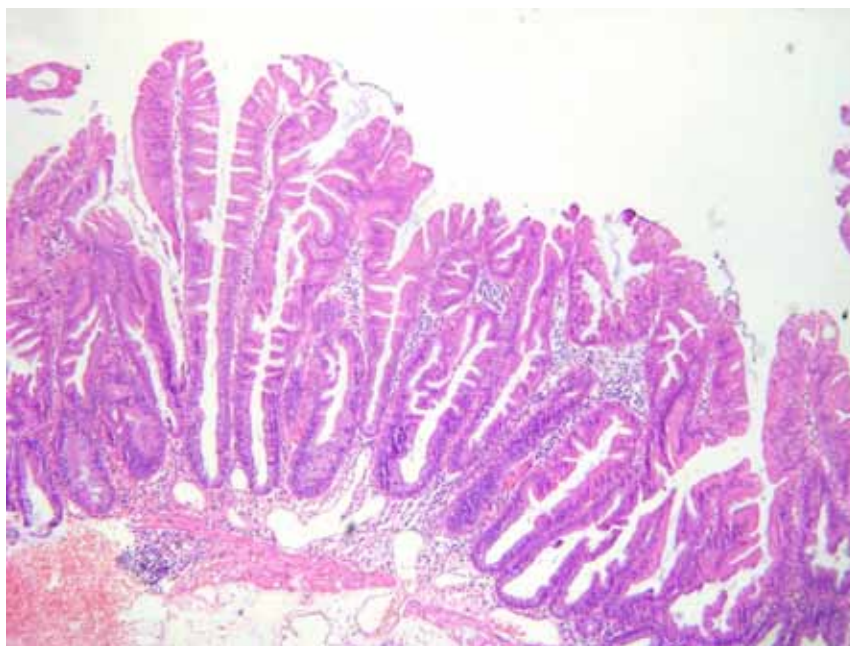


EXPERIENCIA MÉDICA

PUBLICACIÓN DEL HOSPITAL PRIVADO UNIVERSITARIO DE CÓRDOBA



Adenomas serrados tradicionales (página 26)

Comienzo de ciclo

Bacteriemias por *Streptococcus dysgalactiae*

Hipertransaminasemia en enfermedad celíaca

Síndrome de dedo azul

Pólipos serrados

Termoablación renal en von Hippel-Lindau

Metástasis cutáneas de origen digestivo

Mucocele asociado a displasia fibrosa

ISSN 1851-8443

Experiencia Médica

Volumen 34 - Número 1 - Julio de 2016

Publicación del Hospital Privado -

Centro Médico de Córdoba S.A.

Av. Naciones Unidas 346

B° Parque Vélez Sársfield - X5016KEH Córdoba

Tel: 0351 - 4688894 – Fax: 0351 - 4688865

Página web: www.experienciamedicahp.com.ar

Registro Nacional de la Propiedad

Intelectual N° 12981

Se autoriza la reproducción, total o parcial,
citando la fuente.

DIRECTOR

Domingo Balderramo

COMITÉ EDITORIAL

Juan Pablo Appendino

Ana Lisa Basquiera

Patricia Calafat

Federico Garzón Maceda

Walter G. Douthat

Martín A. Maraschio

Pablo U Massari

Aldo H. Tabares

José M. Torres Capobianco

Juan Pablo Palazzo

Luis Urbano

SECRETARÍA EDITORIAL

Lic. Victoria López Malnis

Departamento de Docencia e Investigación
experienciamedica@hospitalprivadosa.com.ar

Indizada en Base de Datos EBSCO

www.experienciamedicahp.com.ar

INDICE

Editorial

Comienzo de ciclo	04
Domingo Balderramo	

Artículos originales

Bacteriemias por <i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i> en adultos Análisis de 36 episodios	05
José Horacio Di Bella, Aida Monterisi, Mercedes Navarro, Vanesa Romero, Federico Novillo, Carolina Manassero, Valeria Ocaña, Ana Gasparotto, Marta Rocchi	

Hipertransaminasemia en enfermedad celíaca: análisis de la prevalencia en un hospital público de la ciudad de Córdoba	10
Virginia Miretti, Pablo César Bertaina, Diego Rigo	

Revisiones

Síndrome del dedo azul	15
Alejandro Godoy, Aldo Hugo Tabares	

Pólipos serrados	24
Fernando Andrés Diehl, Andrea Bolomo, Yanina Carlino, Cecilia Quintana Emilia Chiple; Mariano Antonio Higa, Silvia Bertola, Domingo Balderramo	

Casuísticas

Ablación renal por radiofrecuencia en una paciente con enfermedad de von Hippel-Lindau. Resultados y evolución	29
Javier De Arteaga, Santiago Orozco, Raúl Colla, Carlos Chiurchiu, Walter Douthat, Pablo Massari, Jorge De La Fuente	

Metástasis cutáneas de carcinoma de origen digestivo	32
Florencia Monti, María Virginia Fassi, Enrique Valente, Marías E.C. Kurpis, Alejandro Ruiz Lascano	

Imágenes en medicina

Lesión expansiva en base de cráneo: mucocele asociado a displasia fibrosa	35
Gustavo D. Martini, Jacqueline G. Gonzalez, Emiliano Mollea	

Normas de publicación	37
-----------------------------	----

TABLE OF CONTENTS

Editorial

A new beginning	04
Domingo Balderramo	

Originals Articles

<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> bacteriemias in adults: analysis of 36 episodes	05
José Horacio Di Bella, Aida Monterisi, Mercedes Navarro, Vanesa Romero, Federico Novillo, Carolina Manassero, Valeria Ocaña, Ana Gasparotto, Marta Rocchi	

Elevated liver enzymes in celiac disease: prevalence analysis in a public hospital in Córdoba city	10
Virginia Miretti, Pablo César Bertaina, Diego Rigo	

Reviews

Blue toe syndrome	15
Alejandro Godoy, Aldo Hugo Tabares	

Serrated polyps	24
Fernando Andrés Diehl, Andrea Bolomo, Yanina Carlino, Cecilia Quintana, Emilia Chiple; Mariano Antonio Higa, Silvia Bertola, Domingo Balderramo	

Case records

Renal radiofrequency ablation in a patient with von Hippel Lindau disease. Outcomes and follow up	29
Javier De Arteaga, Santiago Orozco, Raúl Colla, Carlos Chiurciu, Walter Douthat, Pablo Massari, Jorge De La Fuente	

Cutaneous metastases of gastrointestinal carcinoma	32
Florencia Monti, María Virginia Fassi, Enrique Valente, Marias E.C. Kurpis, Alejandro Ruiz Lascano	

Images in medicine

Expansive mass at skull base: mucocele and fibrous dysplasia	35
Gustavo D. Martini, Jacqueline G. Gonzalez, Emiliano Mollea	

Publications' rules	37
----------------------------------	----

Comienzo de ciclo

Domingo Balderramo (1)

(1) *Hospital Privado Universitario de Córdoba*

Con este número se inicia la primera publicación de *Experiencia Médica* del año 2016. La revista científica del Hospital Privado suma más de 30 años desde su primera publicación y ha mantenido desde entonces el claro objetivo de promover la docencia e investigación, contribuyendo de esta manera a una mejor asistencia médica.

A lo largo de estos años muchas personas han participado en su crecimiento y desarrollo. Quiero expresar un especial agradecimiento al Dr. Eduardo Cuestas, quien fue el Editor de *Experiencia Médica* hasta 2015. Destaco su empeño y contribución para el fortalecimiento de esta publicación.

Considero de fundamental importancia la promoción de nuestra revista como herramienta de divulgación científica a nivel local. Su progresiva indexación en bases de referencia internacional será de gran trascendencia para el desarrollo académico de nuestro hospital y nuestro medio. Este debe ser un objetivo permanente a mediano plazo para la revista.

En este corto camino que llevo recorrido he recibido el apoyo de muchos colegas como así también de la secretaria editorial Lic. López Malnis para iniciar estos primeros pasos. Invito a los miembros del hospital y de otras instituciones que aún no se han sumado y que está en su voluntad realizarlo, a contribuir al desarrollo y crecimiento de *Experiencia Médica*, que representa la expresión científica genuina de la amplia y variada actividad asistencial y científica que desarrolla nuestro medio.

Finalmente, reitero mi agradecimiento por la confianza que he recibido para desempeñar esta actividad y espero que la labor a desarrollar sea de gran utilidad para la comunidad médica.

Correspondencia:

Domingo Balderramo

Editor

Hospital Privado Universitario de Córdoba

Av Naciones Unidas 346 X5016KEH, Córdoba, Argentina

Te + 54 0351 4688865

Correo electrónico: dbalderramo@hospitalprivadosa.com.ar

Bacteriemias por *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* en adultos: análisis de 36 episodios

José Horacio Di Bella (1), Aida Monterisi (1), Mercedes Navarro (1), Vanesa Romero (1), Federico Novillo (1), Carolina Manassero (1), Valeria Ocaña (1), Ana Gasparotto (1), Marta Rocchi (1)

(1) Departamento de Bacteriología, Hospital Nacional de Clínicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

RESUMEN

La importancia de *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) como patógeno responsable de infecciones invasivas, incluidas bacteriemias, está cada vez más reconocida en la actualidad. Este patógeno emergente posee genes de virulencia muy semejantes a los encontrados en *Streptococcus pyogenes* grupo A de Lancefield (GAS).

Se analizaron retrospectivamente 36 episodios de bacteriemias en pacientes adultos asistidos en nuestra institución durante un período de 15 años. Nuestro objetivo es brindar información sobre los aislamientos haciendo hincapié en sexo, edad, lugar de adquisición de la bacteriemia, comorbilidades asociadas, presentación clínica, foco de la infección y sensibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas.

La edad media de los pacientes fue de 67 años, el 58% de los pacientes fueron mujeres y el 78% tenían enfermedades subyacentes. Diabetes mellitus (22%), neoplasia (14%) e infección por VIH (8%) fueron las comorbilidades más frecuentes. La adquisición de la bacteriemia fue comunitaria (83%), asociada a cuidados de la salud (11%) y nosocomial (6%). La presentación clínica fue síndrome febril (81%) acompañada por infección de tejidos blandos, sepsis (14%), neumonía (2,5%) y artritis séptica (2,5%). El principal foco de infección fue piel y partes blandas (42%), siendo la celulitis la presentación más frecuente. La bacteriemia fue polimicrobiana en el 6% de los casos. Todos los aislamientos presentaron sensibilidad a penicilina y vancomicina. La resistencia a eritromicina y clindamicina fue del 11,2% y el 5,6% respectivamente.

Palabras clave: bacteriemia, SDSE, comorbilidades, presentación clínica, foco asociado.

Correspondencia:

Horacio Di Bella
Esposos Curie 1370, 7B Torre III Oeste, X5014CJP, Córdoba, Argentina
Te: +54 0351 152541608
Correo electrónico: horaciodibella@gmail.com

ABSTRACT

The importance of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) as pathogens responsible for invasive infections, including bacteremia, it is currently recognized. This emerging pathogen has virulence genes very similar to those found in *Streptococcus pyogenes* Lancefield group A (GAS).

36 episodes of bacteremia in adult patients seen at our institution were retrospectively analyzed over a period of 15 years. Our goal is provide information about the isolates emphasizing sex, age, place of acquisition of bacteremia associated comorbidities, clinical presentation, focus of infection and antimicrobial susceptibility of isolates.

The mean age of patients was 67 years, 58% of patients were women and 78% had underlying diseases. Diabetes mellitus (22%), neoplasia (14%) and HIV infection (8%) were the most frequent comorbidities. The acquisition of bacteremia was community (83%), associated with health care (11%) and nosocomial (6%). The clinical presentation was: febrile syndrome (81%) with soft tissue infection, sepsis (14%), pneumonia (2.5%) and septic arthritis (2.5%). The main focus of infection was skin and soft tissue (42%) being cellulite the most common presentation. The bacteremia was polymicrobial in 6% of cases. All isolates were susceptible to penicillin and vancomycin. Resistance to erythromycin and clindamycin was 11.2% and 5.6% respectively.

Key words: bacteriemia, SDSE, comorbidities, clinical presentation, associated focus.

INTRODUCCIÓN

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* (SDSE) pertenece al grupo de estreptococos piogénicos conocidos comúnmente como estreptococos β-hemolíticos grupo C-G de Lancefield, y rara vez presenta también antígeno A en su pared celular.

Históricamente, las especies de *S. dysgalactiae* comprendían al menos 5 subgrupos diferentes. Vandamme y cols, propusieron en 1996 la división de *S. dysga-*

lactiae en dos subespecies: SDSE para los estreptococos del grupo C-G de origen humano y *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* (SDSD) para los aislamientos de origen animal (1). En 1998 Vieira y cols. ampliaron la clasificación utilizada hasta la fecha, y basados en técnicas de hibridación de DNA y electroforesis enzimática de multilocus, definieron a todos los grupos β -hemolíticos: C, L y los del grupo G humanos como SDSE, y solamente a los estreptococos α -hemolíticos o no-hemolíticos del grupo C como SDSD (2,3).

Estudios de secuenciación genómica de cepas de SDSE pertenecientes al grupo G de Lancefield han permitido establecer que el genoma del SDSE está estrechamente relacionado con *Streptococcus pyogenes* grupo A de Lancefield (GAS), ayudando a demostrar que guardan determinantes de virulencia en común tales como proteína M (codificada por el gen *emm*, con actividad antifagocitaria), estreptolisina O (*slo*), estreptolisina S (*sagA*), estreptoquinasa A (*ska*), hialuronidasa (*hyl*), C5a peptidasa (*scpA*), proteína de unión a fibronectina (*fbp*), proteína de unión al colágeno y proteína de unión a laminina (*lmb*), entre otras; lo que se explica principalmente por la transferencia horizontal de genes. (6,8,10).

La SDSE es parte de la microbiota normal de faringe, piel, tracto gastrointestinal y genitourinario, pudiendo causar una variedad de infecciones invasivas y no invasivas. Dentro de estas últimas, la faringitis es la presentación clásica en adultos, mientras que en niños se han reportado faringitis agudas esporádicas causando un cuadro clínico similar al producido por GAS (4,5,14).

Los sitios de colonización son la puerta de entrada más común para las infecciones invasivas por SDSE que comprenden: celulitis, artritis séptica, osteomielitis, infecciones pleuropulmonares, peritonitis, abscesos intra-abdominales y epidurales, meningitis, bacteriemia, endocarditis, septicemia puerperal, infecciones neonatales, fascitis necrotizante, miositis, sepsis con o sin foco y urosepsis. Incluye también el síndrome de shock tóxico estreptocócico (STSS) con características semejantes al causado por GAS.

Actualmente es reconocida la importancia de SDSE como patógeno que causa no sólo cuadros de faringitis sino también un amplio rango de infecciones graves e invasivas (8,12,13).

Diversos estudios muestran evidencias que más del 80% de los casos de bacteriemia por SDSE están relacionados con la presencia de diversas comorbilidades. Entre las más frecuentes podemos mencionar: diabetes, neoplasias, hepatopatía, inmunodepresión, accidente cerebrovascular y edad avanzada (4-8).

DEFINICIONES

Episodio de bacteriemia: se considera al primer aislamiento clínicamente significativo de un

hemocultivo y todos los restantes de hemocultivos adicionales dentro de las 48 horas del primero, a menos que el foco siga siendo obviamente el mismo.

Muestra de hemocultivo: se refiere a una punción venosa o arterial independientemente del número de frascos que se llenen con la misma.

Set de hemocultivos: es el número de frascos que se inoculan con una sola punción venosa o arterial. Según el Cumitech de Hemocultivos de la American Society for Microbiology (ASM), debieran tomarse 20-30 ml por punción. Como no es posible colocar más de 10 ml por botella, cada muestra tendrá 2-3 frascos, constituyendo el conjunto de los mismos un set.

Serie de hemocultivos: conjunto de frascos que se inoculan con más de una punción venosa o arterial, o sea el conjunto de sets.

Infecciones de la comunidad: pacientes que provienen de la comunidad y que no presentan factores de riesgo de infecciones asociadas a cuidados de la salud.

Infecciones nosocomiales: pacientes que desarrollan una infección luego de 48 horas de internación.

Infecciones asociadas a cuidados de la salud: incluye a pacientes que tienen colocado un dispositivo protésico, que residen en centros de cuidado de la salud distintos a un hospital (geriátricos por ejemplo), o que están siendo atendidos en su casa por servicios médicos públicos o privados o que acuden a clínicas de cuidados diarios, que fueron recientemente infectados o colonizados por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (SAMR) u otro microorganismo multiresistente, o que tuvieron internación, cirugía o diálisis en los últimos 12 meses.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es brindar información sobre las bacteriemias por SDSE en pacientes adultos asistidos en el Hospital Nacional de Clínicas (Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba) durante un periodo de 15 años, haciendo hincapié en sexo, edad, comorbilidades asociadas, lugar de adquisición, presentación clínica, foco de la infección y sensibilidad a los antimicrobianos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron las series de hemocultivos positivos por SDSE de 36 pacientes, 1 episodio por paciente, en el período comprendido entre julio de 2000 y julio de 2015. Se tomaron dos muestras de sangre por paciente que se inocularon en frascos de hemocultivos (Laboratorios Brizuela hasta Septiembre de 2011 y desde octubre de 2011 BactAlert®, BioMérieux). Luego de 18-24 horas de incubación se realizó tinción de Gram y

repique en agar sangre ovina al 5% (anticuerpos contra estreptolisina O, ASO).

La identificación bioquímica a nivel de especie se realizó según pruebas convencionales: coloración de Gram; disposición en cadenas; hemólisis; catalasa; sensibilidad a la bacitracina; test de CAMP; pirrolidonilarilamidasa (PYR); leucinoaminopeptidasa (LAP); Voges-Proskawer (VP); β -glucuronidasa; acidez de trehalosa y sorbitol (11,12).

El perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos se realizó por método de difusión por discos según normas del Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) frente a penicilina (10 UI), eritromicina (15 μ g), clindamicina (2 μ g) y vancomicina (30 μ g). Los discos de eritromicina y clindamicina se enfrentaron a una distancia de 20 mm para detectar el mecanismo de resistencia a macrólidos-lincosamidas-streptogramina.

RESULTADOS

Los aislamientos fueron identificados como SDSE basados en las pruebas bioquímicas antes mencionadas, cuyos resultados se expresan a continuación: colonias grandes β -hemolíticas, de cocos gram positivos dispuestos en cadenas; catalasa (-); bacitracina (resistente), CAMP (-), PYR (-), LAP (+), VP (-), β -glucuronidasa (+); acidez de trehalosa (+) y sorbitol (-) (11).

Los episodios (n=36) correspondieron a 21 mujeres (58%) y 15 varones (42%) con edades comprendidas entre 37 y 95 años (media = 67 a). Treinta episodios (83%) fueron de origen ambulatorio, 4 (11%) asociados al cuidado de la salud y dos (6%) hospitalizados.

El 78% de los pacientes poseían comorbilidades: diabetes mellitus 22%; neoplasia 14%, infección por VIH-SIDA 8%, cardiopatía = colagenopatía 8%, hepatopatía = EPOC 6%, más de una comorbilidad 6%, desconocido 22%.

Las presentaciones clínicas fueron: síndrome febril + infección de piel y partes blandas 81%, sepsis 14%, neumonía 2,5% y artritis séptica 2,5% (Tabla 1).

En el 45% de los pacientes se encontró foco asociado: infección de piel y partes blandas 42% y articular 3%.

La bacteriemia fue monomicrobiana en 34 casos y en 2 se presentó acompañada por *Staphylococcus aureus* en pacientes con infección de piel y partes blandas.

Los porcentajes de resistencia a los antimicrobianos fueron penicilina = vancomicina 0%; eritromicina 11,2% (4 aislamientos); clindamicina 5,6%. De estos 4 aislamientos, en 2 de ellos se observó D-test positivo (fenotipo de resistencia inducible MLSBi) y en 2 fenotipo M (probable eflujo).

Tabla 1. Características de la población estudiada y de las bacteriemias registradas.

CARACTERÍSTICA	N (%)
Población	
Nº de varones	15 (42)
Nº de mujeres	21 (58)
Edad promedio y rango (años)	67 (37 – 95)
Comorbilidades	
Diabetes mellitus	8 (22)
Neoplasia	4 (14)
Infección por HIV	3 (8)
Colagenopatía	3 (8)
Cardiopatía	3 (8)
Hepatopatía crónica	2 (6)
EPOC (1)	2 (6)
Más de una comorbilidad (2)	2 (6)
Desconocido/ausente	8 (22)
Adquisición	
Comunitaria	30 (83)
Asociadas a cuidados sanitarios	4 (11)
Nosocomial	2 (6)
Presentación Clínica	
Sínd. Febril + infección tejido blando	29 (81)
Sepsis	5 (14)
Neumonía	1 (2.5)
Artritis séptica	1 (2.5)
Foco de origen	
PPB (3)	15 (42)
Articular	1 (3)
Desconocido	20 (55)
Clasificación de la bacteriemia	
Monomicrobiana	34 (94)
Polimicrobiana (4)	2 (6)

(1) EPOC: Enfermedad obstructiva crónica

(2) Neoplasia/infección por HIV, diabetes/infección por HIV

(3) PPB: piel y partes blandas (celulitis 11, herida 2, absceso 2)

(4) Asociación con *Staphylococcus aureus*

DISCUSIÓN

Debido a que los estreptococos del grupo C-G de Lancefield (CGGS) se han considerado componentes de la microbiota de la garganta humana, piel, y tracto genitourinario, entre otras, las contribuciones de CGGS a la enfermedad estreptocócica a menudo fueron pasadas por alto. En las últimas décadas sin embargo, las infecciones reportadas han ido en considerable aumento, incluyendo las enfermedades invasivas (3,4,6,8,10). Más aún, diversos autores han demostrado que la incidencia

de los aislamientos de SDSE en la actualidad, en infecciones humanas, es similar o incluso excede a los aislamientos de *S. pyogenes* en algunos países (3,16,17).

El presente estudio sostiene que hay una relación entre la adquisición de bacteriemia por SDSE y la existencia de características propias de cada paciente como la edad, donde la mayoría de los casos se presentaron en pacientes mayores a 65 años, sexo, y antecedentes de patologías crónicas. También analiza las presentaciones clínicas más frecuentes y el foco de infección asociado.

Del análisis de los resultados observamos que la adquisición de bacteriemia por SDSE es mayor en mujeres que en hombres. Este hallazgo coincide con los presentados por Peralta y cols. y Chia-Ta Tsai y cols. (13,20), aunque son diferentes a los reportados por Rantala y cols. (14,15). La causa de esta diferencia no es del todo clara.

Nuestra media de edad (67 años) fue similar a la encontrada en Dinamarca (65 años), superior a la encontrada en EEUU (menor a 65 años) e inferior a la hallada en Japón (75 años) (8,14,15). La alta prevalencia de bacteriemias ambulatorias demuestra que es un patógeno íntimamente relacionado con la microbiota transitoria normal y que puede convertirse en una amenaza en aquellas personas que cumplan con ciertas características.

Con respecto a las manifestaciones, y teniendo en cuenta que la puerta de entrada más común de las bacteriemias es la piel, diversos autores proponen que la celulitis es la presentación clínica más frecuente, aspecto que encontramos en nuestro estudio, acompañada en todos los casos de síndrome febril (9,15,19,20), le siguen luego sepsis y artritis séptica.

Cabe aclarar que, a diferencia de otros autores (6,13, 20), ninguno de nuestros pacientes presentó síndrome de shock tóxico estreptocócico.

Si bien nuestros resultados concuerdan con Takahashi y cols, Tsai y cols y Lopardo y cols, donde las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus, neoplasia e infección por HIV (7-9, 20); otros trabajos demuestran una asociación más fuerte con enfermedad cardíaca, seguida de diabetes y neoplasias (6,14,15).

Nuestros datos reflejan un porcentaje de bacteriemias sin foco de 55%, cifra algo mayor que la descrita por otros autores cuyos valores oscilan entre 16% y 54% (15, 20).

La bacteriemia fue monomicrobiana en la mayoría de los casos, excepto en dos donde estuvo acompañada por *Staphylococcus aureus*, dato que también reflejan otros autores, donde estas asociaciones alcanzaron entre el 23% y 67% de las infecciones polimicrobianas respectivamente (21,22).

En cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana, la totalidad de los aislamientos presentaron sensibilidad a penicilina y vancomicina, lo que concuerda con resultados

obtenidos en nuestro país y el resto del mundo (9,15,16,19). Para el caso particular de macrólidos y lincosamidas, detectamos un 11,2% (4 aislamientos) de resistencia a eritromicina. Cifras similares a las reportadas en Japón 10,3% (11), Brasil 13,9% (23) y sur de India 12,2% (24), pero inferior al 28,8% reportado en un trabajo de vigilancia en EEUU (5). El porcentaje de resistencia a clindamicina fue de 5,6%, levemente superior a lo encontrado por este último autor (4,2%) (5). De nuestros 4 aislamientos, en 2 de ellos se observó D-test positivo marcando fenotipo de resistencia inducible (MLS_{bi}) y en 2 fenotipo M (probable eflujo). En presencia de alto inóculo y fase de crecimiento estacionaria del microorganismo (fascitis necrotizante), como así también SSTs o celulitis graves, la adición de clindamicina con altas dosis de penicilina ha demostrado ser efectiva (15).

Biedenbach y cols describen dos aislamientos de SDSE con altos niveles de concentración inhibitoria mínima a penicilina (0,25 ug/ml) en un estudio de estos estreptococos en Europa y Estados Unidos, lo que sugiere la importancia del monitoreo continuo entre los aislamientos de SDSE (25).

CONCLUSIÓN

Cada vez es más reconocido el rol de SDSE como un patógeno importante causante de bacteriemias en pacientes adultos mayores con enfermedades subyacentes. La proporción de esta población en particular, gracias a los avances tecnológicos en medicina está en crecimiento, por lo que es necesario tomar conciencia de la incidencia de este agente etiológico que guarda estrecha relación con GAS, y de esta manera optimizar la vigilancia tanto de los patrones de sensibilidad a los antibióticos, como así también, de las causas subyacentes que predisponen a la enfermedad.

Podemos concluir que la mayoría de los episodios ocurrió en pacientes ambulatorios de sexo femenino, con una media de edad relativamente avanzada. Más de la mitad de los pacientes presentaron comorbilidades asociadas, siendo diabetes mellitus la más frecuente, seguida por neoplasia e infección por HIV. La presentación clínica más común fue el síndrome febril acompañado de infección de piel y partes blandas, especialmente celulitis. Con sólo dos excepciones, los episodios fueron monomicrobianos y los aislamientos particularmente sensibles a los antimicrobianos ensayados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vandamme P, Pot B, Falsen E, Kersters K and Devriese A. Taxonomic study of Lancefield streptococcal groups C, G and L (*Streptococcus dysgalactiae*) and proposal of *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. nov. Int J Syst Bacteriol 46: 774-81, 1996.
2. Noa Sylvetsky, MD, David Raveh, MD, Yechiel Schlesinger, MD, Bernard Rudensky, PhD, Amos M. Yinnon,

- MD: Bacteremia Due to Beta-Hemolytic Streptococcus Group G: Increasing Incidence and Clinical Characteristics of Patients. *Am J Med* 2002; 112: 622-626. Israel, 2002
3. Vieira V, Teixeira L, Zahner V, et al. Genetic relationship among the different phenotypes of Streptococcus dysgalactiae strain. *Int J Syst Bacteriol* 48: 1231-43, 1998.
 4. Takahashi T, Ubakata K and Watanabe H. Invasive infection caused by Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis: characteristics of strains and clinical features. *J Infect Chemother* 17: 1-10, 2011.
 5. Brandt CM and Spellerberg B. Human infections due to Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis. *Clin Infect Dis* 49: 766-72, 2009.
 6. Broyles LN, Van Beneden C, Beall B Facklam R, Lynn Shewmaker P, Malpiedi P, et al. Population-based study of invasive disease due to β -hemolytic streptococci of groups other than A and B. *Clin Infect Dis* 48: 706-712, 2009.
 7. T. Takahashi, K. Sunaoshi. Clinical aspects of invasive infection with *S. dysgalactiae* ssp. *Equisimilis* in Japan: differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* infection. *Journal compilation – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2009
 8. Takahashi T, Asami R, Tanabe K, Hirono Y, Nozawa Y, Chiba n, Ubukata K. Clinical aspects of invasive infection with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in elderly patients. *J Infect Chemother* 16: 68-71, 2010.
 9. Lopardo HA, Vidal P, Sparo M, Jeric P, Centron D, Facklam R et al. Six-month multicenter study on invasive infections due to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Argentina. *J Clin Microbiol* 43: 802-7, 2005.
 10. Shimomura Y, Okumura K, Murayama SY, Yagi J, Ubukata K, Kirikae T and Miyoshi-Akiyama T. Complete genome sequencing and analysis of a Lancefield group G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strain causing streptococcal toxic shock syndrome (STTS). *BMC Genomics* 12: 17, 2011.
 11. Sunaoshi K, Murayama SY, Adachi K, Yagoshi M, Okuzumi K, Chiba N, Morozumi M and Ubukata K. Molecular emm genotyping and antibiotic susceptibility of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* isolated from invasive and non-invasive infections. *J Med Microbiol*.59: 82-88, 2010.
 12. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev* 15: 613-630, 2002.
 13. G. Peralta, M.P. Roiz, I. de Benito, J.C. Garrido, L. García-Mauriño, I. Molinos y M.B. Sánchez. Bacteriemias por estreptococos betahemolíticos de los grupos A, B, C y G en adultos. Características clínicas diferenciadoras. Ponencia presentada en el XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Ponencia 269, pág101. Valencia, España, mayo 2006.
 14. Sari Rantala, Susanna Vähäkuopus, Jaana Vuopio-Varkila, Risto Vuento, and Jaana Syrjänen: Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis Bacteremia, Finland, 1995–2004. *Emerg Infect Dis* 16: 843-46, 2010.
 15. Rantala S: Review, Streptococcus dysgalactiae subsp. Equisimilis bacteremia: an emerging infection. *Clin Microbiol Infect Dis*. March 2014.
 16. Loubinoux J, Plainvert C, Collobert G et al: Adult invasive and noninvasive infections due to Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis in France from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol* 51: 2724-2727, 2013.
 17. Laura N. Broyles, Chris Van Beneden, Bernard Beall, Richard Facklam, P. Lynn Shewmaker, Paul Malpiedi, Pamala Daily, Arthur Reingold and Monica M. Farley: Population-Based Study of Invasive Disease Due to β -Hemolytic Streptococci of Groups Other than A and B. USA, *Clinical Infectious Diseases of America*; 48:706–12, 2009.
 18. PV Bramhachari, SY Kaul, DJ McMillan, MS Shaila, MG Karmarkar: Disease burden due to Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis (group G and C streptococcus) is higher than that due to Streptococcus pyogenes among Mumbai school children. Australia. *Journal of medical microbiology* 59, 220-223, 2010.
 19. Liao CH, Liu LC, Huang YT, Teng LJ, Hsueh PR (2008): Bacteremia caused by group G Streptococci, Taiwan. *Emerg Infect Dis*; 14(5):837-40, May 2008.
 20. Tsai CT, Chi CY, Ho CM et al: Correlation of virulence genes to clinical manifestations and outcome in patients with Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. Pii: S1684-1182(13)00164-3, August 2013.
 21. Wong SS, Lin YS, Mathew L, Rajagopal L and Sepkowitz. Increase in Group G Streptococcal Infections in a Community Hospital, New York, USA *Emerg Infect Dis* 15: 991-992, 2009.
 22. Siljander T, Karppele M, Vahakuopus S, Syrjanen J, Toropainen M, Kere J, Vuento R, Jussila T, and Vuopio-Varkila J, Acute Bacterial, Nonnecrotizing Cellulitis in Finland: Microbiological Findings. *CID* 46: 855-61, 2008.
 23. Silva LG, Genteluci GL, Correa de Matos M, Glatthard T, Carvalho BT: Group C Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis in south-east Brazil: genetic diversity, resistance profile and the first report of human and equine isolates belonging to the same multilocus sequence typing lineage. *Journal of Medical Microbiology* 14-00215R1. Brazil, March 2015.
 24. Prabu D, Menon T: Genotyping of erythromycin resistant group C and G streptococci isolated in Chennai, south India. *Indian J Med Res* 137, 164-168, 2013.
 25. Biedenbach DJ, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN: Characterization of fluoroquinolone-resistant beta-hemolytic Streptococcus spp. isolated in North America and Europe including the first report of fluoroquinolone-resistant Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 55, 119-127, 2006.

Hipertransaminasemia en enfermedad celíaca: análisis de la prevalencia en un hospital público de la ciudad de Córdoba

Virginia Miretti (1), Pablo César Bertaina (1), Diego Diego (1)

(1) *Nuevo Hospital San Roque, Córdoba, Argentina*

RESUMEN

La enfermedad celíaca (EC) afecta fundamentalmente al intestino, aunque puede afectar a cualquier sistema. Los que la padecen tienen riesgo aumentado de desarrollar alteraciones hepáticas y de presentar hipertransaminemia. El objetivo de este trabajo es estudiar con una muestra poblacional, la prevalencia de hipertransaminasemia al momento del diagnóstico de la enfermedad celíaca en nuestro medio. Como objetivo secundario se plantea el análisis comparativo con la prevalencia internacional de hipertransaminasemia en la población general.

Se trata de un estudio de corte transversal descriptivo realizado en el Nuevo Hospital San Roque de la ciudad de Córdoba en el periodo enero de 2010 a marzo de 2014 inclusive.

Se analizaron 49 personas que cumplieron con los criterios para diagnóstico de EC. Un 32,65% presentó hipertransaminasemia y este valor se encuentra en concordancia con múltiples estudios prospectivos randomizados (valor promedio entre 13 a 47%). Se comparó este resultado con la prevalencia de hipertransaminasemia en la población general, utilizando un valor de referencia del 12%, y se comprobó una diferencia significativa ($p < 0,001$).

Como conclusión, para garantizar un diagnóstico precoz de EC y disminución de sus complicaciones, y de acuerdo con la evidencia actual, todo indicaría que el screening con los anticuerpos específicos en pacientes con hipertransaminasemia de causa desconocida debería al menos considerarse.

Palabras clave: enfermedad celíaca, hipertransaminasemia, screening

Correspondencia:

Virginia Miretti
Av. Naciones Unidas 346
X5016KEH
Córdoba
Te: +54 0351 157507445
Correo electrónico: virginiamiretti85@gmail.com

ABSTRACT

Celiac disease (CD) mainly affects the intestines, but can affect any system. Sufferers are at increased risk of developing liver impairment and presenting with hypertransaminasemia. The aim of this work is to study the prevalence of hypertransaminasemia at the moment of diagnosis of celiac disease in a population sample in this region. This data was compared to the prevalence of hypertransaminasemia in the general population as a secondary objective.

It is a descriptive cross-sectional study conducted at the Hospital San Roque Nuevo in the city of Córdoba between the period January 2010 to March 2014 inclusive.

49 people who met the criteria for diagnosis of CD were analyzed. 32.65% had hypertransaminasemia and this value is consistent with multiple randomized prospective studies (mean value between 13-47%). This result was compared to the prevalence of hypertransaminasemia in the general population using a reference value of 12% and a significant difference ($p < 0.001$) was found.

In conclusion, according to current evidence, screening of CD using specific antibodies in patients with hypertransaminasemia of unknown cause should at least be considered to warrant early diagnosis and decrease its complications.

Key words: celiac disease, hypertransaminasemia, screening

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una patología crónica mediada inmunológicamente en personas genéticamente predisuestas, que afecta predominantemente al intestino y se caracteriza por intolerancia al gluten alimentario debida a una sensibilización de las células T. Afecta al 1% de la población general (1) y existe un amplio espectro de expresión clínica, desde una forma asintomática hasta un cuadro severo de malabsorción asociado a los déficits que éste produce (1-3).

Más recientemente, ha sido reconocida como un trastorno multisistémico que puede afectar órganos extraintestinales. La asociación entre EC y afectación hepática que cursa con hipertransaminasemia ha sido ampliamente estudiada y reconocida en los últimos años.

Existe un porcentaje no despreciable de población general que presenta hipertransaminasemia de causa desconocida, sin embargo los datos en enfermos celíacos revelan un valor significativamente mayor. Un estudio estadounidense basado en el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) que relevó información de 15676 personas entre 1988-1994, encontró hipertransaminasemia en hasta un 7,9 % de la población general estudiada. Descartando las causas conocidas, el porcentaje constituiría el 5,4% (4). Otro estudio similar en España con 1.136 pacientes informó un 15,24% de hipertransaminasemia en la población general en la atención primaria (5). En el sur de Italia, el análisis de 1645 personas obtuvo una prevalencia de 12,7% y sólo el 3,42% correspondió a causa no conocida (6).

Los pacientes con EC tienen un riesgo aumentado de desarrollar dos formas clínicas diferentes: alteración hepática de origen criptogénico y de origen autoinmune (1,7). Sin embargo, hasta el momento se desconoce si estas dos formas de enfermedad hepática son entidades diferentes o si en realidad son extremos del espectro de la misma enfermedad, la expresión de una predisposición genética diferente y/o de la duración de exposición al gluten (1,8).

La hipertransaminasemia en EC puede asociarse a una histología hepática normal, o a cambios inespecíficos de hepatitis (8,9). La patogénesis del daño hepático en EC sigue siendo indefinida. Una predisposición genética se ha sugerido ya que el 95% de los pacientes con EC son HLA-DQ2 positivos y el HLA-DR3 es el principal HLA de riesgo para hepatitis autoinmune (HAI). Además, varios mecanismos han sido planteados como hipótesis: malabsorción y larga data de desnutrición, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, permeabilidad intestinal aumentada e inflamación intestinal crónica (1,9,10).

Todas estas condiciones pueden favorecer la absorción de antígenos y citoquinas en el intestino a través de la circulación portal y representar el gatillo para la promoción de la respuesta inmunológica del hígado. Sin embargo, la severidad de los cambios intestinales no parece correlacionarse con los niveles de transaminasas.

Más recientemente se ha sugerido que la transglutaminasa tisular (TGt), el antígeno diana reconocida por el anticuerpo antiendomiso (EMA), puede desempeñar un papel en la disfunción hepática (1,9,10). Esto es apoyado por el hallazgo de una inmunoglobulina extracelular A, IgA-TGt, en muestras de biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis celíaca.

Se ha documentado que una dieta libre de gluten (DLG) normaliza la hipertransaminasemia y las alteraciones histológicas en la mayoría de los pacientes

con trastorno hepático criptogénico, normalmente en menos de un año de buena adherencia a la dieta (8,9) En cambio, se aconseja el tratamiento estándar inmunosupresor en HAI sumado a otros tratamientos en cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP) (1,7,8).

A pesar de la asociación reconocida entre la enfermedad celíaca y los trastornos hepáticos, la detección de la enfermedad celíaca en pacientes con bioquímica hepática alterada no se realiza rutinariamente.

El objetivo de este trabajo es estudiar la prevalencia de hipertransaminasemia al momento del diagnóstico de la enfermedad celíaca en nuestro medio con una muestra poblacional y compararla con la prevalencia internacional. Como objetivo secundario se plantea el análisis comparativo en referencia a la prevalencia de la hipertransaminasemia en la población general.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de corte transversal, descriptivo. La población analizada fue personas mayores de 14 años a las que se les realizó una endoscopia digestiva alta con toma de biopsia en el Nuevo Hospital San Roque de la ciudad de Córdoba, un centro de tercer nivel, en el periodo de enero de 2010 a marzo de 2014 inclusive; y cuyo diagnóstico fue atrofia vellositaria (de cualquier grado).

A partir de esta lista de pacientes se obtuvieron sus historias clínicas (HC) para el análisis de los datos requeridos, definidos en los criterios de inclusión: biopsia intestinal compatible con enfermedad celíaca; anticuerpos para enfermedad celíaca positivos: debiendo ser positivos el anticuerpo antiendomiso y/o anti-transglutaminasa para poder ser considerados positivos; o respuesta positiva de los síntomas secundarios a EC con la dieta libre de gluten (constatado en la HC por el médico de cabecera), al menos un laboratorio con GOT y GPT previos al inicio de la dieta libre de gluten.

Se definieron algunos conceptos. El diagnóstico de enfermedad celíaca requirió de biopsia de la segunda porción de duodeno sugestiva de EC sumado a anticuerpos para EC positivos o biopsia sugestiva de EC, sumado a una respuesta sintomática positiva con la DLG constatada en la HC en un control posterior por el profesional a cargo (4). La biopsia sugestiva de EC consideró la presencia de atrofia vellositaria, mucosa intestinal tipo III (destruccion) en la clasificación de Marsh. Los anticuerpos para enfermedad celíaca se informaron positivos cuando superaban estos niveles: IgA anti-endomiso: positivo (dilución >1/5), IgA anti-transglutaminasa: >8 U/ml, IgG anti-gliadina deaminada: >20 U/ml, IgA anti-gliadina deaminada: >20 U/ml, IgA secretora total: >53 mg/dl, IgA sérica total: >305 mg/dl, teniendo en consideración que para el diagnóstico debe ser positivo al menos alguno de los dos

primeros (4). Para considerar positiva la respuesta de los síntomas a la DLG se tuvieron en cuenta principalmente los síntomas digestivos, de fácil identificación por el paciente, su propia manifestación de mejoría; y la anemia por su accesibilidad y rápida recuperación con la dieta. Síntomas digestivos considerados: diarrea crónica, distensión abdominal, meteorismo, dolor abdominal alto, dolor en hipogastrio, dispepsia, constipación, pérdida de peso (2).

La hipertransaminasemia se consideró en todos aquellos pacientes que tuvieran al menos un control de laboratorio con estos valores: GOT >50 U/l y/o GPT >50 U/l, de acuerdo a los valores de referencia del laboratorio donde se realizaron.

Los criterios de exclusión de este estudio son: enfermedad biliar activa (cólico biliar, colecistitis activa, síndrome coledociano); enfermedad infecciosa sistémica activa; enfermedad infecciosa hepática (bacteriana, viral, parasitaria, fúngica); enfermedad neoplásica hepática primaria o secundaria diagnosticada; enfermedad hepática alcohólica diagnosticada o consumo de riesgo manifestado por el propio paciente (>280 gramos/semana en el hombre y >170 gramos/semana en la mujer).

Se compararon los resultados obtenidos con la prevalencia de hipertransaminasemia en la población general. Para ello se usó como referencia un promedio de los valores obtenidos en los principales estudios internacionales mencionados de 12%. No se excluyeron las causas conocidas.

En el análisis estadístico se utilizó el cálculo del valor de probabilidad a través del chi-cuadrado utilizando el programa SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago IL).

RESULTADOS

Se obtuvieron 190 resultados de biopsias con diagnóstico de atrofia vellositaria en el servicio de anatomía patológica (Fig. 1).

Del total se obtuvieron 114 HC para analizar, ya que del resto 69 pacientes no poseen HC en el hospital (sólo concurren para la realización de la endoscopia) y 7 pacientes no contaban con datos suficientes. De las 114 historias clínicas, 65 fueron excluidas por no cumplir los criterios de inclusión, o por presentar algún criterio de exclusión.

Finalmente, se obtuvo una población de 49 pacientes con diagnóstico de enfermedad celíaca y al menos un hepatograma, que presentó un franco predominio del sexo femenino (37 mujeres, 75,5%). El promedio de edad fue de 43 años con un rango entre 19 y 67 años.

Para el diagnóstico, 23 pacientes (47%) cumplieron con los criterios de biopsia sugestiva y respuesta positiva a la dieta libre de gluten (ya sea porque el resultado de los anticuerpos fuera negativo o porque no se pudo disponer de dicha información); 23 pacientes (47%) presentaron biopsia sugestiva y anticuerpos específicos para enfermedad celíaca positivos; y en sólo

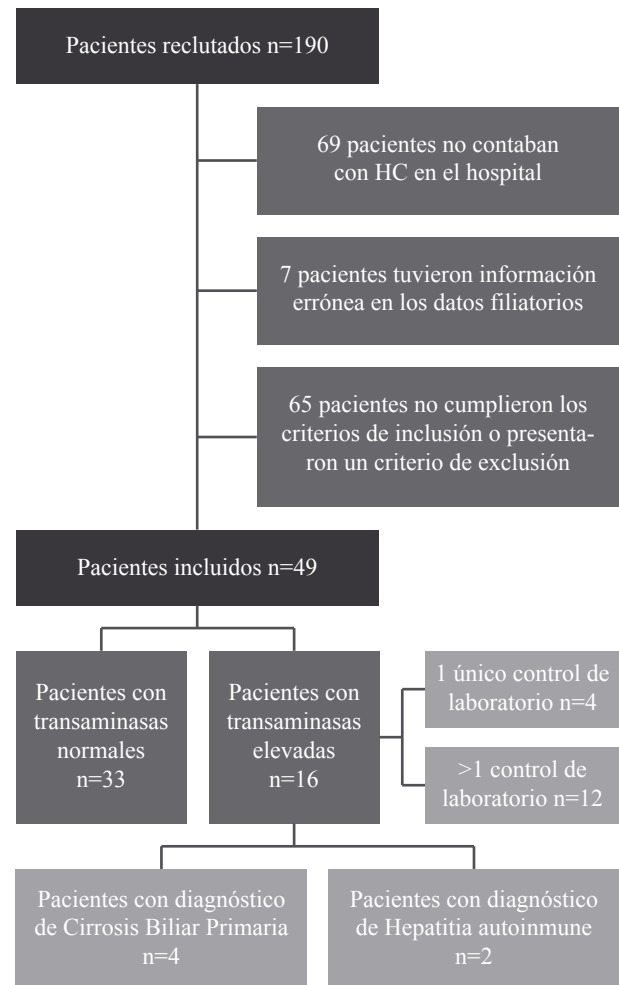


Figura 1. Esquema de los resultados

3 pacientes (6%) se comprobaron la biopsia sugestiva, la respuesta sintomática a la dieta y los anticuerpos positivos.

De nuestra población de 49 pacientes, 33 (67,34%) contaron con análisis de laboratorio de nuestro hospital en los que los valores de transaminasas (GOT y GPT) se mantuvieron dentro de los valores de la normalidad, y 16 (32,65%) presentaron al menos un registro de transaminasas elevadas.

Entre estos 16 pacientes, a 4 de ellos (8,16% del total de 49) se les diagnosticó cirrosis biliar primaria, y a 2 de ellos (4,08%) hepatitis autoinmune, con clínica y analítica sugestiva, biopsia hepática y anticuerpos específicos para cada una de estas entidades. Los restantes 10 pacientes con hipertransaminasemia representaron el 20,40% de nuestra población con EC.

Se comparó el porcentaje del 32,65% de pacientes con EC e hipertransaminasemia de nuestra muestra con la prevalencia de hipertransaminasemia en la población general, utilizando el valor de referencia del 12%. Se comprobó una diferencia significativa ($p < 0,001$) entre los pacientes con hipertransaminasemia y enfermedad celíaca con respecto a este valor de referencia, lo

cual corrobora la hipótesis de esta investigación.

El importante número de pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria podría no reflejar la población estudiada por tratarse éste de un centro de derivación de pacientes con hepatopatías. Se realizó el análisis estadístico excluyendo a estos pacientes (12,24%) y teniendo en cuenta al restante 20,4% y nuevamente la diferencia fue significativa con una $p < 0,02$.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados de este trabajo respecto a la hipertransaminasemia en EC (32,65%) y en concordancia con múltiples estudios prospectivos randomizados (entre 13 a 47%), es razonable ponderar la investigación diagnóstica de enfermedad celíaca en pacientes que presentan hipertransaminasemia.

En un estudio realizado en Suecia con 13818 pacientes a los que se les diagnosticó enfermedad celíaca durante su internación, los resultados revelaron un aumento significativo del riesgo para hepatitis aguda, hepatitis crónica, hígado graso (11,12), fibrosis/cirrosis hepática, insuficiencia hepática, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante, respecto a una población control sin enfermedad celíaca de 66584 pacientes internados en el mismo centro. De acuerdo a un meta-análisis realizado en 2011 la forma más común en los pacientes con enfermedad celíaca es la alteración hepática criptogénica, con una frecuencia en adultos del 27% (13% a 47%) (1). En cambio, los trastornos autoinmunes del hígado incluyendo cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmune, tienen una frecuencia mucho más baja: HAI del 1,1 %, CBP del 0,005% y CEP del 0,04 %.

En un estudio reciente ($n=313$) (13) la hipertransaminasemia no fue significativamente mayor en los celíacos sin tratamiento respecto a la población general. Sin embargo se pudo comprobar que la misma fue más prevalente en los pacientes con EC con síntomas moderados a severos que en los que tenían síntomas leves o estaban asintomáticos. Otro hallazgo hace referencia a una significativa mayor población celíaca con valores de transaminasas dentro del rango "normal-alto", que disminuye a valores más bajos con la DLG.

Se plantea una técnica no invasiva para descartar EC en pacientes con hipertransaminasemia a través del análisis de los anticuerpos específicos y posteriormente confirmación con biopsia. Los profesionales deben ser conscientes de la posibilidad de anticuerpos falsamente positivos en los pacientes con enfermedad hepática crónica, asimismo de falsos negativos, y deben considerar la biopsia de la segunda porción del duodeno en casos con datos sugestivos de EC.

Todavía faltan estudios que confirmen el costo-efectividad de esta actuación diagnóstica. Las ventajas

de esta estrategia se respaldan en el hecho de que la enfermedad sería presuntamente diagnosticada en un estadio temprano y podría evitarse la progresión de la enfermedad hepática. Asimismo se podrían evitar las múltiples complicaciones que la enfermedad celíaca puede traer aparejadas como la enfermedad maligna, la infertilidad, la anemia, la osteoporosis y el resultado de los múltiples déficits alimenticios.

Entre las limitaciones del presente trabajo, inicialmente debe resaltarse que se trata de un estudio retrospectivo y por ende no es posible un mejor seguimiento y análisis de datos. La dificultad para contar con las HC y la falta de registro de datos relevantes para este estudio constituyó el principal limitante para llevarlo a cabo. El centro del cual se obtuvieron los datos de los pacientes es de tercer nivel y podría no ser representativa de la población general.

Se analiza la prevalencia de hipertransaminasemia en pacientes con diagnóstico de enfermedad celíaca y no se analiza la prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con hipertransaminasemia como hallazgo, lo cual constituiría un argumento más sólido para el screening de EC en el estudio de los pacientes con hipertransaminasemia (14,15). En algunos pacientes se obtuvo un solo control de GOT y GPT y su valor normal o elevado podría no ser representativo (16).

Otro limitante lo constituye la subjetividad de los datos brindados por el paciente respecto al consumo de alcohol y la serología viral para VHB y C negativa, ya que en un porcentaje de ellos no constaba el resultado del laboratorio efector en la HC. De todos modos, en los estudios mencionados previamente de prevalencia de hipertransaminasemia en la población general (4-6) el consumo de alcohol y la serología positiva para VHB y/o C no fueron criterios de exclusión, asimismo el porcentaje de elevación de las transaminasas obtenido en este estudio continúa siendo significativamente superior a los obtenidos en éstos, incluso excluyendo los casos de CBP y HAI.

Desde la perspectiva de un diagnóstico precoz de EC, disminución de sus complicaciones y de la progresión de la enfermedad hepática y de acuerdo con la evidencia actual, todo indicaría que el screening con anticuerpos específicos en pacientes con hipertransaminasemia de causa desconocida debería ser considerado.

Conflicto de intereses: ninguno para declarar

BIBLIOGRAFÍA

1. Sainsbury A., Sanders D, Ford A. Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34:33-40.
2. Ehsani-Ardakani MJ, Rostami Nejad M, Villanacci V. Gastrointestinal and non-gastrointestinal presentation in patients with celiac disease. *Arch Iran Med.* 2013; 16:78-82.

3. Fernández A, González L, De la Fuente J. Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010; 102: 466-471.
4. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:960-7.
5. Díez-Vallejo J, Comas-Fuentes A. Hipertransaminasemia asintomática en Atención Primaria. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011; 103:530-535.
6. Pendino GM, Mariano A, Surace P. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41: 1151-59.
7. Mirzaaghaa F, Hagh Azali S, Islami F, Zamani F, Khalilipour E, Khatibiana M, et al. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional liver study and a systematic review. *Digestive and Liver Disease.* 2010; 42:620-623.
8. Volta U. Liver dysfunction in celiac disease. *Minerva Med.* 2008; 99:619-29.
9. Rubio-Tapia A, Murray J. The liver in celiac disease. *Hepatology.* 2007; 46): 1650-8.
10. Peláez-Luna M, Schmulson M, Robles-Díaz G. Intestinal involvement is not sufficient to explain hypertransaminasemia in celiac disease?. *Med Hypotheses.* 2005; 65:937-41.
11. Ludvigsson, J.F.; Elfstrom, P.; Broome, U. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:63-69.
12. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2004; 36:333-6
13. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106:1689-96.
14. Bardella M, Vecchi M, Conte D. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29:654-657.
15. Lesmes Moltó L, Albañil Ballesteros M. Aumento Aislado de transaminasas: Aproximación diagnóstica. *Form Act Pediatr Atenc Prim.* 2013; 6:35-42.
16. Cuadrado A, Crespo J. Hypertransaminasemia in patients with negative viral markers. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004; 96: 484-500.

Síndrome del dedo azul

Alejandro Daniel Godoy (1), Aldo Hugo Tabares (2)

(1) Servicio de Clínica Médica, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina.

(2) Servicio de Medicina Vascular y Trombosis, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina.

RESUMEN

El síndrome del dedo azul se caracteriza por el inicio súbito de una o más áreas azules o purpúricas en los dedos del pie. Es la manifestación cutánea de un gran número de enfermedades que producen un compromiso isquémico agudo o subagudo en uno o más dedos. La disminución del flujo arterial puede producirse por diferentes mecanismos patogénicos incluyendo la trombosis, la embolia, la vasoconstricción severa o la afección inflamatoria o no inflamatoria de la pared vascular. La importancia de reconocer este síndrome y sus diferentes etiologías radica en que una rápida decisión terapéutica puede salvar la extremidad o incluso la vida del paciente.

Palabras clave: síndrome del dedo azul, isquemia digital, ateroembolismo, acrocianosis

ABSTRACT

The blue toe syndrome is characterized by the sudden development of one or more discrete blue or purple areas of the foot or toes. It is a cutaneous manifestation of many diseases associated with acute or subacute ischemic compromise in one or more fingers or toes. The reduction in blood flow is caused by a variety of pathogenic mechanisms including thrombosis, embolism, severe vasoconstriction, and inflammatory or non-inflammatory lesions of the vascular wall.

Knowledge of this syndrome and its different etiologies is significant because a prompt therapeutic decision can be life saving.

Key words: blue toe syndrome, digital ischemia, atheroembolism, acrocyanosis

Correspondencia:

Alejandro D. Godoy
República Dominicana 256 X5004BNF Córdoba,
Argentina
Te: +54 0351 153566362
Correo electrónico: ale_nano@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome del dedo azul se caracteriza por el inicio súbito de una o más áreas azules o purpúricas en los dedos del pie, en general dolorosas y sensibles a la palpación. Con posterioridad, se pueden desarrollar ulceraciones y necrosis tisular hasta gangrena. El dolor generalmente es severo y suele comenzar luego de varios días.

La coloración cianótica, a su vez, puede persistir durante semanas. Las lesiones pueden ser unilaterales o bilaterales; cuando son bilaterales su distribución es asimétrica.

El término síndrome del dedo azul fue introducido por Karmody en 1976 para describir cianosis isquémica digital aguda secundaria a microembolismo de fuentes ateromatosas proximales (1). Sin embargo, estos desórdenes comparten en su fisiopatología la oclusión de las arteriolas digitales y enlentecimiento del flujo, produciendo una imagen similar en muchos casos. (2)

Las condiciones que generalmente producen enlentecimiento del flujo sanguíneo o causan daño vascular son menor perfusión arterial en el miembro, deterioro del retorno venoso o anomalías en la microcirculación (3).

Cualquiera que sea el mecanismo inicial, una vez que la isquemia se vuelve pronunciada, la ulceración, infección y pérdida de tejido o gangrena pueden desarrollarse y requerir la amputación.

Esta revisión discute la fisiopatología, diagnósticos diferenciales y la evaluación clínica del paciente con síndrome del dedo azul (Tabla 1).

MECANISMOS

Ateroembolismo: Material proveniente de placas ateroscleróticas de la aorta y de las arterias en los miembros inferiores pueden ocluir los pequeños vasos del pie y generar síndrome del dedo azul.

Dependiendo del sitio de origen, el émbolo puede afectar otras áreas incluyendo ojos, sistema nervioso central, riñón, músculo y órganos del tracto gastrointestinal.

Factores predisponentes, incidencia y patogénesis: Las placas ateroscleróticas pueden presentar un centro necrótico consistente en detritos celulares y lípidos, incluidos cristales de colesterol, cubiertos de una capa fibrosa compuesta de células endoteliales, células musculares lisas y tejido conectivo. La hemorragia espontánea dentro de dicha placa o las fuerzas de stress de la sangre circulante pueden romper esta capa protectora y causar embolización del material contenido en la misma hacia la circulación distal.

Sin embargo esto ocurre de forma más común secundario a complicaciones iatrogénicas, especialmente aquellas causadas por daño mecánico a las paredes de los vasos sanguíneos en cirugías vasculares o procedimientos percutáneos invasivos, tales como angiografías o angioplastias de aorta y miembros inferiores.

La incidencia estimada de síndrome del dedo azul posterior a procedimientos vasculares se estima entre el 0,15% al 25% o 30% en las series reportadas. Los estudios clínicos probablemente subestiman la incidencia porque en una minoría de los casos se reconoce esta patología (4).

Otro factor predisponente es la terapia anticoagulante o la terapia fibrinolítica, las cuales pueden debilitar el trombo que recubre placas ulceradas de colesterol, favoreciendo la embolización distal del mismo (5).

En autopsias se ha documentado que la incidencia de ateroembolismo espontáneo alcanza valores desde el 0,3% al 3,5%. Cuando la aterosclerosis es avanzada la prevalencia va desde el 4,3% al 31% (6) (Tabla 2 y 3).

Características clínicas: Uno de los primeros signos clínicos es la cianosis digital en parches con áreas de piel respetada en un patrón moteado, que puede ser el único hallazgo clínico sugestivo de embolización aterosclerótica; los mismos pueden aparecer luego de varios días del evento inicial (7).

En forma habitual el síndrome del dedo azul puede afectar a un solo dígito, en especial el dedo mayor del pie, pero usualmente compromete a varios dígitos, la planta del pie y el talón. Dependiendo del origen de la ateroembolia, las lesiones pueden ser bilaterales si la fuente embolígena es proximal a la bifurcación de la aorta abdominal.

Los pulsos periféricos se encuentran de manera característica preservados, pero si los pequeños vasos se ocluyen se producen infartos digitales, ulceración o gangrena de los dígitos.

Otro hallazgo común es livedo reticularis que consiste en máculas rojizas, azuladas o violáceas conectadas en anillos en un patrón de red. Esta decoloración ocurre cuando el plexo venoso se vuelve visible por el incremento de sangre venosa desaturada o debido a venodilatación. Se presenta en ateroembolismo cuando los cristales de colesterol ocluyen las pequeñas arterias, disminuyendo el flujo vascular en el plexo venoso y causando estancamiento de la sangre y desoxigenación.

Tabla 1. Causas del Síndrome del dedo azul

Causas del síndrome del dedo azul

Embolismo

Ateroembolismo
Tumor cardíaco o aórtico
Mixoma
Angiosarcoma intimal aórtico
Vegetaciones cardíacas
Endocarditis infecciosa

Trombosis

Síndrome Antifosfolípídico
Malignidad
Púrpura trombocitopénica trombótica
Coagulación intravascular diseminada
Necrosis cutánea por warfarina

Desórdenes vasoconstrictores

Perniosis
Acrocianosis
Lupus perniosis
Medicación inductora de vasoconstricción

Vasculitis

Vasculopatía calcificante

Deterioro del retorno venoso

Trombosis venosa extensa
Flegmasia cerúlea dolens y gangrena venosa

Circulación anormal de la sangre

Síndromes de hiperviscosidad
Criofibrinogenemia
Crioglobulinemia
Aglutininas Frías

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a ateroembolismo

Factores de riesgo asociados a ateroembolismo

Aterosclerosis
Placa de ateroma móvil
Aterosclerosis difusa
Aneurisma aórtico abdominal
Placa aterosclerótica mayor de 4 mm
Edad mayor de 60 años
Hipertensión
Hiperlipidemia
Tabaquismo
Diabetes

Tabla 3. Factores precipitantes de ateroembolismo

Factores precipitantes de ateroembolismo

Espontáneo
Procedimientos endovasculares
Cirugía vascular
Cirugía Cardíaca
Anticoagulación
Terapia trombolítica
Trauma

El livedo reticularis desaparece con presión o al elevar el área afectada, lo cual explica por qué es visible sólo cuando el paciente se encuentra en decúbito dorsal o con las extremidades dependientes (8).

En la ateroembolización, el livedo reticularis es usualmente bilateral, extenso y más comúnmente visible en las piernas y pies, pero puede aparecer en las nalgas, tronco, dependiendo del sitio de embolización de los cristales de colesterol.

Otros hallazgos cutáneos adicionales incluyen púrpura, cianosis, gangrena o ulceraciones en áreas como la pierna, el escroto y el pene (9).

La reacción inflamatoria puede causar nódulos, que son típicamente firmes, eritematosos y localizados en las extremidades inferiores. Se han descrito hemorragias en astilla en los lechos ungueales y afección renal.

La afección renal se ha reportado en un 50% de los casos de ateroembolismo (6). Generalmente, la afección renal en casos de embolismo por procedimientos invasivos, comienza entre la primera y la sexta semana posterior al procedimiento, lo que sugiere embolización continua o repetidos episodios de la misma. La oliguria es una forma poco común de presentación y se muestra de forma típica en pacientes con fallo renal crónico previo, con deterioro progresivo de su función renal. La gran mayoría de los pacientes con compromiso renal tienen hipertensión severa (6). El sedimento de orina puede mostrar hematuria, cilindros usualmente hialinos o granulares y piuria sin bacteriuria. Se puede observar proteinuria leve a moderada y eosinofilia. Cerca del 35% de los pacientes requieren diálisis (3).

Aproximadamente entre el 15% y el 20% de pacientes con ateroembolismo sistémico tienen compromiso de uno o más órganos digestivos. Los síntomas más comunes son dolor abdominal, diarrea y pérdida de sangre por el tracto gastrointestinal. El mecanismo de la diarrea es poco claro pero probablemente resulte de la inflamación de la mucosa, la mala absorción y el efecto purgativo de la sangre en el intestino. Ocasionalmente puede ocurrir la perforación o el infarto intestinal (10).

La pancreatitis es una complicación frecuente en un 44% de los casos (6). La mayoría de los pacientes pueden encontrarse asintomáticos, pero algunos desarrollan enfermedad clínica que ocasionalmente puede llegar a ser fatal. El compromiso hepático es frecuente con elevación de enzimas, pero muy raramente los pacientes tienen síntomas (11).

El ateroembolismo de la aorta proximal puede comprometer los ojos y el cerebro. A veces es visible en un fondo de ojo en las bifurcaciones de las arteriolas de la retina como una lesión intravascular brillante amarillo-naranja, denominadas placas de Hollenhorst. Este hallazgo generalmente proviene de las arterias carótidas, pero cuando es bilateral, múltiple y en especial si se encuentra asociado a embolismo de colesterol en otros sitios, sugiere el diagnóstico de ateroembolismo

sistémico. Dependiendo de la localización vascular retiniana pueden no producir síntomas o presentarse como pérdida de la visión súbita uni o bilateral.

La embolización cerebral puede causar accidentes isquémicos, estados confusionales, convulsiones o deterioro gradual del sensorio (6). Las características clínicas generalmente son suficientes para hacer un diagnóstico, pero la evidencia definitiva depende del examen histológico de una muestra de un órgano afectado. Las biopsias pueden ser obtenidas de la piel, el riñón o el músculo. Las biopsias de piel de una variedad de lesiones desde livedo reticularis, púrpura y áreas cianóticas son positivas en alrededor del 90% de los casos.

La ateroembolia inicia un proceso trombótico alterando la pared vascular que da lugar a una reacción del tipo cuerpo extraño con células gigantes o inflamación que puede confundirse con vasculitis con la presencia de neutrófilos, eosinófilos y células mononucleares. En el interior de los vasos ocluidos pueden observarse los cristales de colesterol como una hendidura (cholesterol clefts) debido a la remoción de los mismos por las técnicas de preparación histológica. Los vasos ocluidos pueden recanalizarse pero los cristales de colesterol tienden a permanecer en las células fagocíticas (3) (Figura 1).

Embolismo de tumores cardiovasculares: La neoplasia primaria cardíaca más frecuente es el mixoma que crece en las cámaras cardíacas izquierdas en un 80% de los casos; desde esta localización, fragmentos del tumor pueden embolizar hacia la circulación sistémica incluyendo las arterias de los miembros inferiores. Su presencia es más frecuente en mujeres que en hombres y son descubiertos entre la tercera a la sexta década de vida.

Los pacientes sintomáticos pueden presentar la tríada clásica: hallazgos obstructivos cardíacos, embolismo



Figura 1. Manifestaciones dermatológicas de ateroembolismo

y síntomas constitucionales. Los síntomas constitucionales incluyen fatiga, fiebre, pérdida de peso y artromialgias.

El mixoma tiene una superficie de músculo con proyecciones gelatinosas que pueden fragmentarse y embolizar lo que ocurre en un 30 a 40% (12).

Angiosarcoma de la aorta: El angiosarcoma intimal de la aorta es un raro tumor maligno del endotelio que crece hacia la luz de la aorta, puede afectar el arco aórtico, la aorta abdominal suprarrenal y más frecuentemente el segmento infrarrenal de la misma.

La manifestación más frecuente es el embolismo hacia vasos periféricos o mesentéricos (13).

EMBOLISMO DE VEGETACIONES CARDÍACAS

Endocarditis infecciosa: La endocarditis infecciosa en cualquier etapa puede producir lesiones en piel incluyendo máculas, pápulas o nódulos eritematosos y purpúricos. Estos comúnmente aparecen en las manos, pies y yema de los dedos (14).

La endocarditis trombotica no bacteriana consiste en agregados fibrino-plaquetarios sobre las valvas cardíacas (15). El término es equívoco ya que la inflamación se encuentra ausente. Se presenta generalmente en pacientes con procesos neoplásicos malignos. La asociación más frecuente es el adenocarcinoma de pulmón, páncreas, y procesos hematológicos como linfomas (16). Otros desórdenes asociados comprenden enfermedades agudas o crónicas debilitantes, por lo que se llama endocarditis marántica. Cuando esta misma se asocia a lupus eritematoso sistémico (LES), las lesiones valvulares son llamadas endocarditis de Libman-Sacks pero no difieren histológicamente de otros tipos de endocarditis.

Raramente éstas afectan la estructura o la función valvular (17), y por su tamaño generalmente embolizan pequeñas arterias, más comúnmente el bazo, riñón y las extremidades donde no producen síntomas ni signos. Estos pueden ser percibidos si se produce embolización en el sistema nervioso central, presentando manifestaciones tales como afasia o hemiparesia (17).

TROMBOSIS

ESTADOS HIPERCOAGULABLES

Síndrome antifosfolípídico: El síndrome antifosfolípídico es un desorden autoinmune donde el diagnóstico requiere hallazgos clínicos y de laboratorio. Dentro de los hallazgos clínicos encontramos:

- Trombosis vascular

Uno o más episodios de trombosis arterial venosa, o de pequeños vasos en cualquier tejido o órgano.

- Enfermedad gestacional

Una o más muertes fetales, en el cual el mismo es normal y se encuentra más allá de la semana diez de gestación, documentada por ultrasonido o examinación directa del mismo.

Uno o más nacimientos fetales de morfología normal antes de la semana 34 de gestación debido a eclampsia o preclampsia severa o reconocimiento de insuficiencia placentaria.

Criterios de laboratorio

- Anticoagulante lúpico positivo presente en plasma en dos o más ocasiones durante 12 semanas.
- Anticardiolipinas IGG o IgM en plasma
- Anti B2 glicoproteína IgG o IgM en plasma, presente en dos o más ocasiones durante 12 semanas (18).

Tres o más abortos espontáneos antes de la semana diez de gestación donde no se evidencian alteraciones anatómicas, hormonales o cromosómicas.

La característica clínica más común de este síndrome es la trombosis venosa, la cual puede afectar los vasos superficiales pero más frecuentemente las venas profundas, especialmente en las piernas con o sin embolismo pulmonar.

Las manifestaciones neurológicas son usualmente comunes, más frecuentemente asociadas a accidentes cerebrovasculares o accidentes isquémicos transitorios por la oclusión de las arterias cerebrales.

Los hallazgos dermatológicos son encontrados en un 50% de los pacientes y se manifiestan como marcadores de enfermedad en un 30% de los pacientes.

El livedo reticularis es la manifestación cutánea más común.

Otros hallazgos cutáneos incluyen necrosis cutánea o gangrena, especialmente de los dígitos, tromboflebitis superficial, úlceras en piernas usualmente dolorosas, lesiones estrelladas alrededor del tobillo, púrpura trombocitopénica y anetodermia (19).

Los pacientes pueden tener dedos azules debido a acrocianosis, máculas purpúricas aparentemente provocadas por la corticoterapia, isquemia digital, una red oscura símil livedo reticularis o nódulos parecidos al eritema pernio.

Enfermedad de Buerger (tromboangeítis obliterante): La tromboangeítis obliterante es una enfermedad segmentaria, inflamatoria y oclusiva, que afecta de forma predominante a las arterias y venas de mediano y pequeño calibre de las extremidades. Ocurre con mayor frecuencia en fumadores, sobre todo de países mediterráneos y asiáticos. Se considera un proceso autoinmune en relación con el tabaco. Clínicamente, se caracteriza por la presencia de lesiones isquémicas digitales dolorosas. En el estudio histopatológico, suele verse un trombo oclusivo intraluminal con un infiltrado inflamatorio de predominio agudo (20).

Las manifestaciones clínicas tienen amplio espectro, desde la afección visceral, claudicación intermitente en miembros inferiores, cianosis distal, hasta isquemia crítica en reposo (21).

Para realizar el diagnóstico es importante excluir otras causas de isquemia de las extremidades, diversos autores han propuesto criterios para establecer dicho diagnóstico. El tratamiento sólo es eficaz si va acompañado de la abstinencia del tabaco. Además, existen diversas estrategias farmacológicas y quirúrgicas para su manejo (22).

ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Síndrome paraneoplásico acral vascular: La asociación de fenómeno de Raynaud, gangrena o acrocianosis de los dedos de manos y pies con neoplasias es llamada síndrome paraneoplásico acral vascular. Se encuentra asociado a neoplasias como pulmón, ovarios y estómago, en menor proporción neoplasias hematológicas (23).

Los dedos se encuentran afectados en el 95% de los pacientes. El examen histológico de la piel muestra necrosis fibrinoide de los vasos, proliferación intimal y células inflamatorias. En el 50% de los casos la isquemia digital revierte luego del tratamiento exitoso de la neoplasia.

TRASTORNOS DE LA MICROVASCULATURA

Purpura trombocitopenica trombotica: Es definida clínicamente por la presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática sin otra causa como coagulación intravascular diseminada, hipertensión maligna o preeclampsia severa.

Así como en otras formas de anemia hemolítica microangiopática, el daño de los eritrocitos no es inmunomediado y la prueba directa de la antiglobulina (coombs) es negativa, pero el daño es causado en el paso de los eritrocitos a través de la vasculatura parcialmente ocluida por microtrombosis (24).

Coagulación intravascular diseminada: En la coagulación intravascular diseminada (CID) la activación de la cascada de coagulación y la generación de un exceso de trombina resulta en la formación intravascular de fibrina con la resultante oclusión trombotica de los pequeños vasos sanguíneos, causando fallo multiorgánico. El consumo de factores de coagulación y plaquetas en el proceso de trombosis difusa depleciona estas sustancias generando hemorragia en numerosos sitios.

La coagulación intravascular diseminada es usualmente secundaria a otro trastorno de base que incluye infecciones diversas, especialmente aquellas con bacteriemia, trauma severo, malignidad, trastornos mielo o linfoproliferativos, leucemia promielocítica, tumores sólidos, complicaciones obstétricas, reacciones inmunológicas o tóxicas como mordida de víboras, rechazo a trasplante, reacción a transfusiones o fallo hepático fulminante (25).

La acrocianosis en el CID semeja al gris metal de un arma hasta una coloración purpúrica bien delimitada en la yema de los dedos de las manos o de los pies que pueden progresar hacia gangrena (26).

Necrosis cutánea inducida por warfarina: La necrosis cutánea por warfarina se presenta entre el 0.01% al 0.1% de pacientes que reciben warfarina y la indicación de anticoagulación en estos casos es usualmente trombosis venosa, más que condiciones cardiacas como fibrilación auricular.

Ocurre de manera típica en individuos de mediana edad, mujeres obesas donde los síntomas cutáneos aparecen entre 1 a 10 días luego de iniciar warfarina (27).

En los sitios involucrados de forma temprana se desarrolla parestesia, sensación de presión y una erupción evanescente en los sitios involucrados, antes que aparezcan las lesiones en piel permanentes, las cuales usualmente son dolorosas, con placas rojas o hemorrágicas con un borde eritematoso.

Generalmente tienen una superficie edematosa con hoyuelos semejante a piel de naranja. Dentro de las erosiones se desarrollan bullas hemorrágicas con necrosis subyacente. Los sitios más comúnmente afectados son el tórax, nalgas y muslos pero el proceso puede involucrar los pies causando dedos azules, esto último es más frecuente en los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina tratados con warfarina, sin cobertura con otros anticoagulantes. La biopsia de la lesión generalmente demuestra oclusión extensa de los capilares dérmicos y vénulas subcutáneas con trombos de fibrina (28).

La patogénesis de la necrosis por warfarina permanece poco clara, pero la deficiencia congénita de proteína C o S son factores de riesgo reconocidos. En algunos casos el rápido descenso de proteína C, que normalmente ocurre al inicio de la warfarina, pueden disminuir rápidamente este importante anticoagulante natural y promover trombosis de pequeños vasos cutáneos.

VASOCONSTRICCIÓN

Acrocianosis: La acrocianosis es un cambio transitorio o permanente de color azul de los dedos de la mano y el pie. La exposición al frío generalmente intensifica la cianosis y la exposición al calor en el área afectada puede disminuir o eliminar dicha coloración. Este mecanismo aparece con la vasoconstricción de las pequeñas arterias cutáneas causando disminución del flujo sanguíneo con congestión de los capilares y vénulas subpapilares. Por razones no claras ocurre en pacientes con anorexia nerviosa, especialmente aquellos que están severamente enfermos y mejoran con el aumento de peso (29).

Pernio y lupus pernio: Pernio o sabañones son parches de pápulas o placas rojizas violáceas que se desarrollan en las regiones acras en condiciones de frío o humedad. Estos afectan de forma típica los dedos de las manos y pies, y los oídos de manera bilateral. Existe tanto la forma aguda como crónica. En la forma aguda las lesiones aparecen en pocas horas luego de la exposición causando intenso prurito y generalmente producen una sensación quemante especialmente luego del calor. Se pueden desarrollar ampollas, erosiones o úlceras pero todas estas lesiones tienden a resolver entre 1 a 3 semanas (30).

En la forma crónica, se desarrollan máculas, placas o nódulos en los dedos de pies y manos luego de repetidas exposiciones al frío. A veces la única manifestación es cianosis en los dedos. La mayoría de los pacientes son mujeres entre los 20 y 40 años de edad, en aquellos que se desarrolla lesiones ocurren durante los meses de frío y resuelven cuando el clima es más cálido.

En muchos pacientes el desorden es idiopático, pero aquellos en los que las lesiones son severas tienen manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio de una enfermedad reumatológica concomitante tales como síndrome de Sjögren y más comúnmente el lupus eritematoso.

Otros hallazgos cutáneos están presentes incluyendo fenómeno de Raynaud, rash malar, fotosensibilidad o lupus discoide. Las pruebas serológicas comúnmente muestran anticuerpos antinucleares, en menor frecuencia anticuerpos anticardiolipinas o anti SSA o anti SSB.

La patogénesis del eritema pernicio es desconocida, pero se considera que la vasoconstricción intermitente que induce el frío, causa isquemia e inflamación en los vasos alrededor de los tejidos. El hallazgo histopatológico es edema en la dermis, necrosis en los queratinocitos e infiltrado linfocítico en la dermis profunda, el cual rodea los vasos y las glándulas ecrinas (31).

Medicación: Algunos medicamentos como anfotericina B e imipramina pueden causar acrocianosis. Un fenómeno similar ocurre cuando se inyecta anestesia local con epinefrina para bloqueo nervioso en una cirugía en dedos del pie.

Los vasopresores sistémicos como la noradrenalina y dopamina en altas dosis pueden inducir vasoconstricción distal y de este modo asociarse en formas severas con acrocianosis, isquemia e incluso gangrena. Las lesiones en piel como isquemia ocurren en un 30% a 63% de pacientes recibiendo infusión continua de vasopresina. (32)

Un medicamento de uso habitual que puede causar severa vasoconstricción distal es la ergotamina. El ergotismo está causado por el uso, y en ocasiones abuso, de estos fármacos que comúnmente se utilizan en el tratamiento de la migraña. Los ergotamínicos son potentes vasoconstrictores que pueden causar isquemia periférica, tanto de extremidades superiores como inferiores. El uso de ergotamínicos ha disminuido drásticamente con el advenimiento de medicamentos potentes y eficaces para el tratamiento de la migraña. Sin embargo, recientemente se han descrito casos de ergotismo en relación al uso concomitante de dosis bajas de ergotamina con inhibidores de la proteasa como el ritonavir, que inhiben el metabolismo de la ergotamina por el citocromo, incrementando sus niveles (33).

En los casos de ergotismo, los pulsos periféricos suelen estar muy disminuidos o ausentes debido a la intensa vasoconstricción; los pacientes describen intenso

dolor quemante por la neuropatía isquémica asociada y cianosis acral. En casos severos puede evolucionar a gangrena con amputación de dígitos o miembros. El diagnóstico se establece mediante la anamnesis y la reversibilidad de las lesiones al suspender el tratamiento.

VASCULOPATÍA CALCIFICANTE

Es una enfermedad infrecuente caracterizada por la ulceración isquémica de la piel como consecuencia de la calcificación de la capa media de las pequeñas arteriolas subcutáneas. Esta calcificación se asocia a una proliferación endotelial y fibrosis de la íntima, originando una oclusión luminal completa. Generalmente suele presentarse como complicación rara en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de diálisis, aunque también se han descrito casos en enfermos con insuficiencia renal sin programa de diálisis o trasplantados con disfunción del injerto. Asimismo, se han documentado casos aislados no asociados a insuficiencia renal en pacientes con artritis reumatoidea, LES, sarcoidosis, hiperparatiroidismo primario, enfermedad de Crohn, hepatitis autoinmune y hepatopatía alcohólica. El mecanismo etiopatogénico de la enfermedad es poco conocido.

En los pacientes con nefropatía se han identificado como principales factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación la hiperfosfatemia sostenida, un producto calcio-fósforo elevado, el hiperparatiroidismo severo y la administración de quelantes cálcicos del fósforo y de derivados de la vitamina D para el control del hiperparatiroidismo secundario. En otros estudios también se han implicado como factores de riesgo el sexo femenino, la obesidad y el síndrome metabólico, un pobre estado nutricional, la diabetes mellitus, el hábito tabáquico, la enfermedad hepática, los corticoides sistémicos y el uso de anticoagulantes orales. Según el área de presentación de las úlceras isquémicas, actualmente se tiende a distinguir dos formas clínicas de calcifilaxis: la calcifilaxis acra, en la que las lesiones se localizan fundamentalmente en la zona distal de las extremidades superiores e inferiores, y la calcifilaxis proximal, con lesiones localizadas en la zona proximal de extremidades, tronco y nalgas, generalmente en áreas de gran adiposidad. La afectación distal puede comenzar en forma de livedo reticularis o cianosis acral, incluido el síndrome del dedo azul, pero progresa de forma característica a la ulceración, gangrena y, en muchos casos, a la amputación. Otras complicaciones son la necrosis peneana y la necrosis lingual. El diagnóstico es fundamentalmente clínico; en los casos en los que se realiza biopsia se objetiva, al margen de los cambios vasculares anteriormente descritos, fenómenos inflamatorios en el panículo adiposo de distribución septal.

El pronóstico es malo, con una mortalidad elevada sobre todo en los casos con lesiones proximales,

fundamentalmente por la aparición complicaciones sépticas (34).

SÍNDROME DE DEDO AZUL DEBIDO A DETERIORO DEL RETORNO VENOSO

Trombosis venosa isquémica: La oclusión extensa de las venas en las extremidades puede provocar isquemia, denominándose flegmasia cerúlea dolens. Estos pacientes tienen factores predisponentes para trombosis venosa como inmovilidad, trombofilia, embarazo o trauma en miembro inferior. Sin embargo la asociación más frecuente son las enfermedades neoplásicas, presentes en casi un 40% de los casos.

La pierna izquierda es la más frecuentemente afectada, posiblemente porque la arteria ilíaca derecha normalmente comprime la vena ilíaca izquierda al cruzar por encima de la misma predisponiendo a la trombosis en el marco de otra causa subyacente.

Típicamente los trombos en la flegmasia cerúlea dolens obstruyen masivamente el sistema venoso de la extremidad afectada, alterando el retorno venoso y elevando la presión hidrostática tisular y por este mecanismo conduce a disminución del flujo arterial al punto que el mismo puede detenerse (35).

El hallazgo clínico más común es dolor unilateral, edemas, cianosis que comienza en los dedos de los pies y asciende por la pierna asociado a rubor. Se pueden desarrollar bullas hemorrágicas y luego gangrena en 40 a 60% de los casos. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, la ausencia de pulsos distales y la comprobación por ecografía Doppler de trombosis venosa masiva y oclusión o disminución severa de la perfusión arterial distal. (36).

SÍNDROME DE DEDO AZUL DEBIDO A CIRCULACIÓN ANORMAL DE SANGRE

Paraproteinemia causante de síndrome de hiperviscosidad: El principal factor de hiperviscosidad en adultos corresponde a niveles elevados de globulinas en la forma de inmunoglobulinas monoclonales presentes en enfermedades tales como macroglobulinemia de Waldenström o mieloma múltiple.

La manifestación clínica más frecuente es el síndrome de hiperviscosidad, el cual se presenta con hemorragia en mucosas, trastornos oftalmológicos, neurológicos e incluso insuficiencia cardiaca congestiva.

El hallazgo cutáneo más frecuente, relacionado al estasis de sangre corresponde a oclusión vascular de vasos superficiales que se manifiestan como livedo reticularis, acrocianosis o isquemia en los dígitos que pueden progresar a úlceras y gangrena (37).

Neoplasias mieloproliferativas crónicas: La policitemia vera y la trombocitemia esencial pueden originar síndrome del dedo azul. Existe una serie de

criterios para definir ambas entidades, y cuando los pacientes presentan esta patología lo hacen en forma de eritromelalgia (38), caracterizado por dolor quemante intenso, eritema y calor, que generalmente compromete las extremidades. En otros casos esta forma puede progresar a cianosis distal y trombosis arterial o venosa asociado a hiperviscosidad, evolucionando hacia úlceras o gangrena (39).

Criofibrinogenemia: Los criofibrinógenos son complejos presentes en el plasma pero no en el suero, los cuales precipitan cuando el plasma es enfriado a 4°C y se disuelven a 37°C. Estos consisten en fibrinógeno, fibrina, fibronectina y pequeñas cantidades de proteínas. En algunos casos no existe enfermedad subyacente y se trata de criofibrinogenemia esencial, pero en la mayoría de los pacientes la enfermedad está asociada a infecciones, desórdenes reumatológicos y cáncer.

La manifestación clínica esencial es cutánea e incluye livedo reticularis, púrpura o equimosis, isquemia acral, úlceras necróticas y gangrena (37).

Los hallazgos clínicos pueden ocurrir en cualquier sitio pero tienden a desarrollarse en áreas donde la temperatura del cuerpo es menor como manos, pies orejas, nariz y torso.

Las biopsias de las anomalías cutáneas muestran trombosis oclusiva parcial o total. Otros hallazgos incluyen necrosis dérmica o epidérmica con vasculitis leucocitoclástica (40).

Crioglobulinas: Las crioglobulinas precipitan cuando desciende la temperatura del suero. Las crioglobulinas son inmunoglobulinas de tres tipos.

La crioglobulinemia tipo I ocurre generalmente en enfermedades linfoproliferativas tales como macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfática crónica o mieloma múltiple. La mayoría de los casos tipo II y tipo III presentan infección por hepatitis C.

La manifestación más común de la crioglobulinemia involucra la piel, los riñones, los nervios periféricos y el hígado.

En el tipo los hallazgos cutáneos son acrocianosis, púrpura, úlceras y gangrena que son precipitados por la exposición al frío (41).

EVALUACIÓN CLÍNICA

Una anamnesis detallada y un examen físico minucioso permite en muchos de los casos realizar el diagnóstico. La distinción entre compromiso unilateral o bilateral y la presencia de hallazgos cutáneos sistémicos es muy útil para el clínico general.

Los pacientes con ateroembolismo generalmente tienen numerosos factores de riesgo de aterosclerosis. Pacientes con la historia reciente de un procedimiento invasivo o el inicio de terapia anticoagulante son más propensos a presentar embolismo de colesterol. Una historia familiar de trombosis recurrente o tromboembo-

lismo venoso puede indicar algún disturbio trombofílico. Algunos síntomas como pérdida de peso, anorexia y fiebre sugieren malignidad, enfermedad del tejido conectivo o sepsis.

Se debe realizar una búsqueda cuidadosa de pulsos ausentes o disminuidos, aneurismas o soplos arteriales. El pulso pedio es normal en el 60% de los pacientes con embolismo de colesterol secundario a placas de ateroma en la aorta. Las lesiones unilaterales generalmente se asocian a placas ateroscleróticas o aneurismas distales de la bifurcación aórtica.

Muchos autores sugieren que el embolismo de agregados fibrinoplaquetarios o coágulos son causa de síndrome del dedo azul unilateral. En general, los hallazgos cutáneos de desórdenes inmunomediados son de presentación bilateral, aunque no necesariamente simétricos. Las investigaciones dependen de la edad del paciente, la forma de presentación y su condición general.

Si la causa de dedo azul es fácilmente reconocible, en especial aquellos pacientes con procedimientos como cateterismos cardíacos o de miembros inferiores, las investigaciones se limitan a detectar compromiso de la función renal y un seguimiento exhaustivo para documentar compromiso gastrointestinal.

En los otros pacientes la investigación debe incluir urea, creatinina, glucosa, electrolitos, citológico y recuentos de plaquetas, eritrosedimentación, orina completa, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos antineutrófilos, proteinograma por electroforesis, crioglobulinas, crioaglutininas, electrocardiograma y radiografía de tórax.

Es mandatorio la realización de una ecografía Doppler de los miembros inferiores, en búsqueda de placas ateroscleróticas culpables y una tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis con contraste en búsqueda de fuentes de embolia arterio-arterial. En casos de negatividad y si los exámenes de laboratorio son no diagnósticos, está indicada la realización de un ecocardiograma transesofágico para evaluación o exclusión de fuentes de embolia cardio-arteriales y placas complicadas en el arco aórtico.

Tratamiento: A pesar que el ateroembolismo ha sido reconocido desde 1862 no hay tratamiento efectivo probado.

La prevención primaria, el tratamiento de soporte y la eliminación de la fuente de ateroembolia previene eventos recurrentes.

Tratamiento primario: La prevención de ateroembolismo incluye: modificar factores de riesgo, usar dispositivos de protección durante procedimientos endovasculares o modificar las técnicas quirúrgicas en pacientes de alto riesgo.

Las estatinas deben considerarse en todos los pacientes a pesar del valor de lípidos del paciente. Las estatinas previenen los eventos embólicos recurrentes en

pacientes con placas ateroscleróticas, este beneficio se debe a la reducción del contenido lipídico y estabilización de la misma a través de sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras (4).

Se debe considerar la eliminación de la fuente de ateroembolia por medio de procedimientos endovasculares angioplastia-stent o mediante técnicas quirúrgicas como trombo-endarterectomía o by pass en áreas de isquemia.

El uso de corticoides continúa siendo controvertido. Su utilización se basa en que disminuye la inflamación local y sistémica. En general su beneficio está basado en pequeñas series y reportes y no se encuentran recomendados para el tratamiento de ateroembolismo.

La aspirina ha sido utilizada en series de pacientes con ateroembolismo con beneficio al impedir mayor agregación plaquetaria sobre placas ateroscleróticas ulceradas.

La pentoxifilina ha sido reportada como beneficiosa al permitir flexibilidad en los eritrocitos y lograr un efecto antiplaquetario (42).

El illoprost, un análogo de la prostaciclina con efecto vasodilatador, antiplaquetario y propiedades estabilizadoras ha mejorado la isquemia presente en pacientes con ateroembolismo.

Es muy importante el reconocimiento precoz de ateroembolismo a nivel renal o digestivo, ya que estas complicaciones determinan, en gran medida, el pronóstico de los pacientes. El pronóstico en pacientes con ateroembolismo es pobre, con una mortalidad del 64% al 98%. La mortalidad resulta de la enfermedad cardíaca de base, fallo renal, sepsis o ruptura de aneurisma aórtico abdominal. En todos los casos el pronóstico no se modifica al ser ateroembolismo iatrogénico o espontáneo (43).

La historia natural del síndrome de dedos azules está regida en gran medida por su etiología y las complicaciones que de ella devienen. Su reconocimiento precoz es un desafío para el médico y el equipo de salud, debido a la diversidad de causas y al pronóstico ominoso para los dígitos y en ocasiones para la vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabili S, Hochman I, Goor Y. Reversal of Gangrenous Lesions in the Blue Toe Syndrome with Lovastatin A Case Report. *Angiol* 1993;44:821-5.
2. O'Keefe S, Woods B, Breslin DJ, Tsapatsaris NP. Blue Toe Syndrome Causes and Management. *Arch Intern Med* 1992;152:2197-202.
3. Hirschmann J V, Raugi GJ. Blue (or purple) toe syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1-20.
4. Ping Y, Bartholomew JR. Atheromatous embolization. *Vascular Medicine* 2005;309-26.
5. Perdue GD, Smith RB. Atheromatous microemboli. *Ann Surg* 1969;169:954-9.
6. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal

embolization: a review of 221 cases in the English literature *Angiology* 1987;38:769–84.

7. Wingo JP, Lee Nix M, Greenfield LJ, Barnes RW. The blue toe syndrome: Hemodynamics and therapeutic correlates of outcome. *J Vasc Surg*. 1986;3:475–80.

8. Kampzcinski RF. Lower-Extremity Arterial Emboli From Ulcerating Atherosclerotic Plaques. *JAMA* 1979; 241:807-10.

9. Ramos JG, Villarraga LG, Silva JM, Cataño JG, Cuella IC. Compromiso peneano por embolización de cristales de colesterol secundaria a cateterismo cardiaco: Primer reporte de caso en Latinoamérica. *Urol Colomb*. 2014;23:156–9.

10. Ben-Horin S, Bardan E, Barshack I, Zaks N, Livneh A. Cholesterol crystal embolization to the digestive system: characterization of a common, yet overlooked presentation of atheroembolism. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1471–9.

11. O'Leary KJ, Horn K. Blue-tinged toes. *Am J Med*. 2005;118:1105–7.

12. Thalheimer A, Fein M, Geissinger E, Franke S. Intimal angiosarcoma of the aorta: Report of a case and review of the literature. *J Vasc Surg*. 2004;40:548–53.

13. Delgado-Jiménez Y, Fraga J, García-diez JFA. Vasculopatía séptica. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98 Supl 1:22-8.

14. Parra FJE, Rincón JMR, Huerta FH, Meseguer JMM. Utilidad diagnóstica de los nódulos de Osler en la endocarditis infecciosa en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). *An Med Interna (Madrid)* 2002;19:2.

15. Gunson TH, Oliver GF. Osler's nodes and Janeway lesions. *Australas J Dermatol* 2007;48:251–5.

16. Aryana A, Esterbrooks DJ, Morris PC. Nonbacterial thrombotic endocarditis with recurrent embolic events as manifestation of ovarian neoplasm. *J Gen Intern Med*. 2006;21:12–5.

17. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306.

18. Diógenes MJN, Diógenes PCN, De Moraes Carneiro RM, Neto CCR, Duarte FB, Holanda RRA. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies. *Int J Dermatol* 2004;43:632–7.

19. Puéchal X, Fiessinger JN. Thromboangiitis obliterans or Buerger's disease: Challenges for the rheumatologist. *Rheumatology*. 2007;46:192–9.

20. Jorge VC, Araujo AC, Noronha C, Panarra A, Riso N, Vaz Riscado M. Buerger's disease (Thromboangiitis obliterans): a diagnostic challenge. *Case Reports* 2011;2011:bcr0820114621–bcr0820114621.

21. Goiriz-Valds R, Fernandez-Herrera J. Enfermedad de Buerger (tromboangiitis obliterante). *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:553–62.

22. Poszepczynska-Guigné E, Viguier M, Chosidow O, Orצל B, Emmerich J, Dubertret L. Paraneoplastic acral vascular syndrome: Epidemiologic features, clinical manifestations, and disease sequelae. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:47–52.

23. Moncayo-Gaete J. Thrombotic thrombocytopenic purpura. In: Caplan LR, Bogousslavsky J, editors. *Uncommon Causes of Stroke*. Second. Cambridge University Press; 2008. p. 301–8.

24. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004;124:567–76.

25. Robboy SJ, Mihm MC, Colman RW, Minna JD. The skin in disseminated intravascular coagulation. *Br J Dermatol* 1973;88:221–9.

26. Choudhary SV, Madhani A, Singh AL. Late onset Warfarin induced skin necrosis in human immunodeficiency virus infected patient with pulmonary tuberculosis. *Indian J Sex Transm Dis* 2013;34:47–9.

27. Pourdeyhimi N, Bullard Z. Warfarin-Induced Skin Necrosis. *Hosp Pharm* 2014;49:1044–8.

28. Campo-Voegeli A, Estrach T, Marti RM, Corominas N, Tuset M, Mascaró JM. Acrocyanosis Induced by Interferon α 2a. *Dermatology* 1998;196:361–3.

29. Padeh S, Gerstein M, Greenberger S, Berkun Y. Chronic chilblains: The clinical presentation and disease course in a large paediatric series. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:463–8.

30. Gomes MM, Santos L. Perniosis. *Case Reports* 2014;2014:bcr2014203732–bcr2014203732.

31. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, Pajk W, Barbara F, Knotzer H, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med*. 2003;31:1394–8.

32. Zavaleta EG, Fernandez BB, Grove MK, Kaye MD. St. Anthony's Fire (Ergotamine Induced Leg Ischemia): A Case Report and Review of the Literature. *Angiol* 2001;52:349–56.

33. Rogers NM, Coates PTH. Calcific uraemic arteriopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:629-34.

34. Perkins JMT, Magee TR, Galland RB. Phlegmasia caerulea dolens and venous gangrene. *Br J Surg* 1996;83:19–23.

35. Brodsky AL, Melero MJ, Carbia CD. Diagnóstico y tratamiento de la flegmasia cerulea dolens. *Hematología*. 2009;13:68–72.

36. Stone MJ, Bogen S a. Evidence-based focused review Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome Case presentations. 2015;119:2205–9.

37. Godoy A, Tabares A. Eritromelalgia. *Experiencia Médica* 2015;31:39-42.

38. Papadonikolakis A, Chloros GD, Smith BP, Koman LA. Digital Ischemia Due to Essential Thrombocythemia: A Case Report. *J Hand Surg Am*. 2007;32:1053–7.

39. Blain H, Cacoub P, Musset L, Costedoat-Chalumeau N, Silberstein C, Chosidow O, et al. Cryofibrinogenemia: a study of 49 patients. *Clin Exp Immunol* 2000;120:253–60.

40. Dispenzieri A, Gorevic PD. Cryoglobulinemia. *Hematol Clin* 2016;13:1315–49.

41. Morris-Jones W, Preston FE, Greaney M, Chatterjee DK. Gangrene of the toes with palpable peripheral pulses. *Ann Surg* 1981;193:462–6.

42. Kronzon I, Saric M. Cholesterol embolization syndrome. *Circulation*. 2010;122:631–41.

Pólipos serrados

Fernando Andrés Diehl (1), Andrea Bolomo (1), Yanina Carlino (1), Cecilia Quintana Lazópulos (1), Emilia García Chiple (2), Mariano Antonio Higa (1), Silvia Bertola (1), Domingo Balderramo (1)

(1) Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Privado Universitario de Córdoba
(2) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Privado Universitario de Córdoba

RESUMEN

Los pólipos serrados (PS) son un grupo heterogéneo de lesiones mucosas colónicas con una característica común: histológicamente, su arquitectura recuerda los dientes de una sierra. Estas lesiones se forman a partir de una cascada de eventos moleculares, llamada "vía serrada", en la cual podrían estar involucrados los genes RAS y BRAF. Los PS tienen características morfológicas (endoscópicas y anatomopatológicas) diferentes a los adenomas tradicionales, y tendrían un comportamiento clínico diferente a los adenomas. Se los ha vinculado a la aparición de los cánceres de colon de intervalo y neoplasias sincrónicas de colon. Existen diferentes variantes histológicas de PS: adenomas serrados tradicionales, adenomas serrados sésiles y pólipos hiperplásicos, teniendo cada una un comportamiento y potencial de malignidad diferente

Palabras clave: pólipo serrado, colonoscopia, cáncer colorrectal

ABSTRACT

Serrated polyps (PS) are a heterogeneous group of colonic mucosal lesions with a common characteristic: histologically, its architecture resembles the teeth of a saw. These lesions derived from a cascade of molecular events, called "serrated pathway", which could be involved RAS and BRAF genes. PS have different morphological features (endoscopic and pathological) than adenomas, and

probably present a different clinical behaviour compared to adenomas. They have been linked to interval colon cancers and synchronous colonic neoplasms. There are different histological variants of PS: traditional serrated adenomas, serrated sessile adenomas and hyperplastic polyps, each having different potential behaviour and malignancy.

Key words: serrated polyps, colonoscopy, colorectal cancer

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) constituye en la actualidad la segunda neoplasia de mayor incidencia en Argentina teniendo en cuenta ambos sexos, y ocupa el segundo lugar en mortalidad por cáncer luego del cáncer de pulmón (1).

Durante las últimas tres décadas, mucho se ha estudiado sobre la fisiopatología, oncogenética e historia natural del CCR. En la mayoría de los casos de CCR, una lesión premaligna llamada adenoma, sufre una serie de eventos citogenéticos ("vía tradicional" de la carcinogénesis), asociada a la inestabilidad cromosómica e iniciada mediante inactivación de genes de reparación de ADN como el APC (2). Sin embargo, sólo el 70-80% de los adenocarcinomas de colon presentan este tipo de comportamiento, existiendo hasta un 30% de los casos que no siguen la vía "adenoma-carcinoma" tradicional, generándose por vías de carcinogénesis alternativas (3-5). Esta cascada de eventos moleculares, llamada "vía serrada" de carcinogénesis era desconocida hasta hace pocos años y daría lugar a la aparición de lesiones premalignas llamadas pólipos serrados (PS). Se cree que el mecanismo de origen de malignidad en éste tipo de carcinomas se originaría a partir de una mutación de 2 tipos de oncogenes distintos llamados k-ras y BRAF (6). Los PS tienen características morfológicas, endoscópicas y anatomopatológicas diferentes a los adenomas tradicionales, y más importante aún, se cree que tienen compor-

Correspondencia:

Fernando A. Diehl
Hospital Privado Universitario de Córdoba
Av. Naciones Unidas 346 X5016KEH - Córdoba
Te: +54 0351 155933814
Correo electrónico: fernandoadiehl@gmail.com

tamiento clínico diferente a los adenomas. Tal es así, que se ha vinculado a los CCR de intervalo con los PS y se los ha asociado a un mayor riesgo de CCR metacrónico y sincrónico, por lo que se deduce que requieren de menor tiempo para malignizarse que los adenomas (2). Dentro de sus características, el tamaño mayor a 10 mm de diámetro, la localización proximal, la multiplicidad y la presencia de displasia son los factores que más se han asociado a malignización. En Argentina existen pocos estudios sobre el tema. Un estudio de Fischer y cols estimó la prevalencia de los pólipos serrados en 0,87% (7).

En el presente artículo se realizará una revisión sobre definiciones, implicancias clínicas y manejo de los PS.

DEFINICIONES

Los PS son un grupo heterogéneo de lesiones mucosas colónicas con una característica común: histológicamente, su arquitectura recuerda los dientes de una sierra, pudiendo presentar o no displasia (Fig.1) (8). Esta morfología “aserrada” sería el resultado de un aumento del recambio celular del epitelio de las criptas asociado a una disminución de la apoptosis celular y fallo en la migración celular, llevando a que la superficie de la cripta se pliegue sobre sí misma adoptando la forma de dientes de sierra (9). Existen subtipos de PS, y a pesar que a nivel endoscópico e histológico tienen semejanza, existen diferencias tanto a nivel molecular como en su comportamiento biológico. La nomenclatura de los subtipos de PS está en evolución. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) los clasifica según su estructura histológica en:

-Pólipos hiperplásicos (PH): Son lesiones pequeñas, habitualmente menores a 5 mm, poco elevadas, de coloración similar a la mucosa circundante o blanquecinos por su débil red vascular (a diferencia de los adenomas que son más vascularizados). Se localizan principalmente en recto-sigma. Conservan una arquitectura normal, la característica principal del PH es un patrón aserrado de la superficie epitelial en la mitad superior de la cripta, sumado a la ausencia de displasia citológica (9). Existen 2 tipos histológicos: microvesicular y de células caliciformes, asociándose el primero a mayor riesgo de malignización.

- Adenomas serrados sésiles (ASS): Macroscópicamente son lesiones planas o poco elevadas, de tamaño mayor a 5 mm, predominan en el colon proximal y muchas veces pasan desapercibidas en los estudios endoscópicos. Al igual que los PH, histológicamente presentan un patrón epitelial en dientes de sierra, pero éstos presentan en la base de sus criptas una morfología típica, ya que éstas se encuentran engrosadas y presentan ramificaciones (Fig. 2 y 3) (10). A su vez, éstos pólipos se subclasifican en AAS con o sin displasia dependiendo si presentan cambios de atipia celular.



Figura 1. Pólipo serrado en colon derecho.

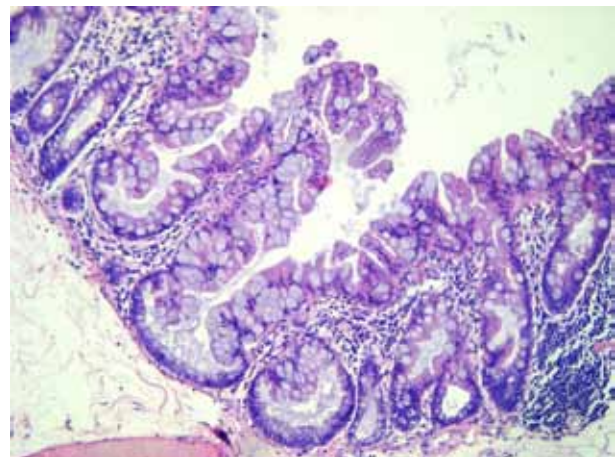


Figura 2. ASS. Las criptas se muestran dilatadas y distorsionadas, adquiriendo forma de T invertida o ancla. Nótese que todas llegan a la muscular de la mucosa. Se destaca el patrón aserrado predominando a nivel basal (H/E 4X).

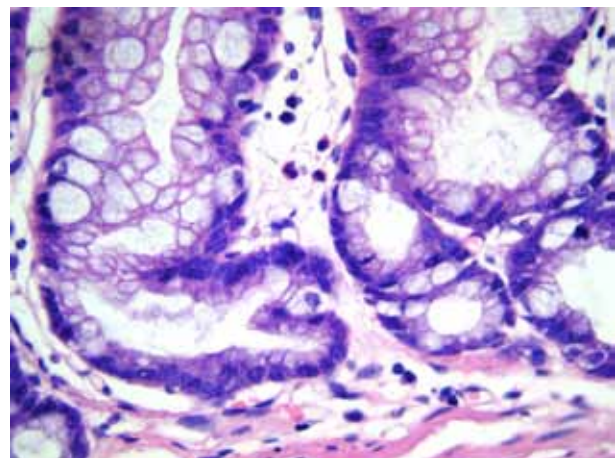


Figura 3. ASS. Criptas en patrón aserrado basal adoptando una disposición en “L”, observándose células caliciformes basales (H/E 10X)

- Adenomas serrados tradicionales (AST): Al igual que los anteriores, presenta una morfología aserrada, pero se distinguen por presentar células hipereosinofílicas ubicadas en extensiones lineales perpendiculares al eje mayor de la cripta (Fig. 4). Éste fenómeno se denomina “formación ectópica de criptas” (8). Estos pólipos, en semejanza a los AAS, pueden presentar displasia (Fig. 2). El estudio genético de estos pólipos ha demostrado que pueden presentar mutaciones de los genes K-ras o BRAF, existiendo mutaciones (combinadas) en hasta el 75 % de los casos (11).

Los “pólipos serrados grandes” (LSPs) son aquellos con un tamaño superior a los 10 mm de diámetro. Se considera “adenoma serrado avanzado” a aquel que mide más de 10 mm de diámetro, que tiene en su histología componente tubulovelloso o vellososo, con displasia de alto grado o carcinoma intramucoso o cualquier combinación de los anteriormente descriptos.

Las lesiones descriptas pueden presentarse de manera aislada, o conformar síndromes llamados de “poliposis serrada”, los cuales se agrupan según criterios de la OMS en 3 grupos: 1) al menos 5 pólipos serrados proximales al sigma; 2) cualquier número de pólipos serrados proximales al sigma, en un paciente con antecedentes familiares de poliposis serrada; 3) más de 20 pólipos serrados independientemente de su localización en el colon (12).

La edad media de diagnóstico de este síndrome es de 52 años. La importancia de su reconocimiento como entidad recae en que tanto los pacientes que lo presenten como sus familiares tienen riesgo mayor que la población general de desarrollar CCR, teniendo éstos últimos hasta 5 veces más probabilidades de desarrollar una neoplasia colónica. A nivel molecular el ASS también parece ser una entidad diferente. Se ha detectado una mayor frecuencia de inestabilidad de microsatélites (IMS) en los ASS que en los PH o en los AST. Los ASS muestran una mayor frecuencia de metilación de las islas CpG que los PH convencionales, mientras que respecto a los adenomas tradicionales tienen una mayor frecuencia de mutaciones en el gen BRAF y una menor frecuencia de mutaciones en el gen K-ras (13).

EPIDEMIOLOGÍA

De los anteriores, el pólipo más frecuente es el PH, representando entre un 70%-95% de los pólipos serrados (14). Generalmente, aparecen en el colon izquierdo, preferentemente a nivel recto-sigma. Los ASS representan entre 5-25% (14), y a diferencia de los PH se presentan más en el colon derecho. Por último, los AST son mucho menos frecuentes, representando alrededor del 1% de las lesiones serradas del colon, apareciendo predominantemente en el colon izquierdo a nivel distal (recto-sigma) (14).

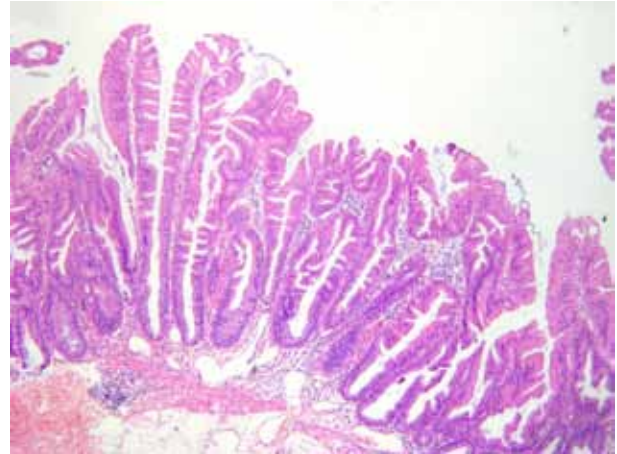


Figura 4. AST. Lesión polipoide de configuración filiforme, destacándose la presencia de aisladas criptas ectópicas que protruyen desde la superficie y sin llegar hasta la muscular de la mucosa (H/E 10X).

Los factores de riesgo asociados a la aparición de estas lesiones son comunes a la de los adenomas tradicionales e incluyen factores genéticos y ambientales. Dentro de los últimos se encuentran la obesidad, el consumo de tabaco y factores asociados a la dieta como el consumo de carnes rojas, grasas y altas cantidades calóricas (15). Los antecedentes familiares de pólipos tendrían una mayor influencia en la aparición de PS en el lado derecho del colon.

A su vez, agregándose a los casos de pólipos esporádicos, se agrega una entidad reconocida como el síndrome de poliposis serrada (SPS) familiar, antes denominado síndrome de poliposis hiperplásica. Se cree que existe predisposición genética con mutaciones en los genes MUTYH, y se ha comprobado alta relación con el hábito tabáquico. La multiplicidad de las lesiones, el tamaño y la edad temprana de diagnóstico hacen que el riesgo de CCR sea 5 veces superior en los familiares de primer grado. La edad promedio de diagnóstico varía entre los 50-60 años. Macroscópicamente se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos serrados en el colon, de gran tamaño (mayores a 10 mm). Se estima una incidencia de aproximadamente 1 /3000 casos pero son pocos los casos confirmados por la dificultad en la detección endoscópica de los mismos y por la falta de consenso de los anatomopatólogos para diagnosticarlos. Dentro del SPS se reconocen 3 fenotipos diferentes: proximal, distal y mixto, siendo en parte los factores ambientales como el tabaquismo y el sobrepeso parcialmente responsables de estas diferencias fenotípicas. Pese a las mismas, no existe mayor riesgo de desarrollo de CCR en función del fenotipo. Por otro lado, es muy frecuente la presencia de adenomas sincrónicos en los pacientes con SPS (hasta en el 70% de los casos). A diferencia de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), no existe un riesgo aumentado de lesiones gastroduodenales o

neoplasias extracolónicas en el SPS (2). Es importante destacar que los adenomas convencionales pueden “coexistir” junto a los pólipos serrados en estos pacientes (6).

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

A pesar de que mucho se ha avanzado en los conocimientos que rodean a esta entidad, aún no es claro si los PS (especialmente los AAS) progresan igual o más velozmente a neoplasia colónica que los adenomas convencionales. La evidencia apunta que la vía serrada de la carcinogénesis puede progresar a malignidad rápidamente, existiendo casos en los que se ha reportado la progresión de adenoma serrado-carcinoma en plazos cercanos a los 3 años (16). Éste tipo de comportamiento podría explicar cómo ciertos tumores crecen en el intervalo entre 2 colonoscopías de screening, conformando los denominados cánceres de intervalo.

De hecho, estudios genéticos sobre los tumores extirpados de pacientes que han padecido CCR de intervalo, han demostrado tener IMS y otros sellos moleculares reconocidos en los ASS, vinculando así estos dos fenómenos. Por otro lado, es sabido que los ASS tienen menos tendencia a sangrar microscópicamente, por lo que la sangre oculta en materia fecal no tendría utilidad en la detección de estas lesiones en estadios tempranos (18).

Apoyando esta teoría, existe evidencia que ha demostrado que los cánceres de intervalo son hasta 3 veces más comunes en el hemicolon derecho, coincidiendo con el sitio donde asientan con más frecuencia los ASS. (19).

Se sabe que existe relación comprobada entre la presencia de PS y neoplasia colónica metacrónica. Existen distintos estudios que evalúan el riesgo de neoplasia sincrónica en estos pacientes, demostrando que existe 2 veces más riesgo sobre todo en PS grandes mayores a 10 mm (LPSs) y en aquellos de localización proximal(17).

DIAGNÓSTICO

Por la morfología predominantemente plana, los estudios radiológicos como el enema colónico con bario y la colono-TAC no tienen sensibilidad ni especificidad suficientes para descartar estas lesiones. A diferencia de los estudios radiológicos, la colonoscopia tiene un rol fundamental y es el método de elección para el diagnóstico y tratamiento de los PS (19). El aspecto endoscópico visualizado durante la colonoscopia también difiere de los adenomas clásicos, motivo por el cual estas lesiones pueden pasar desapercibidas en estudios de screening, como se nombró anteriormente (Fig. 1). Típicamente, los PH son lesiones menores de 5 mm, ligeramente sobrelevados y predominan en el colon izquierdo a nivel recto-sigmoideo (14). Estos pólipos tienen muy escasa probabilidad de malignizar. Por el contrario, los ASS tienden a

ser de mayor tamaño y al momento del estudio el 50% de ellos tendrá un tamaño mayor a 10 mm. La mayoría de ellos se encuentra en el colon derecho. El color y la superficie de los PS se asemejan mucho a la mucosa colónica normal, teniendo como característica la presencia de mucus adherido en su superficie que oculta la lesión. Debido a ello, es fundamental que el endoscopista busque estas lesiones de manera activa, especialmente en colon derecho (20). Cuando se utilizan endoscopios de alta resolución con polarización de imágenes (narrow band imaging – NBI), las lesiones resaltan de un color rojizo, haciéndolas más visibles durante la exploración. Por último, los AST son más simples de identificar, ya que se presentan generalmente como pólipos de base ancha o subpediculados en el recto-sigma, de tamaño mayor a 10 mm, por lo que rara vez pasan desapercibidos.

MANEJO

De todos los tipos de PS mencionados anteriormente se recomienda extirpación completa, excepto de los pólipos hiperplásicos de 5 mm o menos alojados en sigmoides ya que no se ha demostrado incremento de CCR con éste tipo de lesiones (4). Posterior a la resección del PS, deben realizarse colonoscopías de seguimiento dependiendo del tamaño, número de pólipos en la colonoscopia inicial, y las características anatomopatológicas de la lesión (con o sin displasia), ajustándolo a cada caso. Si se trata de lesiones grandes y existen dudas de si la resección fue completa, se sugiere nueva colonoscopia con cromoscopia a los 3-6 meses del procedimiento. En caso de que exista imposibilidad de manejo endoscópico debido al tamaño de la lesión, ubicación, o si se trata de lesiones múltiples en contexto de una SPS, estará indicada la resección quirúrgica (colectomía total) (21).

Los familiares de primer grado deberían realizar colonoscopías cada 1-2 años, e iniciar 10 años antes del familiar afectado más joven (6).

Síndrome de poliposis serrada: El manejo de esta patología debe ser integral incluyendo resección de pólipos, vigilancia endoscópica periódica y consejo genético (2). Ante el hallazgo de CCR, se recomienda la colectomía total por el riesgo que tienen estos pacientes de neoplasias metacrónicas como se nombró anteriormente. Posterior a la cirugía, el control endoscópico del recto remanente debe ser semestral o anual, individualizado para cada caso, con el objetivo de reseca los pólipos remanentes. En cuanto al consejo familiar, deben realizarse endoscopías de control a todos los familiares de primer grado que presenten SPS, a partir de los 35-40 años, o 10 años antes del diagnóstico del caso más joven dentro de la familia (22).

CONCLUSIÓN

Los PS representan un grupo heterogéneo de lesiones que tienen en común a nivel histológico la disposición en dientes de sierra de las células de superficie de sus criptas. Durante los últimos años, la evidencia ha demostrado que su comportamiento no es siempre benigno como se pensaba, presentando potencial de malignización y progresión a CCR siguiendo vías genéticas denominadas “vías serradas de la carcinogénesis”, las cuales aún están en estudio y no se conocen con exactitud. Lo anterior exige que los PS deban ser buscados activamente mediante colonoscopia y removidos de forma completa, aunque debido a su morfología plana y su color pálido pueden no ser detectados en endoscopías de screening o vigilancia, más aún en aquellos pacientes con inadecuada preparación colónica.

Aunque aún no se ha diseñado una estrategia uniforme, es de cabal importancia el adecuado seguimiento posterior a la resección de los PS, ya que se ha sugerido que el tiempo necesario para la malignización de estas lesiones es menor que la de los adenomas tradicionales. El reconocimiento de la vía serrada ha significado un gran avance en el entendimiento de la biología del CCR, explicando en parte la aparición de los cánceres de intervalo.

La poliposis serrada se caracteriza por presentar múltiples pólipos serrados sincrónicos. Su diagnóstico reside en el cumplimiento de los criterios clínicos mencionados, y el manejo de los pacientes que lo presentan debe ser multidisciplinario, integrando cirujanos, genetistas y gastroenterólogos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuente: SIVER/INC–Ministerio de Salud de la Nación en base a registros de mortalidad de la DEIS-Argentina, 2016.
2. Carballal S, Moreira L, Balaguer F. Pólipos serrados y síndrome de poliposis serrada. *Cir Esp* 2013; 91: 141-8.
3. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010;138:2088–100.
4. Moreira L. Serrated polyps: detection, risk of colorectal cancer and treatment and surveillance strategies. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34 Suppl 2:73-7.
5. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:65-81.
6. Bujanda Luis. Serrated polyposis síndrome: Molecular, pathological and clinic aspects. *Word J Gastroenterol* 2012; 18:2452-61.
7. Fischer C, Pereyra L, Gonzales R, Casas G. Prevalencia de adenomas serrados de colon y asociación con lesiones neoplásicas sincrónicas y metacrónicas. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012;42:92-8.
8. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 138:2088-100.
9. Li SC, Burgart L. Histopathology of serrated adenoma, its variants, and differentiation from conventional adenomatous and hyperplastic polyps. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:440-5.
10. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Clin Pathol* 2003;27: 65-81.
11. Fu B, Yachida S, Morgan R, Zhong Y, Montgomery E, Iacobuzio-Donahue C. Clinicopathologic and genetic characterization of traditional serrated adenomas of the colon. *Am J Clin Pathol* 2012;138:356-66.
12. Jass JR. Hyperplastic polyps and colorectal cancers: is there a link? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1-8.
13. Snover DC, Ahnen D, Burt R, et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH. (eds). WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC, 2010.
14. Carr N, Mahajan H, Tan KL, Hawkins N, Ward R. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *J Clin Pathol* 2009;62:516-8.
15. Wallace K, Grau MV, Ahnen D, Snover DC, Robertson DJ, Mahnke D et al. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2310-7.
16. Jass JR. Hyperplastic polyps of the colorectum: innocent or guilty? *Dis Colon Rectum* 2001;44:163-6.
17. Qinyan Gao, Kelvin K.E. Tsoi, Hoyee W. Hirai, Marin C.S. Wong, Francis K.L. Chan, Justin C.Y., James Y.W. Lau, Joseph J.Y. Sung and Siew C. Ng. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: A systemic review and meta – analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:501-9.
18. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:25–46.
19. Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S, Nelson DV, Lederle FA, Rector TS et al. Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology* 2006;131:1700-5.
20. Kambara T, Simms LA, Whitehall VL, Spring KJ, Wynter CVA, Walsh MD, et al. BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut* 2004;53:1137-44.
21. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1315–29.
22. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut*. 2010;59:1094–100.

Ablación renal por radiofrecuencia en una paciente con enfermedad de von Hippel-Lindau. Resultados y evolución

Javier De Arteaga (1), Santiago Orozco (2), Raúl Colla (3), Carlos Chiurciu (1), Walter Douthat (1), Pablo Massari (1)
Jorge De La Fuente (1)

(1) Servicio de Nefrología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

(2) Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Privado Universitario Córdoba, Argentina

(3) Servicio de Urología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

RESUMEN

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es una entidad hereditaria rara (1 cada 36.000 nacidos vivos), que se acompaña de la presencia de tumores en distintas regiones. Presentamos el caso de una paciente joven con diagnóstico de enfermedad de VHL, que desarrolló distintas complicaciones asociadas a esta enfermedad. Entre las mismas se detectó la presencia de tumores renales múltiples y bilaterales de aspecto quístico nodular. Se decidió realizar ablación por radiofrecuencia de las lesiones de mayor tamaño (3,7 cm y 4,2 cm). El resultado posterior de la biopsia intraprocedimiento realizada en el nódulo mayor tamaño confirmó la presunción diagnóstica inicial con presencia de un tumor a células claras, estadio 1 de Fuhrman. El tratamiento fue técnicamente exitoso, alcanzando la necrosis coagulativa total del tejido tumoral. La evolución clínica inmediata fue satisfactoria, con alta en el primer día post-ablación. Una tomografía computada realizada a los 2 años confirmó que la ablación tumoral persistió siendo completa y la función renal de la paciente se mantuvo similar: clearance de creatinina estimado 119 ml/min (fórmula MDRD) pre procedimiento, y 120 ml/min a los 2 años del procedimiento.

Palabras clave: von Hippel-Lindau (VHL), ablación por radiofrecuencia (ARF), cáncer renal

ABSTRACT

Von Hippel-Lindau disease (VHL) is a rare entity (1/36.000 newborns), which is characterized by

Correspondencia:

Javier de Arteaga
Hospital Privado Centro Médico de Córdoba
Av. Naciones Unidas 346, Córdoba X5016KEH
Te: 0351 4688271
Correo electrónico: javierdearteaga@gmail.com

the occurrence of benign and malignant tumors in different regions. We present a case of a young VHL woman who developed several complications VHL related. Among them, multi and bilateral renal tumors of a mixt (cystic and solid) composition were noticed. Due to the fragile condition of the patient, it was decided to perform a radiofrequency ablation of the two bigger lesions (3.7 cm y 4.2 cm respectively). The subsequent result of the intraprocedural biopsy performed on the largest nodule confirmed the presumptive diagnosis showing confirmed the presence of a clear-cell tumor, stage 1 of Fuhrman. The procedure was technically successful reaching a complete coagulative necrosis of both tumors. The clinical evolution was uneventful with a clinic discharge on the following day. A CT scan two years later still confirms that the procedure has been successful. Renal function as estimated by the creatinine clearance (MDRD) was 119 at baseline and remains at 120 ml / min two years later.

Key words: von Hippel-Lindau (VHL), radiofrequency ablation (RA), renal cancer.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es un síndrome neoplásico multiorgánico infrecuente (1:36.000 nacimientos) con herencia autosómica dominante, originado en mutaciones en el gen VHL a nivel del brazo corto del cromosoma 3, que predispone a una variedad de tumores benignos y malignos (1). Puede afectar diferentes órganos, entre ellos la retina, el sistema nervioso central, el riñón, el páncreas, el hígado y las glándulas suprarrenales (2). Su evaluación y tratamiento debe ser multidisciplinario debido a las complejas asociaciones que puede desarrollar (1-3).

Se presenta el caso de una mujer joven con diagnóstico de VHL con tumores renales múltiples y bilaterales, a quien se le practicó ablación de 2 tumores mediante radiofrecuencia (RF).

CASO CLÍNICO

Mujer joven de 23 años, hija de padres adoptivos, soltera y con 1 hijo, consultó a este hospital por compromiso renal asociado a la enfermedad de VHL. Había sido intervenida en otra institución por tumor del saco endolinfático bilateral con severas complicaciones intra y post-operatorias (hemorragia, parálisis facial periférica derecha). Desde el punto de vista oftalmológico, tenía pérdida de la visión del ojo izquierdo y deterioro de la visión en el ojo derecho por sendos hemangiomas.

A su ingreso la paciente aportó una tomografía computada que mostró presencia de múltiples lesiones renales quístico nodulares bilaterales, 2 de ellas con un tamaño superior a los 3,5 cm con realce al medio de contraste. Se observaron quistes de aspecto benigno en el páncreas. La función renal presentó una filtración glomerular estimada de 119 ml/min (MDRD).

Dada la fragilidad de la paciente y la naturaleza múltiple del tumor, se ofreció terapia de ablación por radiofrecuencia como procedimiento para tratar las lesiones renales de mayor tamaño (3,7 cm y 4,2 cm). Las mismas estaban ubicadas en la periferia de cada riñón, una de ellas en la zona inferior del hilio renal izquierdo, en estrecho contacto con la pelvis y el uréter proximal.

Una vez leído y firmado el consentimiento, el procedimiento se efectuó bajo sedación general y anestesia local, fluoroscopia, y luego de la colocación de un catéter urológico en el árbol urinario superior izquierdo, para preservarlo de la electrofulguración durante los pulsos ablación por radiofrecuencia.

El tratamiento fue técnicamente exitoso, alcanzando la necrosis coagulativa total del tejido tumoral. El resultado posterior de la biopsia intraprocedimiento realizada en el nódulo mayor tamaño confirmó la presunción diagnóstica inicial con presencia de un carcinoma a células claras (CCC), estadio 1 de Fuhrman. La evolución clínica inmediata de la paciente fue satisfactoria, recibiendo el alta el primer día post-ablación.

Mediante estudio tomográfico, se constató que la ablación tumoral persistió siendo completa (Figuras 1 y 2) y la función renal de la paciente se mantiene similar: clearance de creatinina estimado 119 ml/min (fórmula MDRD) pre procedimiento y de 120 ml/min a los dos años del procedimiento. Las lesiones más pequeñas (múltiples y menores a 1,5 cm) a pesar de presentar realce de contraste fueron controladas con observación imagenológica cada 6 meses (TAC y RMN), ya que no son consideradas de peligro de expansión tumoral (metástasis).

En el caso descrito no se instituyó ninguna terapia adyuvante (quimioterapia, radioterapia, antiangiogénicos) ya que no existe evidencia actual en este estadio.

El tiempo de seguimiento post-ablación (2 años) además de la presencia de lesiones pequeñas no tratadas impide hablar de curación definitiva de la enfer-

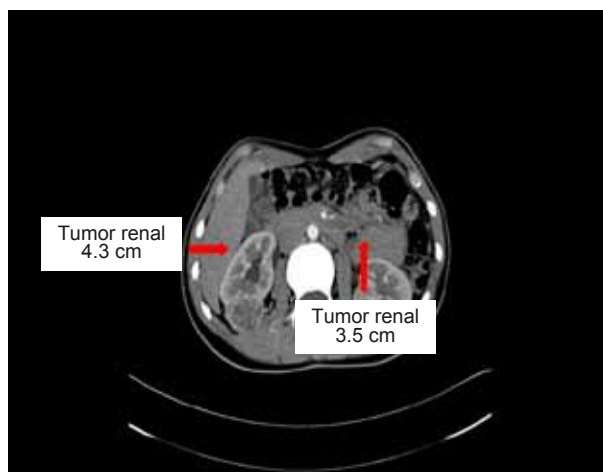


Figura 1. TAC mostrando tumores renales bilaterales antes del procedimiento.

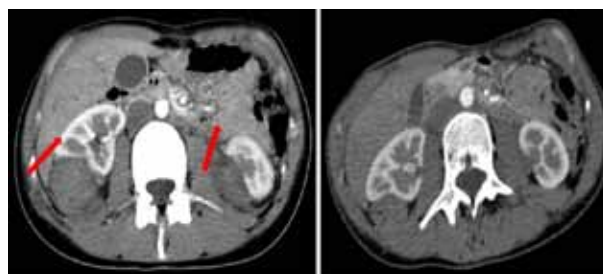


Figura 2. Termoablación de los tumores renales.

medad. La misma sólo sería posible con una nefrectomía total bilateral con ingreso a terapia de reemplazo renal (diálisis) y/o trasplante renal, si la paciente estuviera libre de enfermedad tumoral en otra localización.

DISCUSIÓN

El CCC representa entre un 2% a 3% de tumores en el mundo (4,5). Es una enfermedad que se encuentra actualmente en incidencia aumentada de acuerdo a datos en población norteamericana y europea (4,5). Se trata de una enfermedad que ataca predominantemente a hombres 2:1 a partir de la cuarta década de vida. Sin embargo puede aparecer más precozmente, después de los 20 años. La tríada clásica de dolor lumbar, hematuria y fiebre, no siempre está presente y la mayoría de las veces el diagnóstico es incidental por estudio de imágenes hechos para otro propósito.

El CCC es tratado fundamentalmente con cirugía, muchas veces con nefrectomía total o radical y cuando la localización de la lesión lo permite, con una resección parcial de la misma (4,5). Es un tumor poco sensible a la quimioterapia convencional y a la radioterapia. En la enfermedad avanzada y con metástasis, se plantea el interés de la inhibición del factor inducible por hipoxia alfa del tipo 2 (HIF2alfa) y/o de sus productos derivados.

Desafortunadamente, los factores de transcripción que se unen al ADN, con excepción de algunos receptores hormonales, han sido hasta ahora difíciles de bloquear. Existen drogas que pueden inhibir indirectamente la regulación del factor inducido por hipoxia (HIF, en inglés) o del gen HIF-dependiente para la génesis tumoral, por ejemplo los inhibidores de blanco de rapamicina (TOR o m-TOR), como temsirolimus o everolimus, que ya se están usando en clínica y se encuentran aprobados por la FDA para el cáncer renal metastásico. Otros agentes inhibidores de productos derivados de la estabilización del HIF como el anti factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) –bevacizumab-, su receptor (KDR) o del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)-sorafenib, sunitib, pazopanib y más recientemente axitinib-, también se encuentran en uso actual (8,9).

Sus resultados han sido evaluados en estudios randomizados y son levemente alentadores hasta el momento.

Características del cáncer renal en el VHL: A diferencia del tumor renal esporádico, el CCC en el VHL es múltiple y bilateral. Además, la aparición neoplásica en esta enfermedad ocurre en una edad más temprana que en la forma esporádica. Esto se debe a que en los pacientes con VHL ya existe la mutación del primer alelo en forma congénita y sólo falta que ocurra tempranamente el segundo “hit” para la pérdida completa de la función de este gen supresor tumoral. La variedad histopatológica de la lesión suele ser de los estadios leves en la clasificación de Fuhrman (I,II), pero esto no impide que el tumor pueda crecer y dar metástasis regionales y a distancia de igual manera que el tumor renal esporádico.

De acuerdo a reportes recientes (10), la ablación por radiofrecuencia es una técnica posible para pacientes con lesiones renales múltiples (8,9), siendo en manos experimentadas un procedimiento simple, efectivo y de baja morbilidad, que permite preservar la masa y la función renal. En el caso que nos ocupa, es aún temprano para evaluar el resultado a mayor plazo (más de 2 años).

Conflicto de intereses: ninguno para declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol Dis.* 2007;2:145-73.
2. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science.* 1993;260:1317-20.
3. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and kidney cancer. *Medicina (Buenos Aires).* 2007;67(Supl II):6-10
4. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:185-7.

5. Cohen HT, Mc Govern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2477-90.

6. George DJ, Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau protein, vascular endothelial growth factor, and kidney cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:419-421.

7. Kalluri R. EMT: when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *J Clin Invest.* 2009;119:1417-19.

8. Hegg RM, Schmit GD, Kurup AN, Weisbord AJ, Boorjian SA, Atwell TD. Ultrasound-guided transhepatic radiofrequency ablation of renal tumors: A Safe and Effective Approach. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37:508-512.

9. Park S, Cadeddu JA. Outcomes of radiofrequency ablation for kidney cancer. *Cancer Control.* 2007;14:205-10.

10. Goh AC, Gill IS. Is radiofrequency ablation for small kidney tumors ready for prime time? *Eur Urol* 2012;61;1162-1164.

Metástasis Cutáneas de Carcinoma origen digestivo

Florencia C Monti (1), María Virginia Fassi (1), Enrique Valente (1), María E C Kurpis (2), Alejandro Ruiz Lascano (1)

(1) Servicio de Dermatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina

(2) Servicio de Patología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina

RESUMEN

Las metástasis cutáneas de neoplasias digestivas son infrecuentes. Representan un estadio avanzado de la enfermedad primaria, generalmente con mal pronóstico y escasa supervivencia. Su reconocimiento, así como el estudio histopatológico y de inmunohistoquímica resultan esenciales para la aproximación diagnóstica y terapéutica de la patología primaria. Presentamos el caso de una paciente sin diagnóstico previo de tumor primario ni sintomatología sugestiva, que presentó lesiones cutáneas en cuero cabelludo que permitieron arribar al diagnóstico.

Palabras clave: metástasis cutánea, cáncer gastrointestinal, inmunohistoquímica

ABSTRACT

Cutaneous metastases of digestive cancers are rare. They represent an advanced stage of primary disease, usually with poor prognosis and poor survival. Recognition and histopathological and immunohistochemical study are essential for diagnosis and therapy of the primary pathology. We report the case of a patient without a previous diagnosis of primary tumor or suggestive symptoms, who presented skin lesions on the scalp and allowed the diagnosis.

Key words: cutaneous metastases, gastrointestinal cancer, immunohistochemistry

Correspondencia:

Florencia Monti
Av. Naciones Unidas 346, X5016KEH
Córdoba, Argentina
Te: +54 0351156871930
Correo electrónico: florenciamonti@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En la evolución clínica de los tumores malignos, entre el 1 y el 10,4% de estos se presentan metástasis cutáneas (MC), por lo que su presencia se considera sinónimo de enfermedad rápidamente progresiva con bajos índices de sobrevida. En hombres el tumor que más suele producirlas es el de pulmón y en las mujeres se describe más frecuentemente el de mama (1,2).

Las MC son el resultado de la infiltración por proliferaciones de células procedentes de tumores malignos situados a distancia (3). Hasta un tercio de las MC se diagnostican de forma previa o simultánea al tumor de origen, por ello es esencial la sospecha clínica de las mismas ya que estas pueden originarse en un tumor maligno primario previamente desconocido, de la diseminación de un tumor primario ya conocido, o bien ser un signo precoz de recurrencia tumoral de un tumor maligno en aparente remisión. Por tanto, el diagnóstico de las MC puede suponer un diagnóstico y tratamiento determinado e incluso un cambio en la estadificación de la enfermedad tumoral y en las implicaciones terapéuticas y pronósticas.

Presentamos el caso de una paciente sin diagnóstico previo de tumor primario que presentó lesiones cutáneas en cuero cabelludo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 53 años de edad, tabaquista severa con antecedentes personales de infecciones respiratorias recurrentes y antecedentes familiares de padre fallecido por cáncer de pulmón. Consultó por disnea de reposo, disminución de peso y decaimiento. Había realizado previamente, en otra institución tratamiento con diferentes esquemas antibióticos sin mejoría. A su ingreso se encontraba febril, con mal estado general. Al examen físico presentaba lesiones nodulares en cuero cabelludo y en tronco, por lo que se interconsultó con Dermatología. Al examen físico se objetivaron nódulos de consistencia pétrea, eritematosos, algunos con necrosis central, dolorosos, en cuero cabelludo y un nódulo de

características similares a nivel de escápula derecha (Fig. 1).

Dichas lesiones habían aparecido de forma espontánea hacia dos semanas con rápido crecimiento. Se le realizó laboratorio que presentaba leve leucocitosis con neutrofilia, LDH y VSG aumentadas (1028 u/l y 82mm/h respectivamente), insuficiencia respiratoria hipoxémica, con el resto de parámetros dentro de valores normales. Se le realizó TAC de tórax en la que se objetivó una masa parahiliar derecha con compresión de vías aéreas, adenopatías regionales y derrame pleural



Figura 1. Nódulos eritematosos con centro necrótico en cuero cabelludo

leve bilateral. Con el diagnóstico presuntivo de masa de probable origen neoplásico y neumonía sobreagregada se decide internación para estudio y tratamiento antibiótico endovenoso.

Se le realizó ecografía del nódulo escapular que informó un nódulo hiperecogénico, por debajo del tejido celular subcutáneo, con doppler positivo. Se tomaron biopsias de los nódulos de cuero cabelludo y se enviaron para tinción con hematoxilina-eosina (HE) e inmunohistoquímica (IHQ). La HE de dichas muestras mostró epidermis hiperplásica y a nivel de dermis nódulos con células atípicas de núcleos grandes, algunas de ellas en anillo de sello (Fig. 2). La IHQ resultó positiva para CK20, CDX2, siendo S100, TIF1 y SYN negativos lo que sugirió implantes secundarios de neoplasia de origen gastrointestinal (Fig. 3).

También se le realizó lavado broncoalveolar con estudio microbiológico negativo (cultivo y PCR) y

toma de biopsia por fibrobroncoscopia de la lesión pulmonar que informó infiltración por carcinoma poco diferenciado con inmunohistoquímica también sugestiva de origen gastrointestinal.

Tras referir dolor óseo en región torácica, se realizó Centellograma, donde se objetivó un foco compatible con posible implante secundario en arco medio de 6° costilla derecha.

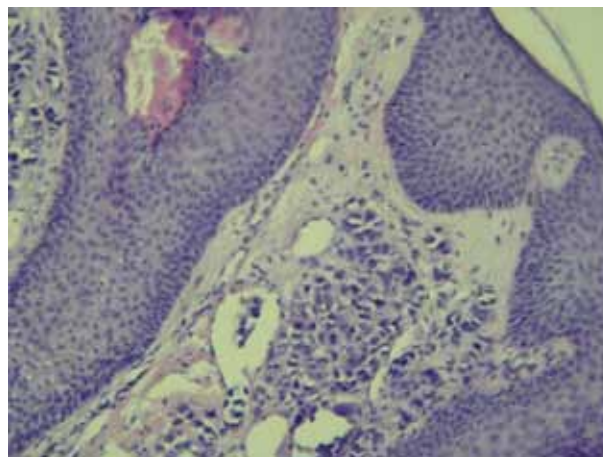


Figura 2. HE (10x) Epidermis hiperplásica, en dermis nódulos con células atípicas de núcleos grandes. Flecha señala células en anillo de sello.

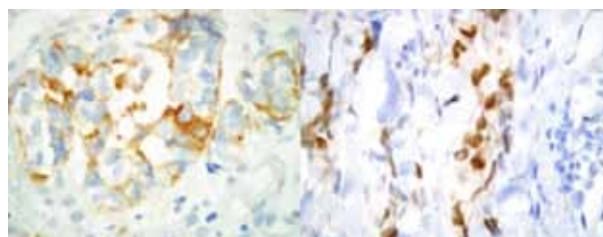


Figura 3. IHQ (derecha) CD20, (izquierda) CDX2

Con el diagnóstico de metástasis de carcinoma de origen gastrointestinal, se programó colonoscopia que no se logró realizar porque la paciente empeoró su estado general y falleció de insuficiencia respiratoria a los pocos días de la internación.

DISCUSIÓN

Las MC se definen como el crecimiento de células cancerígenas en la dermis y/o el tejido celular subcutáneo originadas de una neoplasia interna con la cual no tienen solución de continuidad (3). Estas lesiones pueden desarrollarse a partir de diseminación linfática, intravascular, extensión directa del tumor, implantación quirúrgica secundaria e incluso, como han propuesto Wong y cols, por remanentes embrionarios (5). La incidencia de las mismas es variable según las poblaciones estudiadas, describiéndose entre un 0,8 a 10% sin diferencias significativas de acuerdo al sexo (6) En nuestro país, la incidencia se desconoce.

Generalmente en mujeres, a diferencia de lo ocurrido en este caso, se han descrito con mayor frecuencia metástasis asociadas a cáncer de mama, siguiéndole en frecuencia el cáncer de colon, melanoma y ovario (5). Las localizaciones habituales de estas lesiones son el tórax y abdomen principalmente seguidos por cuero cabelludo, cuello y extremidades.

La presencia de MC asociadas a cáncer colorectal se han reportado en un 2,3-6% de la población (6-8), y característicamente dichas lesiones se presentan en los dos primeros años de resecao el tumor primario y casi siempre asociadas a metástasis en otros órganos como hígado, peritoneo y pulmón (7). En nuestro caso, las lesiones cutáneas, asociadas a las manifestaciones clínicas de la metástasis pulmonar, fueron las primeras en aparecer y las que permitieron el diagnóstico del tumor primario.

Brownstein y cols, así como también Wong y cols en sus estudios retrospectivos han reportado múltiples formas de presentación de estas metástasis, siendo lo más habitual la presencia de nódulos violáceos o color piel, asintomáticos, firmes o móviles que pueden ser únicos o múltiples, como en el caso de nuestra paciente. También se han descrito formas que simulan quistes epidérmicos, neurofibromas, lipomas, placas tipo morfea o incluso como lesiones inflamatorias, induradas, eritematosas y bien delimitadas que se conocen con el nombre de carcinoma erisipeloides (7).

Los hallazgos histopatológicos de estas lesiones remedan a las del tumor primario, aunque suelen ser más anaplásicas. La IHQ adquiere un valor diagnóstico fundamental en estos casos para poder definir, o por lo menos aproximar, el origen de las células neoplásicas (4). Los marcadores CK20 y CDX2, positivos en el caso descrito, son marcadores característicamente hallados en las neoplasias de tracto digestivo, siendo más frecuentes encontrar ambos marcadores en las neoplasias de colon.

Las MC representan un pronóstico ominoso ya que se acompañan indefectiblemente de la presencia de otras diseminaciones del tumor primario indicando un estadio avanzado del mismo. Diferentes estudios establecen una media de supervivencia que no supera los 3 a 6 meses. Nuestra paciente al momento de la aparición de las lesiones en piel ya presentaba metástasis a nivel pulmonar y óseo, falleciendo a los 10 días del ingreso hospitalario.

CONCLUSIÓN

Las MC constituyen una entidad infrecuente en la práctica clínica y representan un desafío diagnóstico para los médicos. La localización y distribución de las mismas, así como también las características histológicas e inmunohistoquímicas, orientan hacia el órgano de origen. Las MC pueden ser la clave que indica la recurrencia

de un tumor o incluso el primer signo de un tumor previamente desconocido. Creemos que es de suma importancia reconocer las distintas formas de presentación clínica de las MC a los fines de realizar un diagnóstico correcto y establecer el pronóstico.

Conflictos de interés: ninguno para declarar

BIBLIOGRAFÍA

1. Brownstein MH, Helwig EB. Patterns of cutaneous metastasis. *ArchDermatol*1972; 105: 862-868.
2. Wong C, Helm. Patterns of skin metastases: a review of 25 years' experience at a single cancer center. *International Journal of Dermatology*, 2014; 53: 56-60
3. Centeno, A; Ruiz Lascano, A. Metástasis Cutáneas. *Exp Médica* 2005; 23:11-14
4. Azcune, R; Spelta, M.G; Moya, J y col. Metástasis cutáneas de carcinomas internos, nuestra experiencia a propósito de 94 casos. *Dermatol Argent* 2009; 15:117-124
5. Wong N, Chang BM Inflammatory metastatic carcinoma of the colon: a case report and review of the literatura. *Tumori* 2004; 90:253-255
6. Martinez Casimiro, L; Vilata Corel, L.L. Metástasis cutáneas de neoplasias internas. *Med Cutan IberLat Am* 2009; 37:117-129
7. NesserisI, Tsomas C Cutaneous metastasis of colon adenocarcinoma: case report and review of the literatura *An. Bras. Dermatol.* 2013; 88:56-58
8. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am AcadDermatol.* 1993; 29:228-36

Lesión expansiva en base de cráneo: mucocele asociado a displasia fibrosa

Gustavo D. Martini (1), Jacqueline G. Gonzalez (1), Emiliano Mollea (2)

(1) Servicio de Clínica Médica. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina

(2) Servicio de Neurocirugía. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina

Palabras clave: mucocele, sinusitis crónica, cefalea

Key words: mucocele chronic sinusitis, headache

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 42 años con antecedente de cirugía otorrinolaringológica por sinusitis crónica que consulta por cefalea frontal, intensidad 8/10, asociado a náuseas y déficit visual derecho (visión bulto más parálisis del VI par craneal). Se realiza TAC de cerebro evidenciando extensa lesión selar y supraselar que compromete silla turca con efecto de masa local e infiltración de senos esfenoidales, frontales, etmoidales y maxilares, con compromiso del nervio óptico y fenómenos comprensivos del resto de los pares craneales (Fig. 1).

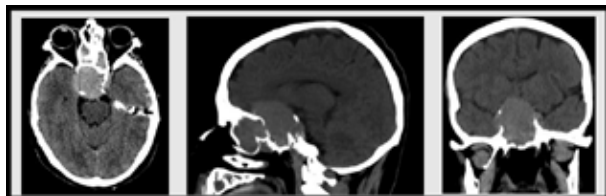


Figura 1. TAC de cerebro, cortes axial, sagital y coronal (izq. a der.)

Se constata palidez papilar marcada en fondo de ojo derecho. Se solicita RMN cerebral que evidencia voluminoso proceso expansivo, polilobulado, con áreas de señal sólida y otras quísticas, de paredes gruesas, que compromete seno esfenoidal, celdillas etmoidales a predominio derecho, ambos senos maxilares y senos frontales. La misma provoca lisis y remodelación ósea, midiendo 80 mm de diámetro máximo anteroposterior, 30 mm de diámetro transversal y 51 mm de diámetro longitudinal (Fig. 2).

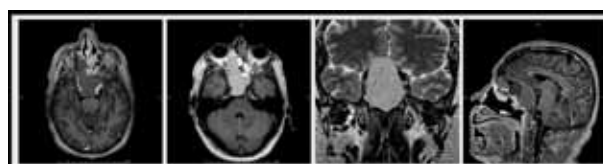


Figura 2. RMN de cerebro, cortes axiales (secuencias T1 y T2), coronal y sagital (izq. a der.)

Se realiza tratamiento corticoideo, con mejoría sintomática. Se decide alta y se programa neurocirugía. La misma se realiza de forma endoscópica, a los 30 días de la primera consulta, logrando drenaje de material mucinoso luego de la apertura de los diferentes senos comprometidos esfenoidal, arribando al diagnóstico de mucocele invasivo asociado a displasia fibrosa.

COMENTARIOS

Los mucocelos son lesiones quísticas benignas de lento crecimiento, rellenas de material mucoso y revestidas por epitelio. Su formación está asociada a la obstrucción del ostium de drenaje sinusal.

Se caracterizan por ocupar el seno paranasal en el que se producen ocasionando aumento de la presión intrasinusal, osteólisis y remodelación de sus paredes, con posible solución de continuidad en el hueso y extensión a estructuras vecinas como órbita o región intracraneal (1).

Los mucocelos presentan máxima incidencia entre los 30-40 años sin diferencias entre sexos.

Las entidades más frecuentemente asociadas a su formación son los procesos inflamatorio-infecciosos, traumatismos y la cirugía local, siendo menos frecuente su asociación a lesiones fibro-óseas. La displasia fibrosa se caracteriza por el reemplazo progresivo del hueso normal por tejido fibroso (2). El seno más frecuentemente afectado es el fronto-etmoidal, seguido por el seno maxilar y esfenoidal (3). Los signos y síntomas del mucocele dependen de su localización, aunque la cefalea es la forma de presentación más común. Casi un 50% de los mucocelos presentan extensión orbitaria y/o intracraneal, por lo que los síntomas oftalmológicos son frecuentes.

Correspondencia:

Gustavo Martini
Av. Naciones Unidas 346 X5016KEH, Córdoba, Argentina
Te: +54 0351 152012869
Correo electrónico: gustavodmartini@gmail.com

En la TAC y RMN, su densidad e intensidad variará según la cantidad de agua y proteínas que los componen. En TAC el mucocele se observa como una imagen isodensa que no capta contraste (contenido mucoide avascular) (4). En RMN la lesión aparece heterogénea, siendo hipointensa en T1 e hipertensa en T2, variando en función del grado de desarrollo y la cantidad de proteínas (5). Existen otras entidades que pueden presentar características similares en las pruebas de imagen a los mucocelos, pero la suma de hallazgos clínicos característicos permiten diferenciarlas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carreres Polo J, Calvillo Batllés MP, CoresPrietto AE. Mucocelos del macizo facial: hallazgos característicos, patologías asociadas, complicaciones y lesiones que pueden simularlos. Congreso SERAM 2012/S-0258.
2. Scangas GA, Gudis DA, Kennedy DW. The natural history and clinical characteristics of paranasal sinus mucocelos: a clinical review. *IntForumAllergyRhinol.* 2013;3:712–717.
3. Obeso S, Llorente JL, Rodrigo JP, Sánchez R, Mancebo G, Suárez C. Mucocelos de senos paranasales. Nuestra experiencia en 72 pacientes. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009;60:332–9.
4. Rajan KV, Santhi T. Frontoethmoidalmucocele with orbital and intracranial extension. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;59:363–5.
5. Van Tassel P, Lee YY, Jing BS, de Pena CA. Mucocelos of the paranasal sinuses: MR imaging with CT correlation. *Am J Roentgenol.* 1989;153:407–12.

Normas de publicación

Experiencia Médica es la publicación oficial del Hospital Privado Universitario de Córdoba desde el año 1983. Tiene como objeto la publicación de trabajos de científicos básicos y clínicos destinados a promover la docencia e investigación y así brindar las herramientas para la asistencia médica.

Experiencia Médica considerará para su publicación los trabajos de investigación relacionados con todas las especialidades médicas como así también los relacionados con la docencia en medicina.

La revista adhiere a las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, por lo que los manuscritos deberán elaborarse siguiendo sus recomendaciones, que pueden ser consultadas en <http://www.icmje.org>.

Todas las contribuciones podrán ser enviadas para su publicación en español o en inglés. El envío de un artículo a Experiencia Médica implica que es original y que no ha sido previamente publicado ni está siendo evaluado para su publicación en otra revista. Los autores serán responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente el material, ya sea texto, tablas o figuras.

Los artículos originales, revisiones, casuísticas y otros que los editores consideren pertinentes, serán revisados anónimamente por dos miembros del Comité Editorial. El Comité de Redacción, atendiendo las críticas de los revisores, se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones cuando lo considere necesario. Este dictamen será informado por la Secretaría Editorial al autor responsable.

Asimismo, el Comité Editorial se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación, siempre que no afecten los conceptos o conclusiones del artículo.

Una vez aprobada la publicación del trabajo, los artículos aceptados quedarán como propiedad permanente de la Revista Experiencia Médica y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso del Comité Editorial de la revista. El autor cede, en el supuesto de publicación de su trabajo, de forma exclusiva a Experiencia Médica los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte incluso sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo.

Para incluir material de otras fuentes con derechos de autor, se deberá obtener el correspondiente permiso, y adjuntar copia del mismo al artículo propuesto para publicación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Autoría: En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que cumplan cada uno de los siguientes requisitos:

1. Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión.
2. Haber participado en la redacción del texto y en sus posibles revisiones.
3. Haber aprobado la versión final enviada para su publicación.

Conflicto de intereses: Los autores deberán especificar cualquier relación financiera o personal que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado. Incluso si los autores consideran que no los hay, deberán indicarlo.

Responsabilidades éticas: Cuando se describan experimentos que se hayan realizado en seres humanos se debe indicar si los procedimientos seguidos se conformaron con las normas éticas del comité de experimentación humana responsable (institucional o regional) y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Cuando se describan experimentos en animales, se deberá indicar si se han seguido las pautas de una institución o consejo de investigación internacional, o una ley nacional reguladora del cuidado y la utilización de animales de laboratorio.

Consentimiento informado: Los autores deberán mencionar en el apartado de Métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras la obtención del consentimiento informado. Si se reproducen fotografías o datos de pacientes (incluyendo los nombres, iniciales, o nombre del hospital de los pacientes), éstos no deben ser identificativos de los mismos. En todos los casos, los autores deberán haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente (o del padre o tutor en caso de pacientes menores) que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel e Internet. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros hospitalarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica.

ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS

Los manuscritos deben enviarse por vía electrónica (e-mail) a la dirección: experienciamedica@hospitalprivadosa.com.ar. En el cuerpo del mensaje se indicará el nombre del autor principal con los siguientes datos de contacto: Institución de trabajo; teléfono/fax y dirección de correo electrónico.

El autor principal es el responsable por el contenido vertido en el artículo y por todos los autores que figuran en el mismo.

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

1. Primera página: En la primera página del artículo se indicarán, en el orden que aquí se cita, los siguientes datos: título del artículo de hasta 130 caracteres (sin incluir espacios); título corto (45 caracteres sin incluir espacio); nombre y apellidos de los autores; nombre y dirección completos del centro de trabajo; sección a la que corresponde el artículo y consignar si existe o no conflicto de interés.

2. Resumen: Los manuscritos se enviarán con un resumen (ver especificaciones de cada sección en español y en inglés incluyendo este último el título del trabajo. El resumen deberá reunir las siguientes características: 1) ser comprendido sin necesidad de leer parcial o totalmente el artículo; 2) estar redactado en términos concretos desarrollando los puntos esenciales del artículo; 3) seguir en su redacción el esquema general del artículo, 4) no incluir material o datos no citados en el texto, ni hacer referencia a tablas y/o figuras.

3. Palabras clave: Todos los artículos deberán incluir 3 a 6 palabras clave en español y en inglés, de acuerdo con el MeSH de Index Medicus/Medline, disponible en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>.

4. Bibliografía: Las referencias bibliográficas deberán comprobarse por comparación con los documentos originales. Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa entre paréntesis, vaya o no acompañada del nombre de los autores. Se citarán todos los autores cuando fueran dos o menos. Si fueran más, el segundo será seguido de la expresión et al.

Los nombres de las revistas deberán abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus, disponible en: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/>.

Se evitará el uso de frases imprecisas como referencias bibliográficas; no podrán emplearse como tales observaciones no publicadas ni comunicaciones personales, pero las mismas sí podrán citarse entre paréntesis dentro del texto. Los originales aceptados pero aún no publicados, se incluirán en las citas bibliográficas como “en prensa”, entre corchetes.

En el listado de referencias, los artículos, libros, y demás publicaciones se presentarán de acuerdo a las Normas de Vancouver, como lo indican los siguientes ejemplos.

Revista

a) Artículo de revista estándar: Relacionar todos los autores si son seis o menos, si son siete o más, relacionar solo los seis primeros añadiendo la expresión et al.

Ej.: Solter NA, Wasserman SL, Auster KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophilic chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med.* 1976;294:687–90.

b) Trabajo publicado por una Institución (autor no especificado).

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Psychology. Recommended method for the determination of gammaglutamyltransferase in blood. Scand J Clin Lab Invest. 1976;36:119–25.

Libros y otras monografías

a) Autor(es) personal(es):

Osler AG. Complement: mechanisms and functions. Englewood Cliffs:Prentice-Hall; 1976.

b) Autor corporativo:

American Medical Association Department of Drugs. AMA Drug evaluations, 3rd ed. Littleton: Publishing Sciences Group; 1977.

c) Editor, compilador, director o autor:

Rhodes AJ, Van Rooyen CE, comps. Textbook of virology for students and practitioners of medicine and other health sciences. 5th ed. Baltimore Williams & Wilkins; 1968.

d) Capítulo de un libro:

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenetic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA, Jr, Sodeman WA, editores. Pathologic Physiology: Mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974. p. 457–72.

e) Conferencias:

Yalow RS. New insights with radioimmunoassay. Special Lecture. Western Association of Physicians, 1 Feb. 1978, Carmel, California. National Center for Health Statistics.

f) Artículos en periódicos ordinarios (no revistas médicas):

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain: Discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. The Wall Street Journal. 12 Agosto 1977, 1 (col. 1), 10 (col. 1).

5. Figuras: Las figuras (gráficos, esquemas, fotografías) se seleccionarán cuidadosamente, procurando que sean de buena calidad y omitiendo las que no contribuyan a una mejor comprensión del texto.

Deberán estar numeradas de manera correlativa y conjunta y contar con un título explicativo y una leyenda explicativa al pie.

La resolución mínima de las imágenes será de 300 dpi y deberán ser enviadas en archivo separado del manuscrito.

Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel y en Internet en Experiencia Médica.

6. Tablas: Las tablas se presentarán al final del manuscrito, una por página, numeradas correlativamente. Deberán ser claras y sin rectificaciones, tener un título explicativo, y las siglas y abreviaturas se incluirán en una nota explicativa al pie. Si una tabla ocupara más de una hoja se repetirán los encabezamientos en la hoja siguiente.

7. Agradecimientos: Cuando se considere necesario, se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo.

SECCIONES

Artículos Originales: Son trabajos preferentemente prospectivos, de investigación clínica, y otras contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento. Tendrán una extensión máxima de 4.000 palabras (sin incluir referencias) y no más de 50 referencias. El texto deberá estructurarse en: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión.

a) **Introducción:** Será lo más breve posible y su regla básica consistirá en proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. No deberá incluir resultados o conclusiones.

b) **Material y métodos:** Indicarán (1) las características de la serie estudiada, (2) el criterio de selección empleado, (3) las técnicas utilizadas, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información, (4) el análisis estadístico realizado, descripto de forma detallada, (5) las guías o normas éticas seguidas.

c) **Resultados:** Relatarán, sin interpretar, las observaciones efectuadas con el material y métodos empleados. Estos datos podrán publicarse en detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras.

d) **Discusión:** El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema. Destacan aquí: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

Revisiones: Deben tratar sobre temáticas cuya actualización resulte pertinente y fundamentarse con una excelente revisión bibliográfica. Serán escritas a solicitud del Comité Editorial, aunque los autores interesados en contribuir en la sección podrán enviar a la Secretaría Editorial (experienciamedica@hospitalprivadosa.com.ar) un resumen del artículo propuesto de hasta 1000 palabras para su valoración por el Comité Editorial.

Tendrán una extensión máxima de 3.000 palabras, no más de 30 referencias y hasta 8 tablas o figuras. El resumen no deberá exceder las 250 palabras y el manuscrito tendrá una organización libre.

Guías y Protocolos: Su objetivo es hacer un resumen de rápida lectura acerca de alguna patología, incluyendo los puntos principales que hacen al diagnóstico diferencial de la misma. Debe incluir una actualización del tema y resumen de mecanismos fisiopatogénicos la estructura sugerida es: definición, epidemiología, fisiopatogenia, metodología diagnóstica o terapéutica.

La extensión máxima de las mismas serán 2500 palabras y no deberá superar las 30 referencias. El texto no incluirá resumen y se estructurará siguiendo las mismas recomendaciones que los trabajos originales. Se sugiere resumir la información en tablas o diagramas de flujo.

Casos clínicos/Casuísticas: Se refiere a la descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que suponen una aportación importante al conocimiento del proceso, realizando una revisión crítica de la literatura.

Tendrá una extensión máxima de 1500 palabras, no más de 10 referencias bibliográficas y hasta 3 figuras o tablas. El texto no incluirá resumen y se estructurará en introducción, descripción del caso y discusión.

Cartas al Director: Son comentarios relativos a artículos publicados recientemente tanto en la revista Experiencia Médica como en otras revistas. Tendrán una extensión máxima de 500 palabras y no más de 10 referencias. El texto no incluirá resumen y no se estructurará en apartados.

Imágenes en Medicina: presenta imágenes ilustrativas de un caso clínico. El texto tendrá una extensión máxima de 500 palabras, no más de 5 referencias bibliográficas. No incluirán resumen y el manuscrito se organizará en Caso Clínico y Comentarios.

Bioética y otros temas de interés en Medicina: Tendrán una extensión máxima 2000 palabras, no más de 10 referencias bibliográficas y hasta 2 tablas y/o figuras. El resumen no será estructurado y no deberá exceder las 250 palabras. El manuscrito tendrá estructura libre.