y otros parámetros. No se observó correlación estadísticamente significativa entre los resultados de la terapia radiante y la localización anatómica del queloide (tabla 4) o el intervalo posquirúrgico (tabla 5) o la dosis total de radiación ionizante administrada (tabla 6). Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los resultados terapéuticos y las causas de los queloides (p = 0.03), de hecho los mejores resultados se obtuvieron en queloides derivados de la perforación del lóbulo de la oreja (RC 96.6%), de la cirugía (RC 92%) y de las heridas (RC 91.6%).

Tabla 4. Resultados terapéuticos y localización de los queloides.

Localización	Resolución completa	Resolución parcial	Total
Tórax	52	7	59
Lóbulo auricular	22	1	23
Miembros superiores	23	3	26
Espalda	14	2	16
Cuello	11	2	13
Miembros inferiores	10	2	12
Cara	8	2	10
Pabellón auditivo	16	0	16
Abdomen	10	2	12
Total	**166**	**21**	**187**

Tabla 5. Resultados terapéuticos e intervalo posoperatorio.

Resultados	Menos de 48 horas N° de lesiones	Más de 48 horas N° de lesiones	Total
Resolución completa	45	121	166
Resolución parcial	3	18	21
Total	48	139	187

Tabla 6. Resultados terapéuticos y dosis total de radiación.

Dosis total (Gy)	Resolución completa	Resolución parcial	N° de lesiones
15	6	1	7
20	18	1	19
25	35	6	41
27	1	0	1
30	94	11	105
35	3	1	4
40	9	1	10
Total	**166**	**21**	**187**

Respecto de los resultados cosméticos no hubo correlación significativa con la localización del queloide. Por otro lado, se encontró una correlación significativa (p = 0.006) con la dosis total de radiación ionizante administrada: a mayor dosis, peor resultado cosmético. La correlación entre el resultado cosmético y el intervalo posquirúrgico fue no significativa. El análisis estadístico de la correlación entre la aparición de recurrencia y la localización del queloide fue significativa (p = 0.02); no se observaron recurrencias en la oreja, mientras que la tasa fue superior en la espalda. La correlación entre las lesiones recidivantes y la dosis total de radiaciones ionizantes administradas resultó ser estadísticamente significativa (p = 0.017), lo que indica una baja tasa de recidivas con el incremento de la dosis. Finalmente, no se encontró correlación significativa entre el inicio de las recurrencias y el antecedente de tratamientos previos, considerando que 130 de los 152 pacientes habían recibido otras terapias previas.

Discusión

El propósito del tratamiento combinado quirúrgico-radioterapéutico es afectar favorablemente la cicatrización de la herida quirúrgica, en el momento en que el tejido conectivo es más sensible a la radioterapia, disminuyendo la proliferación fibroblástica y causando la rápida desgranulación de mastocitos. Como consecuencia se reducen los niveles de histamina, que es considerada con capacidad para acelerar la formación de colágeno.[21]

La dosis total de radiación ionizante administrada estuvo en la mayoría de los casos entre las más altas que se hayan publicado. Se eligieron esas dosis para reducir el riesgo de recurrencia, ya que la mayoría de las lesiones queloides que nosotros tratamos habían probado ser resistentes a tratamientos previos o habían recidivado luego de tratadas. Adicionalmente, los queloides representan un problema funcional más que cosmético para nuestros pacientes. Aun si tal incremento en la dosis total de radiación ionizante administrada pudiera teóricamente aumentar el riesgo de cáncer de piel radiogénico en los pacientes tratados, tratamos de minimizar esta

consecuencia de la siguiente manera:
- la dosis máxima de 40 Gy se administró sólo a 10 pacientes, cuyas edades eran de 56 a 68 años;
- en los casos en que los campos de irradiación tuvieran un tamaño extremadamente pequeño (1 cm de diámetro) y que la energía de radiación fuera limitada (50 kV);
- en ningún caso los sitios tratados estaban en áreas usualmente fotoexpuestas.

Como también fuimos capaces de irradiar con éxito áreas cubiertas con injertos de piel libre se obtuvieron resultados favorables en el caso de lesiones queloideas grandes. De hecho, en tales circunstancias el injerto pudo haber favorecido la proliferación de fibroblastos, mientras que por otro lado la radiación ionizante pudo haberla impedido.

Para mejor evaluación de los resultados obtenidos y de los eventuales efectos colaterales, sólo incluimos en el estudio pacientes con un período de seguimiento de al menos 6 meses.

En la actualidad está permitido el empleo de radioterapia en el tratamiento de trastornos cutáneos benignos, incluyendo los queloides, bajo ciertas condiciones[3] y sujeto al cumplimiento de estrictas reglas de protección.[22,23] La serie de pacientes descrita en este estudio y las características de absorción tisular de la radiación ionizante, junto con las mediciones tomadas, aseguran el cumplimiento total de estas reglas y condiciones.

Si comparamos los resultados de nuestros informes previos acerca de la radioterapia posoperatoria de queloides es evidente que incluso si el número de pacientes ha aumentado, las respuestas positivas (RC) luego del tratamiento siguen siendo muy altas (78.5% de 70 pacientes, 90.4% de 120 pacientes y 88.77% en la presente serie de 152 pacientes).

El intento por comparar en forma confiable nuestras series con las de la bibliografía respecto de la radioterapia posoperatoria de los queloides es muy difícil: de hecho el número de las lesiones tratadas es muy diferente, al igual que lo es el período de seguimiento (y a menudo no indicado). En general, sin embargo, es posible establecer que nuestros resultados están en el promedio de los informados por otros autores (entre 72% y 96% de resultados favorables).[4-6,12- 17] Sobre la base de la información disponible, parece posible también afirmar que la radioterapia posoperatoria de ortovoltaje no es menos efectiva que la radioterapia intersticial,[12,24] la terapia con electrones de alta energía,[10,16] y la braquiterapia con Sr90.[13] Es aun más difícil comparar la radioterapia posoperatoria con las otras muchas formas de modalidades terapéuticas empleadas en el manejo de los queloides. Sin embargo, los resultados obtenidos en nuestros casos contribuyen a demostrar que la radioterapia posoperatoria es una elección terapéutica muy efectiva: de hecho, observamos la resolución completa de 166 lesiones (88.77%) y la resolución parcial de las restantes, con una tasa de curación a cinco años del 85.35%. En ningún caso el tratamiento fue inefectivo. El resultado cosmético (evaluado para las 166 lesiones con RC) fue juzgado como bueno o medianamente bueno en 83.73%. Estos resultados están entre los mejores informados en la bibliografía. La experiencia de dos años respecto de nuestro último artículo en este tópico[25] nos permitió sacar ciertas conclusiones: el obvio conocimiento clínico-radiobiológico de que al aumentar la dosis de radiación ionizante disminuye la posibilidad de recurrencia y que, por el contrario, tal incremento en la dosis es seguido de resultados cosméticos menos favorables, ha sido confirmado por el análisis estadístico realizado. La mejor combinación entre efectividad de la radioterapia posoperatoria y resultado cosmético bueno o aceptable se ha observado en el espectro de dosis total de 25-30 Gy, de acuerdo con nuestra experiencia. No encontramos una correlación significativa entre resultados terapéuticos y la localización de las lesiones o entre el intervalo entre la escisión y la radioterapia.

Treinta y dos queloides (17.11%) recurrieron luego de la radioterapia, en un período postratamiento de entre 1 y 72 meses, con mayor número de lesiones recurrentes en los primeros 12 meses luego del curso de radioterapia.

Desde nuestro punto de vista, sin embargo, otro factor favorable fue que, en el caso de fracaso parcial del tratamiento combinado quirúrgico-radioterapéutico, otras terapias que fueron previamente inefectivas (corticosteroides intralesionales) fueron capaces de detener el crecimiento del tejido queloide, induciendo con frecuencia la regresión completa. Este hecho debe ser evaluado como positivo, considerando el tipo de lesión tratada (lesiones resistentes, recidivantes o extensas).

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cosman B, Crikelair GF, Ju MC, Gaulin JC. Lattes R. The surgical treatment of keloids. Plast Reconstr Surg 1961; 27: 335-45.
2. De Beaurman R, Gougerot H. Chéloïdes des muqueuses. Ann Dermatol Syph 1906; 7: 151-2.
3. Caccialanza M, Dal Pozzo V, Di Pietro A. et al. Radioterapia post-operatoria dei cheloidi. Risultati preliminari della nostra casistica. G Ital Dermatol Venereol 1987; 122: 471-5.
4. Borok TL, Bray M, Sinclair I. et al. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1988; 15: 865-70.
5. Kovalic JJ, Perez AC. Radiation therapy following keloidectomy: a 20-year experience. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1989; 17: 77-80.
6. Doornbos JF, Stoffel TJ, Hass AC. et al. The role of kilovoltage irradiation in the treatment of keloids. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1990; 18: 833-9.
7. Caccialanza M, Dal Pozzo V, Piccinno R. et al. Postoperative radiotherapy of keloids. Ten years'experience. G Ital Dermatol Venereol 1992; 127: 129-34.
8. Darzi MA, Chowdri NA, Kaul SK, Kahn M. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: 10 year follow-up study. Br J Plast Surg 1992; 45:374-9.
9. Chaudhry MR, Akhar S, Duvalsaint F. et al. Ear lobe keloids, surgical excision followed by radiation therapy: a 10-year experience. Ear Nose Throat J 1994; 73: 779-81.
10. Klumpar DI, Murray JC, Anscher M. Keloids treated with excision followed by radiation therapy. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 225-31.
11. Caccialanza M, Dal Pozzo V, Piccinno R. et al. Postoperative radiotherapy of earlobe keloids. G Ital Dermatol Venereol 1998; 133 : 399-404.
12. Maalej M, Frikha H, Bouaouina N, et al. Place del la curiethérapie dans le traitement des chéloïdes. A propos de 114 cases. Cancer Radiother 2000; 4: 274-8.
13. Wagner W, Alfrink M, Micke O. et al. Results of prophylactic irradiation in patients with resected keloids - A retrospective analysis. Acta Oncol 2000; 39: 217- 20.
14. Guix B, Henriquez I, Andrés A, et al. Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy : a seven-year study. Int J Radiat Oncology Biol Phys 2001; 50:167- 72.
15. Ragoowansi R, Cornes PGS, Glees JP, et al. Ear-lobe keloids: treatment by a protocol of surgical excision and immediate postoperative adjuvant radiotherapy. Br J Plast Surg 2001; 54: 504-8.
16. Ogawa R, Mitsuahashi K, Hyakusoku H, et al. Postoperative electron-beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months. Plast Reconstr Surg 2003; 111: 547-53.
17. Ragoowansi R, Cornes PGS, Moss AL, et al. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. Plast Reconstr Surg 2003; 111: 1853-9.
18. Dal Pozzo V, Di Pietro A. In tema di tecniche chirurgiche: lembi di avanzamento associati a "innesti di recupero". G Ital Chir Derm Onc 1986; 1: 55-65.
19. Dal Pozzo V, Podenzani AS, Cavicchini S. Spare skin grafting: a new technique. G Ital Dermatol Venereol 1991; 126: 403-9.
20. Colton T. Inference on proportions. In: Statistics in medicine. 1st ed.Boston: Little, Brown and Company, 1974: 151-188.
21. Topol BR, Lewis UL, Benveniste K. The use of anthistamine to retard the growth of fibroblast derived from human skin, scar, and keloid. Plast Reconstr Surg 1981; 68: 227-32.
22. ICRP Publication 60. Recommandations of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP 1991; 21: 1-3.
23. Panizzon RG. Radiation therapy of benign tumors, hyperplasias, and dermatoses. In: Goldschmidt H, Panizzon RG, eds. Modern Dermatologic Radiation Therapy. New York: Springer-Verlag,, 1991: 139-41.
24. Escarmant P, Zimmermann S, Amar A, et al. The treatment of 783 keloid scar by iridium 192 interstitial irradiation after surgical excision. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1993; 26: 245-51.
25. Caccialanza M, Piccinno R, Schiera A. Postoperative radiotherapy of keloids: a twenty-year experience. Eur J Dermatol 2002; 12: 58-62.

RELACION ENTRE LAS INFECCIONES HOSPITALARIAS Y LA MORTALIDAD A LARGO PLAZO EN CIRUGIA GENERAL: ESTUDIO PROSPECTIVO

Columnista Experto de SIIC
Dr. Miguel Delgado Rodríguez

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública. Campo de especialización: Medicina Preventiva y Salud Pública

Introducción

Las infecciones adquiridas en el hospital contribuyen significativamente a la morbilidad y a la mortalidad de los pacientes, así como al incremento del costo de hospitalización. En los Estados Unidos se estimó una tasa del 3.6% de muertes intrahospitalarias debidas a infecciones adquiridas en el hospital, lo que supone 80 000 muertes anuales.[1] Esto coloca las infecciones adquiridas en el hospital a la cabeza de las diez causas principales de muertes producidas en el ámbito hospitalario.[2,3]

Los estudios dirigidos a la investigación de la mortalidad atribuible a infecciones hospitalarias generalmente han seguido a los pacientes durante un corto período de tiempo[4] y gran parte de ellos sólo durante la estancia en el hospital.[5] La razón para esta práctica habitual es que gran parte de la mortalidad directamente atribuible a infecciones hospitalarias tienen lugar mientras los pacientes están ingresados en el hospital o durante poco tiempo después. Por lo tanto no se considera verosímil que una infección que ha curado pueda causar la muerte varios años después. Sin embargo, el padecimiento de una infección hospitalaria puede llegar a ser un marcador independiente de alto riesgo de muerte, incluso varios años después. Por otra parte, entre las consecuencias a largo plazo de la infección adquirida en el hospital, ésta puede jugar un papel relevante en la muerte prematura. Los efectos adversos a largo plazo tras el alta, asociados con la infección adquirida en el hospital rara vez han sido evaluados, pero estudios anteriores encontraron un incremento de la mortalidad en el seguimiento de un pequeño número de pacientes quirúrgicos.[6]

Se realizó un estudio prospectivo basado en el seguimiento de la supervivencia de pacientes quirúrgicos tras el alta. Se comparó la mortalidad tras el alta de los pacientes que tuvieron infección intrahospitalaria con los que no la tuvieron y se estimó el riesgo relativo (RR) de la mortalidad a largo plazo asociada con la infección adquirida en el hospital.

Métodos

El estudió se realizó en el Servicio de Cirugía General del Hospital Ciudad de Jaén, perteneciente al Servicio Andaluz de Salud. La población de referencia es de 650 000 habitantes, que representa la provincia de Jaén. Los participantes en la cohorte fueron seleccionados entre los pacientes ingresados en el Servicio de Cirugía General desde el 1 de noviembre de 1992 hasta el 30 de junio de 1994 y desde el 1 de diciembre de 1995 hasta el 31 de enero de 1997. Los pacientes ingresados para observación y los transferidos desde otros servicios o los ingresados con estancia inferior a un día fueron excluidos. Se reclutaron 2 973, de los que 84 fallecieron durante la estadía en el hospital: 2 889 fueron seguidos tras el alta.

La recolección de datos se publicó con anterioridad,[7] y se describe brevemente a continuación. Se realizó una entrevista a cada paciente dentro de las primeras 24 horas tras el ingreso, en los pacientes ingresados de urgencia y en la consulta ambulatoria preoperatoria en los pacientes de cirugía no urgente. Se obtuvo información sobre el consumo de tabaco y alcohol, los pacientes fueron medidos y pesados, se les extrajo una muestra de sangre para medir colesterol total y sus fracciones, triglicéridos, albúmina sérica y proteínas totales, creatinina sérica y glucemia. Se tomaron datos sobre todas las enfermedades que padecía cada paciente (cáncer, insuficiencia renal, hepática, diabetes, etc.). El riesgo preoperatorio se valoró mediante la escala ASA *(American Society of Anesthesiologists).*

La información sobre los procedimientos diagnósticos y terapéuticos se recolectó durante la estancia hospitalaria (incluidas las fechas de comienzo y finalización). Se recopiló información acerca de variables asociadas con la cirugía (cirujano, tipo de herida quirúrgica, duración de la

intervención). Se utilizaron los índices SENIC *(Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control)* y NNIS *(National Nosocomial Infections Surveillance)* para calcular el riesgo intrínseco de cada paciente.[8,9]
Los pacientes con infección hospitalaria fueron identificados de forma prospectiva. Todos los pacientes fueron visitados a diario para obtener cualquier dato que se estimase pertinente. Los datos se recolectaron de manera estandarizada. La infección hospitalaria se diagnosticó de acuerdo con los criterios de los CDC *(Centers for Diseases Control and Prevention).*[10] En el presente estudio, el seguimiento se extendió 30 días tras el alta para detectar infección hospitalaria desarrollada clínicamente en el domicilio del paciente. El seguimiento tras el alta se realizó mediante la revisión de los partes de los servicios de urgencia y mediante la consulta con otros cirujanos del servicio.[11]
En España no existe ningún procedimiento público disponible que proporcione una base de datos completa del país a los investigadores para llevar a cabo estudios prospectivos de mortalidad, como es el índice nacional de muerte en EE.UU. Las restricciones legales en la actualidad impiden el uso de los datos de mortalidad personales con fines de investigación. Por lo tanto, el contacto individual con los pacientes se realizó por teléfono (hasta un máximo de tres llamadas) o por carta, y en los no contactados por los procedimientos anteriores (n = 144) se consultó la base de datos de la Seguridad Social para conocer su situación vital. La media de seguimiento de los pacientes vivos fue de 6.2 años (rango intercuartilo 5.7-6.8). En cinco casos los pacientes o sus familiares se negaron a participar en el estudio y otros 18 no pudieron ser recuperados (pérdidas en el seguimiento). El seguimiento se completó con 2 866 pacientes (99.2%).
La supervivencia en términos de personas/año para cada paciente se calculó tomando el tiempo transcurrido desde la fecha del alta hospitalaria hasta la fecha de la muerte, de la última visita o del contacto telefónico confirmando que el paciente se encontraba vivo. Las tasas de incidencia de muerte se calcularon por categorías específicas de potenciales factores de riesgo, incluyendo la infección hospitalaria. El cálculo de estas tasas se efectuó dividiendo el número de muertes por el número de personas/año de cada categoría. La magnitud de la asociación se valoró en términos de riesgo relativo (RR). Se realizó el análisis crudo del RR para la mortalidad. Con objeto de identificar los mejores predictores independientes de supervivencia se realizó la regresión de Cox. El nivel de significación en el análisis univariado para la inclusión en el modelo de regresión múltiple fue de 0.2. Este nivel ha sido recomendado para evitar factores de confusión residual.[12] Después del análisis univariado, para la selección de las variables candidatas se siguió la metodología determinada por Hosmer y Lemeshow (2001).[13] Se usaron diagramas causales para identificar posibles factores de confusión y evitar ajustes innecesarios o impropios.[14]

Resultados
En la tabla 1 se muestra la comparación entre los pacientes atendidos y los perdidos en el seguimiento en relación con sus principales características sociodemográficas y clínicas. Las diferencias entre los pacientes seguidos y los perdidos fueron de escasa importancia y estadísticamente no significativas. La evidencia sugiere que la mayor parte de las pérdidas en el seguimiento fueron no sistemáticas, aunque sí se encontraron diferencias significativas en los niveles de albúmina sérica, que sugieren un pronóstico levemente peor en los pacientes perdidos en el seguimiento. La proporción de pacientes infectados fue muy similar entre los perdidos en el seguimiento y los que lo completaron.

Tabla 1

Se observaron 383 muertes durante el período de seguimiento. Las tasas de muerte según las categorías de los principales predictores de supervivencia se muestran en la tabla 2. La edad, el sexo, el hábito de fumar (> 30 paquetes año), los altos niveles de creatinina (> 1.1 mg/dl), y distintas enfermedades crónicas fueron predictores de mortalidad durante el período de seguimiento.

Tabla 2

En el modelo ajustado de la regresión de Cox se observó una interacción (modificadora del efecto) estadísticamente significativa entre padecer una enfermedad crónica subyacente e infección hospitalaria (p = 0.01), es decir la asociación entre la infección hospitalaria y la mayor tasa de muerte fue dependiente de la existencia previa de enfermedad crónica. El coeficiente de la

interacción fue negativo, lo que indica que la asociación entre la infección hospitalaria y la mortalidad era más baja (de hecho desapareció) si una enfermedad crónica estaba presente. Consecuentemente se dividieron las estimaciones de los modelos multivariados en dos estratos, dependiendo de la presencia o la ausencia de enfermedad crónica. Se ajustaron por separado los modelos de los enfermos que tenían enfermedad crónica subyacente de los que no la tenían (tabla 3). Entre los pacientes que no tenían enfermedad crónica subyacente se observó un riesgo mayor de muerte durante el período de seguimiento si éstos habían tenido una infección adquirida en el hospital durante su hospitalización previa. Las estimaciones ajustadas del RR fueron 1.77 (IC 95%: 1.16-2.70) en la exposición a cualquier clase de infección; 1.79 (IC 95%: 1.14-2.81) cuando se consideró como exposición la adquisición de una infección intrahospitalaria; 1.49 (IC 95%: 0.93-2.39) cuando se consideró la infección de herida quirúrgica; 1.48 (IC 95%: 0.87- 2.50) en la infección de la herida intrahospitalaria, y 0.77 (IC 95%: 0.11-5.57) en las infecciones del tracto respiratorio bajo. Estas asociaciones fueron de una magnitud más baja cuando las determinaciones se efectuaron entre los pacientes con enfermedad crónica subyacente.

Tabla 3

Discusión

En el presente estudio de seguimiento que incluyó 2 889 pacientes quirúrgicos se evidenció que la infección intrahospitalaria es un predictor de la mortalidad a largo plazo tras el alta hospitalaria, independientemente de los factores conocidos de mortalidad. Esta asociación sólo se presentó en pacientes sin diagnóstico previo de enfermedad crónica. Un estudio previo de 87 pacientes con una gran infección de la herida quirúrgica emparejado con 87 controles, encontró un incremento de la mortalidad (riesgo relativo: 2.5) dentro de los primeros 6 meses tras el alta, que descendió a 1.3 durante el siguiente período de seguimiento (hasta 400 días).[6] En nuestro estudio se realizó un seguimiento de mucha mayor duración.

Hay algunas limitaciones potenciales en nuestro estudio. La principal es no haber podido realizar un análisis de las causas de muerte. Los datos sobre las causas de muerte no son fiables, por no haber podido consultar la base del Registro Civil de Mortalidad (es secreto). El número de pérdidas (0.8%) es muy pequeño para que puedan introducir un sesgo en las estimaciones.

En el análisis estratificado, los resultados apoyaron fuertemente el criterio de que la asociación entre la infección adquirida en el hospital y la mortalidad a largo plazo es dependiente de la ausencia de enfermedad crónica subyacente. La explicación de este hallazgo está probablemente relacionada con el hecho de que la enfermedad crónica posiblemente represente una causa competitiva con la muerte prematura que prevalece en los pacientes con infección hospitalaria. Parece improbable que las infecciones nosocomiales, una vez curadas, puedan causar directamente mortalidad retardada varios años después. Sin embargo, una infección puede representar un marcador útil de mal pronóstico en pacientes sin enfermedad crónica subyacente.

Nuestros resultados también pueden explicarse, al menos en parte, porque algunas secuelas y complicaciones relacionadas con las infecciones adquiridas en el hospital pueden ejercer también un efecto causal que conduce a una mortalidad más alta a largo plazo. La necesidad de atención médica subsecuente y la posibilidad de efectos yatrogénicos adicionales o las consecuencias adversas de la prolongación o persistencia de la infección pueden incluirse entre las posibilidades que conducen al mecanismo causal a largo plazo. Este criterio es consistente con otros estudios previos que informan una mortalidad significativamente más alta a corto plazo en pacientes con infección de la herida quirúrgica, aunque estas investigaciones están generalmente limitadas al incremento de la mortalidad intrahospitalaria y al alargamiento de la estadía.[4-6,15-17]

Gran parte de los estudios que valoran la asociación entre la infección hospitalaria y la mortalidad informaron incremento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con infección del tracto respiratorio (especialmente neumonía).[18-26] En nuestro estudio, la infección del tracto respiratorio bajo no presentó una relación estadísticamente significativa con la mortalidad, quizá debido al reducido número de pacientes con infección del tracto respiratorio bajo de nuestra cohorte (n = 32, 17 de ellos sin enfermedad crónica subyacente).

Solamente cinco pacientes con infección del tracto urinario y sin enfermedad crónica subyacente fallecieron. Este hallazgo es consistente con la mayor parte de estudios previos que muestran un incremento mínimo o ausente de la mortalidad a corto plazo en pacientes con infección no complicada del tracto urinario.[18,27-28] Aunque un estudio sí encontró mortalidad intrahospitalaria elevada.[29]

Las infecciones adquiridas en el hospital son –en parte– evitables, las actividades de control y

seguimiento organizadas reducen las tasas de infección.[30] Se desconoce si las infecciones adquiridas en el hospital asociadas con alto riesgo de mortalidad a largo plazo son evitables, y por lo tanto si un descenso en estas infecciones implica una reducción de la mortalidad a largo plazo. En resumen, nuestros resultados sugieren que en pacientes quirúrgicos sin enfermedad crónica subyacente, la infección hospitalaria es un importante marcador independiente de mayor mortalidad tras el alta, incluso tras dos años de que ésta se haya producido.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martone WJ, Jarvis WR, Culver DH et al. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: Bennett JV, Brachman PS, Eds. Hospital Infections. 3rd edn. Boston/Toronto/London: Little, Brown and Company, 1992; 577-596.
2. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. Am J Epidemiol 1985;121: 159-167.
3. Haley RW, White JW, Culver DH, Hughes JM. The financial incentive for hospitals to prevent nosocomial infections under the prospective payment system. An empirical determination from a nationally representative sample. J Am Med Assoc 1987; 257: 1611-1614.
4. Astagneau P, Rioux C, Golliot F, Brucker G, for the INCISO Network study Group. Morbidity and mortality associated with surgical site infections: results from the 1997-1999 INCISO surveillance. J Hosp. Infect 2001; 48: 267-274.
5. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 725-730.
6. Poulsen KB, Wachmann CH, Bremmelgaard A, Sorensen AI, Raahve D, Petersen JV. Survival of patients with surgical wound infection: a case-control study of common surgical interventions. Br J Surg 1995; 82: 208-209.
7. Delgado Rodríguez M, Medina Cuadros M, Gómez Ortega A, Martínez Gallego G, Mariscal Ortiz M, Martínez González MA, Sillero Arenas M. Cholesterol and serum albumin levels at admission as predictors of death, nosocomial infection and length of stay in general surgery. Arch Surgery-Chicago 2002; 135: 805-812.
8. Haley RW, Culver DH, Morgan WM, White JW, Emori TG, Hooton TM. Identifying patients at High risk of surgical wound infection: a simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. Am J Epidemiol 1985; 121: 206-215.
9. Culver DH, Horan RC, Gaynes RP et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. Am J Med 1991; 91 (Suppl. 3B): 152S-157S.
10. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. Centers for Diseases Control (CDC) definitions for nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13: 606-608.
11. Medina Cuadros M, Sillero Arenas M, Martínez Gallego G, Delgado Rodríguez M. Surgical wound infections diagnosed after discharge from hospital, epidemiological differences with in-hospital infections. Am J Infect Control 1996; 24: 421-428.
12. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. Am J Epidemiol 1989; 129: 125-137.
13. Hosmer DW, Lemeshow SA. Applied Logistic Regression. 2nd edn. New York: Wiley, 2001.
14. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal Diagrams for epidemiologic research. Epidemiology 1999; 10: 37-48.
15. Olson M M, Allen MO. Nosocomial abscess. Results of an eight-year prospective study of 32 284 operations. Arch Surg 1989; 124: 356-361.
16. Delgado Rodríguez M, Martínez Gallego G, Bueno Cavanillas A, Medina Cuadros M, Dierssen Soto T, Sillero Arenas M. Comparison of two procedures to estimate the hospital stay attributable to nosocomial infection: matched cohort study versus analysis of covariance of the total unmatched cohort. J Clin Epidemiol 1997; 50: 773-778.
17. Delgado Rodríguez M, Gómez Ortega A, Lecuona M et al. Nosocomial infection, indices of intrinsic infection risk, and in-hospital death. J Hosp Infect 1999; 41: 203-211.
18. Fagon JY, Novara A, Stephan F, Girou E, Safar M. Mortality attributable to nosocomial infections in the ICU. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15: 428-434.
19. Nielsen SL, Roder B, Magnussen P, Engquist A, Frimodt-Moller N. Nosocomial pneumonia in an intensive care unit in a Danish university hospital: incidence, mortality and etiology. Scand J Infect Dis 1992; 24: 65-70.
20. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable 128 A. Cosano et al. mortality and hospital stay. Am J Med 1993; 94: 281-288.
21. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 1988; 93: 318-324.
22. Torres A, Aznar R, Gatell JM et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 523-528.
23. Bueno Cavanillas A, Delgado Rodríguez M, López Luque A, Schaffino Cano S, Gálvez Vargas R. Influence of nosocomial infection on hospital mortality at an intensive care unit. Crit Care Med 1994; 22: 55-60.
24. Timsit JF, Chevret S, Valcke J et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 116-123.

25. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. J Am Med Assoc 1996; 275: 866-869.
26. Diaz Molina C, Martinet de la Concha D, Salcedo Leal I et al. Influencia de l a infeccion nosocomial sobre la mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos. Gac Sanit l998; 12: 23-28.
27. Rodríguez Rumayor G, Fernández Pérez C, Delgado García A et al. Relación de la infección nosocomial con la mortalidad hospitalaria. Estudio multicéntrico. Med Clin (Barc) 1993; 100: 9-13.
28. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986-June 1992. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Infect Control Hosp Epidemiol 1993; 14: 73-80.
29. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. N Engl J Med 1982; 307: 637-642.
30. Weinstein RA. Infection control in the hospital. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al. (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine 15th edn. New York: McGraw-Hill 2001; 853-856.

Trabajos Distinguidos, Cirugía , integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada