



**Universidad del sureste**

**Nombre:** Frida Citlali Hernández Pérez

**Materia:** Sexualidad Humana

**Docente:** Dr. Ricardo Acuña Del Saz

**Tema:** Infección por VIH

**Unidad 2**

**Medicina humana**

**Tercer semestre**

**Fecha:** 16/ 10/ 2020

# Infección por VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus ARN perteneciente a la familia Retroviridae, subfamilia Lentivirinae. En 1981 se comunicaron los primeros casos de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y de sarcoma de Kaposi en homosexuales de Nueva York y Los Ángeles, y fue definitivamente en 1984 cuando se demostró que el VIH era el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El virión del VIH es una partícula esférica, que contiene en su interior una cadena de ARN junto con la maquinaria enzimática que le permite su paso a ADN en el citoplasma de la célula huésped, y la posterior integración de este material en el genoma de dicha célula. Las transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa están codificadas en el gen pol. Alrededor del ARN se encuentra una estructura proteica, denominada nucleocápside o core, donde se sitúa la proteína p24. Más externamente se sitúa una cápside icosaédrica interna (sintetizada junto a p24 a partir del gen gag) con la proteína p18 y, por último, la membrana externa, derivado lipídico de la célula huésped y donde se insertan las proteínas de superficie del virus (gp41 y gp120) que son las que facilitan la infección de nuevas células.

## Transmisión

**Transmisión sexual:** La práctica sexual más eficiente para la infección es el coito anal receptivo, seguido del coito vaginal receptivo, el coito vaginal insertivo, el coito anal insertivo y el sexo oral receptivo. La coinfección por otras enfermedades de transmisión sexual, la carga viral elevada, el coito durante la menstruación y la ausencia de circuncisión en el varón son circunstancias que aumentan el riesgo de transmisión.

**Transmisión parenteral:** El uso compartido de jeringas entre usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) supuso también un mecanismo de transmisión muy importante en los primeros años de la pandemia. El riesgo de transmisión postexposición ocupacional a material quirúrgico y agujas contaminadas se estima en el 0,3%.

**Transmisión vertical o perinatal.** La transmisión se puede producir durante el embarazo, en el momento del parto y mediante la lactancia materna. El tratamiento de la embarazada con triple terapia durante la gestación y con zidovudina (AZT) durante el parto, la realización de cesárea en aquellas pacientes en las que no esté controlada la carga viral en el momento del parto, y el tratamiento del recién nacido con AZT en las primeras semanas, han conseguido en los últimos años que la transmisión maternofetal sea inferior al 1 %.

### **Células diana del VIH**

Son aquellas que exhiben en su superficie estructuras proteicas (el receptor CD4) a las que se une la proteína gp 120 de la membrana externa del virus. Este reconocimiento induce un cambio conformacional que permite que el virus penetre en el interior de la célula huésped mediante un proceso de absorción, fusión e internalización. Hay dos tipos de células que tienen esas proteínas en su superficie: los linfocitos T-CD4+ (linfocitos helper o de ayuda) y las células del sistema monocítico-macrofágico. A su vez junto al receptor principal (CD4) debe existir un correceptor para que el VIH pueda fusionarse y penetrar en la célula huésped. Los principales correceptores son el CCR5 y el CXCR4.

### **Diagnóstico**

**Técnicas serológicas:** Habitualmente el diagnóstico de la infección se establece mediante la detección de anticuerpos frente al VIH. Para ello se emplean dos técnicas: ELISA y Western-Blot. La primera detecta anticuerpos frente a múltiples antígenos del VIH. Por tanto, es una técnica muy sensible (sensibilidad mayor al 99,5%), pero poco específica. En el caso de que el ELISA sea positivo en dos determinaciones consecutivas, el resultado se debe confirmar con una prueba más específica. El Western-Blot detecta anticuerpos dirigidos exclusivamente frente a tres proteínas del VIH (gp41, gp 120 y p24), apareciendo en forma de bandas con el peso molecular correspondiente a los productos génicos del VIH. Para que la prueba del Western-Blot se considere positiva debe detectar al menos dos de esas bandas si tan sólo detecta una de ellas, el resultado se considera indeterminado y obliga a repetir la prueba al cabo de unas semanas. Cuando un individuo se

primoinfecta, tarda de cuatro a ocho semanas en producir anticuerpos frente al VIH. Es el denominado "periodo ventana" durante el que las técnicas serológicas pueden no ser lo suficientemente rentables. Con los ELISAS de 4ta generación que incluyen el antígeno p24, el periodo de ventana se acorta a 10 días.

**Técnicas de diagnóstico directo.** *Antigenemia:* análisis de captación del antígeno p24. Se ha visto remplazada en gran parte por otras técnicas de desarrollo más reciente. *Detección de ácidos nucleicos:* se basan en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y presentan la ventaja de ofrecer un resultado cuantitativo además de cualitativo. Entre las técnicas de segunda generación para la detección de carga viral figuran el RT-PCR, el NASBA y el ADNb.

### **Historia natural de la infección VIH**

**Recuento de linfocitos T-CD4+.** Se produce un descenso inicial del número de linfocitos T-CD4+ (inicialmente tiene lugar a un ritmo anual de 50 células/ $\mu$ l) coincidiendo con la fase de primoinfección, que podrá ser sintomática o no. Después se produce una recuperación parcial, que desciende lentamente durante la fase asintomática. **Carga viral del VIH.** Inicialmente se produce una gran replicación del virus con un pico de carga viral (superior a 10<sup>6</sup> copias/ml) que coincide con la clínica de la primoinfección. En este momento se produce la activación del sistema inmunológico del sujeto infectado que actúa principalmente reteniendo al virus en los ganglios linfáticos de modo que disminuye la carga viral. Durante la fase asintomática, la carga viral se mantiene más o menos estable (entre 10<sup>2</sup> y 10<sup>6</sup> copias/ml), para volver a aumentar de forma exponencial en la fase avanzada. Existe un momento importante en la curva de evolución de la carga viral, que es el denominado setpoint o estado de equilibrio dinámico. Este punto es la carga viral con la que inicia el individuo la fase asintomática, después del gran pico inicial de viremia.

### **Clasificación de la infección VIH**

**Clasificación clínica.** *Categoría A:* incluye la primoinfección clínica, la fase asintomática y la linfadenopatía generalizada persistente. *Categoría B:* incluye las patologías no incluidas en las categorías A y C. *Categoría C:* incluye las

enfermedades oportunistas típicas de las fases más avanzadas de la enfermedad. La revisión de 1993 incluyó tres nuevas entidades: tuberculosis pulmonar, neumonía de repetición y carcinoma de cérvix invasivo.

**Clasificación inmunológica.** *Categoría 1:* paciente con >500 linfocitos T-CD4+/ $\mu$ l (o mayor de 28% del recuento linfocitario total). *Categoría 2:* paciente con 200-499 linfocitos T-CD4+/ $\mu$ l (o 14-28% del recuento linfocitario total). *Categoría 3:* paciente con < 200 linfocitos T-CD4+/ $\mu$ l (o inferior al 14% del recuento linfocitario total).

### **Primoinfección clínica**

La primoinfección por VIH cursa de modo sintomático en tan sólo el 30- 50% de los pacientes. Se manifiesta entre dos y cuatro semanas después de la infección. Hay diversos cuadros clínicos, el más característico remeda un síndrome mononucleósico. En ocasiones se puede acompañar de una meningoencefalitis aséptica similar a otras infecciones virales, cuadros de neuropatía periférica o diversas manifestaciones dermatológicas.

### **Linfadenopatía generalizada persistente**

Presencia de ganglios linfáticos mayores de 1 cm en dos o más localizaciones extrainguinales, durante más de tres meses, sin causa aparente. Es la expresión clínica de esa hiperactivación del sistema inmunitario que intenta contener al VIH en los ganglios linfáticos.

### **Infecciones oportunistas**

**Fungicas.** *Candida*. Afecta a las mucosas, siendo excepcional el cuadro de candidemia y se trata de una de las infecciones precoces del paciente con VIH, en forma de lesiones de la mucosa oral, faríngea y vaginal. El diagnóstico se basa en el cultivo del exudado de la zona afectada. El tratamiento de las lesiones orales o vaginales se puede hacer con nistatina tópica.

*Cryptococcus neoformans*. Es la causa más frecuente de meningitis en pacientes con SIDA. Produce un cuadro de meningitis subaguda con las características propias en el LCR. Es característico que se acompañe de notable hipertensión

intracraneal. El tratamiento de elección es la anfotericina B liposomal asociada con 5-flucitosina. Se debe realizar profilaxis secundaria con fluconazol.

*Pneumocystis jiroveci*. El cuadro clínico típico es el de una neumonía de evolución subaguda, con hipoxemia progresiva y escasa tos sin expectoración. Radiológicamente, el cuadro sugestivo es el de infiltrados intersticiales bilaterales. El diagnóstico se realiza visualizando el microorganismo en el esputo inducido o en el lavado broncoalveolar con tinciones como azul de toluidina o plata-metenamina de Gomori. El tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol).

**Por parásitos.** *Toxoplasma gondii*. Es la causa más frecuente de convulsiones tras la encefalopatía por VIH y constituye la infección secundaria del SNC más habitual en los pacientes con SIDA. El cuadro característico consiste en la presencia de abscesos cerebrales, cuya clínica depende de la localización, en forma de focalidad neurológica o convulsiones. La imagen característica en la TC es una lesión redondeada con efecto masa que capta contraste en anillo. El tratamiento de primera elección es la combinación de sulfadiacina más pirimetamina.

Parásitos intestinales: *Cryptosporidium*, *Isoospora belli*. Causan cuadros de diarrea prolongada de carácter inespecífico en pacientes con inmunodeficiencia avanzada. El diagnóstico se realiza mediante la detección de ooquistes o formas infectantes del parásito en heces, que en el caso de *Cryptosporidium*, *Isoospora* y *Cyclospora* pueden visualizarse con tinción de Kinyoun.

*Leishmania donovani*. Constituye una causa importante de síndrome febril en los pacientes infectados por el VIH. Típicamente cursa con hepatoesplenomegalia, fiebre prolongada, diaforesis y citopenias periféricas. Los sujetos con leishmaniasis e infección por VIH tienden a presentar localizaciones viscerales atípicas, falsos negativos en la serología, abundante presencia de amastigotes cutáneos y frecuentes recidivas. Para el tratamiento se recurre a la anfotericina B liposomal y, como alternativa, a los antimoniales pentavalentes.

**Bacterianas.** *Bacterias causantes de diarrea* (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*). El diagnóstico en los tres primeros casos necesita del coprocultivo, mientras que para diagnosticar un cuadro diarreico producido por *C. difficile*, basta con encontrar la toxina de este en las heces.

*Mycobacterium tuberculosis*. Produce clínica cuando el deterioro inmunológico aún no es muy grave ya sea con formas pulmonares o, más frecuentemente que en seronegativos, infección miliar o diseminada. Se recomienda prolongar el tratamiento hasta nueve meses, con cuatro fármacos (H, R, Z y E) durante los dos primeros, para continuar con H y R a lo largo de siete meses más. Las interacciones entre los fármacos antituberculosos y antirretrovirales constituyen uno de los principales problemas en la población VIH. Se debe evitar la administración conjunta de R e inhibidores de la proteasa, por lo que se intenta recurrir a regímenes con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos (EFV) o, si no es posible por el perfil de resistencias del VIH, sustituir la R por rifabutina

*Mycobacterium avium complex*. Es la micobacteria atípica más importante. Se manifiesta habitualmente como una infección diseminada, con fiebre, diaforesis, pérdida ponderal y, ocasionalmente, dolor abdominal y diarrea. El diagnóstico se establece mediante hemocultivo o biopsia del órgano involucrado. El tratamiento de elección se basa en la combinación de claritromicina, etambutol y rifabutina.

*Rhodococcus equi*. Es un cocobacilo grampositivo que puede producir cuadros de neumonía necrotizante, para el tratamiento se recurre a la eritromicina, en ocasiones asociada a rifampicina y vancomicina.

*Bartonella henselae*. Es el agente etiológico de la "enfermedad por arañazo de gato", pero además, en el paciente con infección por VIH produce un cuadro cutaneovascular, angiomas bacilar, cuya expresión a nivel visceral se denomina peliosis hepática. El diagnóstico es por biopsia o mediante cultivo en sangre. El tratamiento de elección es la eritromicina.

**Por virus.** *Citomegalovirus (CMV)*. Puede cursar como adrenalitis, colitis, esofagitis, meningoencefalitis o, lo que es más característico, retinitis. El tratamiento de elección es el ganciclovir, o su profármaco oral valganciclovir. En caso de resistencia viral o toxicidad medular, se debe sustituir por foscarnet o cidofovir.

*Virus herpes simple*. Produce infección recurrente orolabial, genital y perianal. También produce esofagitis, con úlceras pequeñas y múltiples. El tratamiento de elección es el aciclovir.

Virus varicela-zóster. En el paciente con VIH produce infecciones cutáneas extensas, afectando a varios dermatomas y muy dolorosas. El tratamiento de elección es Aciclovir.

Virus de Epstein-Barr (VEB). Se implica etiológicamente en el linfoma tipo Burkitt, en el linfoma cerebral primario y en la neumonía intersticial linfoide, así como en la leucoplasia oral vellosa.

Virus herpes humano tipo 8. Se ha implicado en la etiología del sarcoma de Kaposi y en el linfoma primario de cavidades o de serosas.

Virus JC. Pertenece al género Polyomavirus y, en fases muy avanzadas produce un cuadro denominado leucoencefalopatía multifocal progresiva. Se presenta con diversos cuadros de afectación neurológica y con una imagen característica en la RMN. La amplificación del genoma viral en LCR mediante PCR puede ser útil para el diagnóstico. El único tratamiento eficaz es la mejora del estado inmunológico del paciente mediante el propio tratamiento antirretroviral.

Virus de la hepatitis C (VHC). Es el principal causante de hepatopatía crónica en pacientes con VIH. Hasta el 33% de ellos presentan coinfección con por el virus C, siendo más frecuente en el grupo de usuarios de drogas IV. La terapia estándar para personas con infección crónica por VHC ha sido el uso de interferón pegilado (PegINF) y ribavirina (RBV).

### **Afectación neurológica**

**Encefalopatía por VIH o complejo demencia-SIDA.** Se trata de un cuadro de encefalitis subaguda o demencia de tipo subcortical; el líquido cefalorraquídeo puede mostrar aumento de células y proteínas, y en las imágenes de la RMN aparecen datos inespecíficos. El tratamiento antirretroviral puede mejorar la situación funcional de estos pacientes. **Meningoencefalitis aséptica**, como parte del síndrome retroviral agudo durante la primoinfección. **Mielopatía vacuolar**, con afectación predominante de los cordones posteriores. No suele reaparecer tras la introducción del tratamiento antirretroviral. **Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica**, con un curso recurrente. **Polineuropatía sensitiva distal**, simétrica y de predominio sensitivo, en ocasiones asociada al tratamiento con

inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. **Miopatía**, típica de pacientes sometidos a tratamiento con AZT.

### **Neoplasias asociadas a la infección por VIH**

**Neoplasias de órgano sólido.** Los carcinomas de cérvix y ano son especialmente frecuentes en pacientes con infección VIH, en ambos casos relacionados con la infección por el virus del papiloma humano (VPH).

**Linfomas.** Suelen ser de alto grado e inmunofenotipo B, como el linfoma inmunoblástico, el linfoma tipo Burkitt o el linfoma cerebral primario. También es más frecuente en los pacientes con infección VIH la enfermedad de Castleman multicéntrica.

**Sarcoma de Kaposi.** Constituye una neoplasia que presenta una incidencia enormemente mayor en pacientes VIH positivos que en la población general, fundamentalmente en varones homosexuales. Su incidencia ha disminuido notablemente tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad.

### **Tratamiento**

Los pacientes con infección por VIH deben recibir la vacuna neumocócica, influenza anual, frente a hepatitis B y el resto de las vacunas recomendadas acorde a la edad. Pacientes con tuberculosis latente, deben recibir siempre tratamiento con isoniacida 300 mg más piridoxina durante 9 meses, para evitar la reactivación de la **enfermedad**. Algunas vacunas vivas atenuadas deben administrarse tan sólo en pacientes con recuentos de linfocitos T-CD4+ superiores a 200/ $\mu$ l, mientras que otras están contraindicadas en todas las circunstancias.

En cuanto al tratamiento antirretroviral específico para el VIH, actualmente hay cinco grupos de fármacos diferentes:

**ITRAN.** Se unen como una base más a la cadena del ADN que se está formando a partir del ARN viral, interrumpiendo su síntesis. Requieren de un proceso previo de fosforilización en el interior de la célula. Todos los fármacos pertenecientes a este grupo comparten, en mayor o menor medida, un mecanismo común de toxicidad mitocondrial y son los principales responsables de los fenómenos de lipodistrofia en tratamientos prolongados. Zidovudina (AZT): primer fármaco antirretroviral

autorizado. Sus principales efectos adversos son la mielotoxicidad, miopatía mitocondrial y lipodistrofia.

Didanosina (ddl): Sus efectos secundarios principales son la pancreatitis y la neuropatía periférica. Es el fármaco antirretroviral con mayor riesgo de acidosis láctica. Actualmente en desuso.

Zalcitabina (ddC): Produce neuropatía periférica y pancreatitis y mielotoxicidad.

Estavudina (d4T): Igualmente puede producir neuropatía periférica, pancreatitis y acidosis láctica. Es uno de los antirretrovirales que producen más lipodistrofia a largo plazo.

Lamivudina (3TC): Es uno de los antirretrovirales con menor toxicidad.

Emtricitabina (FTC): Estructuralmente muy parecido a 3TC.

Abacavir (ABC): Produce una reacción de hipersensibilidad en el 5% de los pacientes tratados, que puede llegar a ser mortal si se reintroduce el fármaco.

Tenofovir (TDF): Es un análogo de nucleótido, aunque estructuralmente emparentado con el resto del grupo. Muy bien tolerado, a largo plazo puede producir nefrotoxicidad y disminución de la densidad mineral ósea.

**ITRNN.** Inhiben la actividad de la enzima por un mecanismo no competitivo, diferente del de los anteriores (cambio conformacional). No requieren del paso previo de fosforilización intracelular:

Nevirapina (NVP): Puede producir fenómenos de hipersensibilidad, con aparición de exantema y alteraciones del perfil hepático. Esta toxicidad resulta especialmente frecuente en mujeres con buena situación inmunológica.

Efavirenz (EFV): Produce sensación intensa de mareo al inicio del tratamiento, y sueños vívidos. Contraindicado durante la gestación (categoría D de la FDA).

Etravirina (ETV): Recientemente introducido en la práctica clínica, puede ser eficaz en pacientes con resistencias a los dos fármacos anteriores.

**Inhibidores de la proteasa.** Actúan inhibiendo la proteasa, enzima encargada de seccionar las proteínas sintetizadas a partir del material genético del virus para que se puedan ensamblar y conformar así las diferentes cubiertas del virión. Todos ellos se metabolizan a través del citocromo P450, circunstancia que obliga a vigilar las potenciales interacciones farmacológicas, particularmente con la rifampicina

empleada en la profilaxis de la tuberculosis. Como efecto adverso común al grupo, inducen resistencia a la insulina y deterioro del perfil lipídico a largo plazo. Saguinavir (SQV): Fue el primer inhibidor de la proteasa comercializado. Mala biodisponibilidad oral.

Nelfinavir (NFV): El principal efecto secundario es la diarrea.

Ritonavir (RTV): Produce intolerancia gastrointestinal las primeras semanas de tratamiento y, sobre todo, es un potente inhibidor del citocromo P450.

Indinavir (IDV): Su principal efecto secundario es la nefrolitiasis. Se puede administrar de forma no potenciada.

Fosamprenavir (fAPV): Es el más seguro en pacientes con hepatopatía crónica. Puede producir exantema.

Lopinavir (LPV): Puede producir diarrea. Es el único inhibidor de la proteasa que se comercializa coformulado con ritonavir a dosis bajas en un único comprimido.

Atazanavir (ATV): Tiene la ventaja de que se administra una vez al día. Produce hiperbilirrubinemia indirecta transitoria.

Darunavir (DRV): Uno de los inhibidores de la proteasa mejor tolerados y más empleados en la actualidad.

Tipranavir (TPV): Se reserva para pacientes que hayan desarrollado resistencias a los fármacos anteriores. Excepcionalmente puede producir hemorragia intracraneal

**Inhibidores de la fusión.** Enfuvirtida (T-20). Actúa interponiéndose entre la glucoproteína transmembrana gp41 del VIH y el receptor de la membrana de la célula huésped. De este modo, impide la fusión de ambas membranas, evitando que el material genético viral pueda alcanzar el citoplasma celular. Presenta el inconveniente de que debe administrarse por vía subcutánea cada 12 horas, y produce frecuentes reacciones locales en el punto de inyección.

**Inhibidores de la integrasa.** Inhiben la integrasa, una enzima necesaria para la integración del genoma viral en el de la célula huésped.

Raltegravir (RAL): Muy bien tolerado y eficaz en pacientes que han desarrollado resistencia a otras familias de antirretrovirales. Tiene baja barrera genética.

Evitegravir (EVG): Parte de los nuevos esquemas de una tableta al día, sin embargo, requiere reforzamiento con cobicistat y no debe usarse con rifampicina.

Dolutegravir (DTG). Es el inhibidor de la integrasa con mayor barrera genética a la resistencia. Dosificación una vez al día y relativamente pocas interacciones farmacológicas desfavorables.

**Antagonistas del correceptor CCR5.** Su mecanismo de acción pasa por impedir el reconocimiento entre la glucoproteína gp 120 del VIH y el correceptor CCR5, evitando así la fusión del virus con la célula huésped. Para ser empleado previamente se debe demostrar el tropismo viral R5.

Maraviroc (MVC). Es un fármaco bien tolerado y con pocas interacciones.

**Indicaciones del tratamiento antirretroviral.** El tratamiento antirretroviral está recomendado para todas las personas que viven con VIH, independientemente de la cuenta de células CD4 y de la presencia o no de síntomas. Lo anterior con el objetivo de reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y prevenir la transmisión del VIH.

**Factores de buen pronóstico al inicio del TARV.** Los pacientes que al momento del Dx tienen una cuenta alta de linfocitos CD4, presentan una baja probabilidad de muerte a corto plazo, además se ha demostrado que pacientes con  $CD4 > 350$  al momento del Dx y sin comorbilidades, presentan una supervivencia similar a los pacientes sin la infección por VIH.

Condiciones que indican la necesidad del inicio urgente de TARV:

1. Embarazo.
2. Cuenta de CD4  $< 200$  células/mm<sup>3</sup> y/ o enfermedad definitoria de SIDA.
3. Nefropatía asociada a VIH.
4. Deterioro cognitivo asociado al VIH.
5. Síndrome retroviral agudo.

**Pautas de tratamiento antirretroviral.** El tratamiento antirretroviral de inicio implica la administración combinada de tres fármacos. El objetivo del tratamiento es lograr la supresión virológica con el TAR debajo del límite de cuantificación 20, 40 o 50 copias/ml, depende el límite de detección de la prueba que se tenga disponible. El tratamiento inicial de elección para el tratamiento de la infección por VIH es a base de: Tenofovir/Emtricitabina + Efavirenz, Abacavir/Lamivudina + Efavirenz. En caso de inconveniencia con el uso de efavirenz considerar alguno de

los siguientes esquemas: Tenofovir/Emtricitabina + Raltegravir, Abacavir/Lamivudina + Dolutegravir, Tenofovir/Emtricitabina + Darunavir/Ritonavir

**Falla terapéutica.** La falla virológica se define como la presencia de 2 cargas virales consecutivas por encima de 200 copias/ ml a partir de 6 meses de iniciado el TAR. El nuevo esquema terapéutico debe incluir al menos dos, e idealmente tres agentes completamente activos.

**Bibliografía:**

García, J., Fernández, M., López, F., Ríos, J., Valente, B., Martínez, P., Aguiar, A., Ruiz, V. & Zúñiga, S. (2017). Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En Enfermedades infecciosas Manual CTO de medicina y cirugía (pp. 104-117). Madrid: CTO EDITORIAL.