

## EL SIMBOLISMO MÉDICO: LA LUCHA ETERNA



En 1968 el Dr. José Manrique Izquieta fue uno de los fundadores de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, que se debió a su esfuerzo, y el de prestantes personalidades guayaquileñas. El Dr. Manrique primero consiguió la donación del terreno y luego la emisión de bonos que personalmente salió a vender a las calles obteniendo S./ 1'400.000 para la construcción del edificio. Después se preocupó de su adecuación y fue el primer Decano, dictando las cátedras de Fisiología y Clínica Cardiológica hasta 1974. Previamente en 1972 asumió el rectorado interinamente por breve tiempo por renuncia del titular y en momentos que, habiéndose producido un peligroso conflicto interno en el que se requería su intervención por su prestigio y autoridad moral. Superado el impasse a las pocas semanas, renunció por sensibilidad personal y para dejar el paso libre a las nuevas generaciones.

El Dr. Manrique, aficionado como era al arte, esculpió el mural de una extensión de seis metros denominado "El simbolismo médico" en la fachada del edificio de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; una cruz con la figura de un galeno quien para ejercer su profesión debe llevar al paciente al ideal médico, sostenido en la mano, y en la otra culmina con el caduceo (cadux, heraldo), símbolo de autoridad, emblema de paz e insignia de oficio y la fuerza usada por el hombre para su protección física; es la representación constante de la lucha eterna entre la vida y la muerte, sabiendo que la misma es injusta porque la muerte siempre vencerá, según lo testificado por un colaborador de esa época.

# MEDICINA

REVISTA CIENTÍFICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

ISSN 1390-0218

## AUTORIDADES Y COMITÉ EDITORIAL

Econ. MAURO TOSCANINI SEGALE, MBA, MSc.  
Rector - Presidente Honorario

Econ. LUIS FERNANDO PROAÑO, Mgs.  
Vicerrector Administrativo

Lic. MARÍA CECILIA LOOR DUEÑAS, Mgs.  
Vicerrectora Académica

Ing. WALTER MERA ORTIZ, Ph.D.  
Vicerrector de Investigación y Posgrado

Dr. GUSTAVO RAMÍREZ AMAT, Mgs.  
Decano, Facultad de Ciencias Médicas - Presidente

Dr. ANTONIO AGUILAR GUZMÁN, Mgs.  
Director

Dr. XAVIER LANDÍVAR VARAS, MSc.  
Editor

Dr. JAIME SORIA VITERI  
Editor adjunto

## MIEMBROS

- DR. PETER CHEDRAUI ÁLVAREZ  
Director de Docencia, Maternidad Enrique C. Sotomayor, Guayaquil, Ecuador.
- DR. EDUARDO GÓMEZ LANDIRES  
Catedrático de Medicina Tropical, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil y Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Jefe Nacional de Laboratorios de Diagnóstico de Malaria, SNEM "Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria", Guayaquil, Ecuador.
- DR. FERNANDO SILVA CHACÓN  
Ex líder en el Servicio de Otorrinolaringología, hospital Francisco de Ycaza Bustamante, Guayaquil, Ecuador.
- DR. ALBERTO RIGAIL AROSEMENA  
Director del Centro de Seguridad y Salud en el Trabajo, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.
- DRA. MARITZA GUERRERO CEDEÑO  
Directora de Internado, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.
- OD. JENNY CHÁVEZ REGATO  
Catedrática de endodoncia, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.
- DR. ROBERTO GILBERT FEBRES CORDERO  
Director General, hospital-clínica Guayaquil, cirujano cardiovascular, Guayaquil, Ecuador.
- DR. LUIS HIDALGO GUERRERO  
Director, Maternidad Enrique C. Sotomayor, Guayaquil, Ecuador.
- DR. PATRICIO MONCAYO BURNEO  
Cardiólogo, Centro Médico Abel Gilbert, Catedrático de Cardiología, posgrado, Universidad de Guayaquil, Ecuador.
- DR. EDUARDO VITERI CORONEL  
Delegado ante Ecuador de la Sociedad Internacional de Cirugía Refractaria – Academia Americana de Oftalmología, Guayaquil, Ecuador.
- DRA. LUZ ABARCA COLOMA  
Coordinador del Área de Medicina Interna, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Jefe de Sala San Vicente, hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador.

## COMITÉ DE ARBITRAJE EXTRANJERO

- DR. CARLOS JARAMILLO TOBÓN  
Director del Instituto de Virología y Enfermedades Infecciosas; Asesor, Laboratorio de Salud Pública SDS de Bogotá, Colombia.
- DR. OLIMPIO RODRÍGUEZ SANTOS  
Especialista de II Grado en Alergología, Policlínico Universitario Docente Previsora, Camagüey, Cuba.
- DR. RAÚL RÍOS MÉNDEZ  
Cardiólogo infantil intervencionista. Intensivista pediátrico. Sección de Cardiopatías Congénitas en niños y adultos. Hospital El Cruce y Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina.
- DR. CÉSAR EMILIO SILVERIO GARCÍA  
Jefe del Servicio de Hepatología y Trasplante hepático, Gastroenterólogo, hospital Pediátrico Docente William Soler, Boyeros, La Habana, Cuba.
- DR. CRISTÓBAL ABELLO MUNARRIZ  
Director de la Clínica de Cirugía Pediátrica–Minimamente Invasiva. Endocirugía Avanzada de Alta Complejidad, Barranquilla, Atlántico, Colombia.
- DRA. MÓNICA NIVELÓ CLAVIJO  
Académica del Departamento de Atención Primaria y Salud Familiar de la Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile.

▶ **REVISTA MEDICINA**  
**VOL. 19 (1), 2015**  
**MARZO, 2016**

▶ **ISSN**  
1390-0218

### EQUIPO EDITORIAL

#### ▶ **CORRECCIÓN METODOLÓGICA PARA BASE DE DATOS**

DR. DIEGO ANTONIO VÁSQUEZ CEDEÑO, MD. CARLOS PEÑAHERRERA OVIEDO, MD. MARÍA DUARTE MARTÍNEZ, MD. JENNY CHÁVEZ REGATO, MD. ROCIO GARCÍA SANTIBAÑEZ, MD. XAVIER ANDRADE GONZÁLEZ.

#### ▶ **SOPORTE TÉCNICO INFORMÁTICO**

ING. ROBERTO GARCÍA SÁNCHEZ.

#### ▶ **CORRECCIÓN DE IDIOMA ESPAÑOL**

LIC. JANET LARA MORA.

#### ▶ **TRADUCCIÓN IDIOMA INGLÉS**

LIC. SARA RIVADENEIRA ENRÍQUEZ, COORDINADORA DE PASANTÍAS DE TRADUCCIÓN. ESTUDIANTES DE LA CARRERA DE LENGUA INGLESA, MENCIÓN TRADUCCIÓN, FACULTAD DE ARTES Y HUMANIDADES.

#### ▶ **IDIOMA PORTUGUÉS**

BIÓL. M.Sc. JUAN PABLO AGUILAR CABEZAS.

#### ▶ **DIAGRAMACIÓN**

INGRID CEDEÑO VILLENA.

#### ▶ **DISEÑO DE PORTADA**

ING. ROBERTO GARCÍA SÁNCHEZ.

#### ▶ **REDACCIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL, AV. CARLOS JULIO AROSEMENA, KM. 1 ½; EDIFICIO PRINCIPAL, 2DO. PISO, DIRECCIÓN DE PUBLICACIONES. APARTADO POSTAL: 09-01-4671. GUAYAQUIL-ECUADOR. TELEFAX: 593-04-2209210-2200804 EXT. 2636-2634. CORREO ELECTRÓNICO: revista.medicina@cu.ucsg.edu.ec

#### ▶ **IMPRESIÓN**

OFFSET GRABA  
1.000 EJEMPLARES

© UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL, ECUADOR.

TODOS LOS ARTÍCULOS QUE APARECEN EN LA REVISTA MEDICINA SON DE EXCLUSIVA RESPONSABILIDAD DE SUS AUTORES.

REVISTA INDEXADA

latindex



**WAME**  
world association of medical editors

LILACS



**GALE**  
CENGAGE Learning

# TABLA DE CONTENIDOS – TABLE OF CONTENTS – TABELA DE CONTEÚDO

EDITORIAL – CORPO EDITORIAL

4

## ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN – RESEARCH REPORTS – ARTIGOS DE PESQUISA

<b>CONCORDANCIA HISTOPATOLÓGICA ENTRE LA CITOLOGÍA Y LA BIOPSIA ANAL EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES PORTADORES DE VIH Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL ASOCIADA A VPH</b> HISTOPATHOLOGICAL COMPARISON BETWEEN CYTOLOGY AND ANAL BIOPSY IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN WHO ARE HIV CARRIERS AND ANAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA ASSOCIATED WITH HPV. CONCORDÂNCIA HISTOPATOLÓGICA ENTRE A CITOLOGIA E A BIÓPSIA ANAL EM HOMENS QUE FAZEM SEXO COM HOMENS PORTADORES DE HIV E NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ASSOCIADAS COM HPV. CHRISTIAN BAJO RÍOS, FRANCISCO RAMÍREZ CABEZAS, RICARDO GARCÍA SOBARZO.	5
--	---

<b>ESTUDIO DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA CON SPECKLE-TRACKING VALORES NORMALES EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA</b> STUDY OF THE MYOCARDIAL FUNCTION USING NORMAL VALUES BY SPECKLE-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY IN A PEDIATRIC POPULATION. ESTUDO DA FUNÇÃO MIOCÁRDICA PELA ECOCARDIOGRAFIA COM SPECKLE-TRACKING VALORES NORMAIS EM UMA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA. MARCO DURÁN ALEMÁN, ISABEL FREIRE BARREZUETA.	10
---	----

<b>EVALUACIÓN DE LA INTERRELACIÓN DE CRONOLOGÍA Y SECUENCIA DE ERUPCIÓN DE CANINO Y SEGUNDO PREMOLAR SUPERIOR EN PACIENTES ENTRE LOS 9 Y 12 AÑOS DE EDAD</b> EVALUATION OF THE INTERRELATION OF CHRONOLOGY AND SEQUENCE OF ERUPTION OF THE CANINE TOOTH AND MAXILLARY SECOND PREMOLAR IN PATIENTS BETWEEN 9 AND 12 YEARS OLD. AVALIAÇÃO DA INTER-RELAÇÃO DA CRONOLOGIA COM A SEQUÊNCIA DE ERUPÇÃO DO CANINO E SEGUNDO PRÉ-MOLAR SUPERIOR EM PACIENTES COM IDADES ENTRE NOVE E DOZE ANOS DE IDADE. DANIEL GONZÁLEZ LEMA, MARÍA TERREROS DE HUC.	21
---	----

<b>REGISTRO RETROSPECTIVO DE FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN GUAYAQUIL</b> RETROSPECTIVE RECORD OF FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF CEREBROVASCULAR ACCIDENTS IN GUAYAQUIL. ESTUDO RETROSPECTIVO DE FATORES ASSOCIADOS COM O DESENVOLVIMENTO DE EVENTOS VASCULAR CEREBRAL EM GUAYAQUIL. IVETTE GUZMÁN ADUM, CAROLINA MORA ALARCÓN, DANIEL TETTAMANTI MIRANDA.	25
---	----

<b>UNA ESTIMACIÓN DE RESPUESTA EN CASO DE SISMO GRAVE</b> AN ESTIMATE OF RESPONSE IN CASE OF SEVERE EARTHQUAKE. UMA ESTIMATIVA DE RESPOSTA EM CASO DE UM GRAVE SISMO. GUSTAVO RAMÍREZ AMAT, GIAFFAR BARQUET ABI HANNA, CARLOS SANTANA VÉLIZ.	33
---	----

## REPORTE DE CASOS CLÍNICOS – CLINICAL CASE REPORT – RELATO DE CASOS CLÍNICOS

<b>COEXISTENCIA ENTRE POLIMIOSITIS Y ENFERMEDAD DE CASTLEMAN; PRESENTACIÓN DE UN CASO</b> COEXISTENCE BETWEEN POLYMYOSITIS AND CASTLEMAN DISEASE; PRESENTATION OF A CASE. COEXISTÊNCIA ENTRE POLIMIOSITE E DOENÇA DE CASTLEMANS; A APRESENTAÇÃO DE UM CASO. ANTONIO WONG LAM, ROSA BARBOSA COBOS, CRISTINA CUESTA MEJÍAS, KARLA CAMPOZANO VÁSQUEZ.	39
---	----

<b>SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO</b> VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROME: PRESENTATION OF A CLINICAL CASE. SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA: APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO. MARÍA CAMILA CHIQUITO FREILE, JUAN PABLO GUTIÉRREZ MENDOZA.	45
--	----

<b>SECCIÓN TOTAL DEL NERVIUM NEUMOGÁSTRICO POSTERIOR A TRAUMA PENETRANTE DE CUELLO: DESCRIPCIÓN DE UN CASO</b> TOTAL SECTION OF THE VAGUS NERVE AFTER A PENETRATING NECK TRAUMA: A CASE REPORT. SECÇÃO TOTAL DO NERVO NEUMOGÁSTRICO APÓS TRAUMA PENETRANTE DO PESCOÇO: DESCRIÇÃO DE UM CASO. JAMES NEIRA BORJA, COLÓN MANZO VERDEZOTO, BORIS CABALLERO PINEDA, CARLOS LUIZ GUANOLUIZA.	50
---	----

<b>USO DE MEMBRANA AMNIÓTICA COMO COBERTURA TEMPORAL EN PACIENTES CON QUEMADURAS DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA</b> USE OF AMNIOTIC MEMBRANE AS TEMPORARY COVERAGE IN BURN PATIENTS AT THE LUIS VERNAZA HOSPITAL. UTILIZAÇÃO DE MEMBRANA AMNIOTICA COMO COBERTURA TEMPORÁRIA EM PACIENTES COM QUEIMADURAS DO HOSPITAL LUIS VERNAZA. FERNANDO QUINTANA JEDERMANN, STALIN DE LOOR ZAMBRANO.	54
---	----

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA – REVIEW ARTICLES – REVISÃO BIBLIOGRAFICA

<b>PATOGÉNESIS DE DENGUE: CONSIDERACIONES MOLECULARES</b> PATHOGENESIS OF DENGUE: MOLECULAR CONSIDERATIONS. PATOGÊNESE DA DENGUE: CONSIDERAÇÕES MOLECULARES. EDUARDO JURADO COBEÑA, MARY REGATO ARRATA.	58
--	----

## ARTÍCULO ESPECIAL – SPECIAL ARTICLE – ARTIGO ESPECIAL

<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y ESTRATEGIA PICOT</b> RESEARCH QUESTION AND PICOT STRATEGY. PERGUNTA DE PESQUISA E ESTRATÉGIA PICOT. CARLOS PEÑAHERRERA OVIEDO, JAIME SORIA VITERI.	66
--	----

## RELACIÓN MÉDICO - PACIENTE

Cuando nos referimos a la ética, sabemos que es una rama de la filosofía que estudia racionalmente qué es la moral, la virtud, la felicidad, el buen vivir junto al deber ser; en cambio la moral se refiere al conjunto de valores, normas, preceptos y costumbres.

Por otra parte, el oncólogo norteamericano Van Rensselaer Potter, en 1971 acuñó el neologismo bioética, que lo define como “el puente entre las ciencias biológicas y las humanidades”; es decir, la disciplina que humaniza a las ciencias biológicas.

Surge entonces la bioética para regular los efectos de la manipulación de la vida, y las consecuencias de la investigación científica. El avance de la tecnología sin una regulación ética es impredecible; basta referir la existencia de un arsenal de energía nuclear que es más que suficiente para hacer desaparecer a la especie humana y toda señal de vida en nuestro planeta tierra.

Tampoco podemos dejar de mencionar la irresponsable actitud del hombre que sin medir sus ambiciones, atiza el calentamiento global, el efecto invernadero, la explosión demográfica, la esterilización de nuestra madre tierra, entre otras; acciones que ponen en evidencia que la ética y bioética tienen mucho que replantear sobre el accionar del ser humano.

La investigación médica es importante para mejorar varios indicadores de calidad y nivel de vida; sin embargo, en muchas ocasiones ha abusado de la persona humana, violando su dignidad; ejemplos difíciles de olvidar son los excesos de científicos durante la Segunda Guerra Mundial que investigaron en seres humanos vulnerables, niños, ancianos, mujeres de toda condición, entre otros. Tampoco es tolerable la investigación sobre la sífilis con personas de raza negra, a quienes no se les dio tratamiento expresamente para observar la evolución natural de esta enfermedad, justo cuando empezaba el florecimiento de uno de los más importantes antibióticos descubiertos como lo fue la penicilina. Las ciencias humanas han alzado su voz de alerta ante tantas violaciones.

El desarrollo de los códigos éticos y la regulación de la investigación se imponen en la práctica clínica general dadas las consecuencias de las distorsiones que se han cometido. Por tanto, en 1971 surge la bioética para tratar de orientar el descontrol de la investigación biomédica y el uso indiscriminado de la tecnología en la clínica.

En 1979, se difunden dos documentos claves para la investigación, el Informe Belmont y el libro de Beauchamp y Childress; ambos relacionados con el modelo principialista de la Bioética. En estos textos se plantean los cuatro principios fundamentales de la Bioética: autonomía, no maleficencia, justicia y beneficencia.

También la Declaración de Helsinki, elaborada en 1946 por la Asociación Médica Mundial en Londres y adoptada en 1964 en Helsinki (Finlandia), es un documento clave en la historia de la ética en investigación; convirtiéndose en un referente internacional.

Así mismo, el Código de Nuremberg de 1947, considerado el primer antecedente de relevancia internacional sobre ética de la investigación; también llamado “Caso Médico”, uno de los juicios contra la Alemania nazi.

En el Informe de Belmont, creado por el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los EE.UU. de Norteamérica titulado “Principios Éticos y Pautas para la Protección de los Seres Humanos en la Investigación” y creado en 1979, se destacan las tres normas generales prescriptivas: respeto, beneficencia y justicia.

En 1982 el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) publicó el documento “Propuestas de Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos”; con ella se determinó las guías para la aplicación en países en desarrollo de los principios establecidos por el Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki.

Con estos antecedentes se destaca que la piedra angular del accionar médico es la relación médico-paciente, en ella se plasman los cuatro principios universales.

Los conceptos de la relación médico-paciente ha cambiado en los últimos 25 años más que en los últimos 25 siglos.

Mark Siegler en 1997 publicó los periodos de esta relación clínica:

- La era del paternalismo médico, que va desde el año 500 AC a 1960, donde el médico es el único responsable de las decisiones sobre el paciente.
- La era autonómica que toma fuerza a partir de los años 60. En 1969 la Asociación Americana de Hospitales, da origen al primer código de derechos de los pacientes. Surge el consentimiento informado.
- Era del contribuyente; al médico no solo se le exige eficacia en tratar al paciente, sino también eficiencia en gestionar los recursos sanitarios.

La percepción de los médicos es que se sienten poco valorados y que la tecnología en medicina atenta contra la relación humana médico-paciente. Por otro lado los pacientes son cada vez más críticos, exigentes y demandantes.

Sin embargo tomando a la comunicación como la clave del éxito en esta relación médico-paciente, se puede llegar a un consenso y permitir que el médico pueda salir del modelo paternalista.

Otra arista de preocupación del médico es la judicialización como consecuencia de dos variables: el empoderamiento de la ciudadanía y la falta de formación en habilidades de comunicación.

En resumen la relación médico-paciente sigue siendo el fundamento del ejercicio médico. Para tener una adecuada comunicación, se torna imprescindible que las instituciones formadoras de los profesionales en el área de la salud, contemplen en su malla microcurricular, las suficientes y necesarias materias que solventen esta imperiosa necesidad.

Dr. Antonio Aguilar Guzmán  
**Director**

# CONCORDANCIA HISTOPATOLÓGICA ENTRE LA CITOLOGÍA Y LA BIOPSIA ANAL EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES PORTADORES DE VIH Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL ASOCIADA A VPH

HISTOPATHOLOGICAL COMPARISON BETWEEN CYTOLOGY AND ANAL BIOPSY IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN WHO ARE HIV CARRIERS AND ANAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA ASSOCIATED WITH HPV

CONCORDÂNCIA HISTOPATOLÓGICA ENTRE A CITOLOGIA E A BIÓPSIA ANAL EM HOMENS QUE FAZEM SEXO COM HOMENS PORTADORES DE HIV E NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ASSOCIADAS COM HPV

CHRISTIAN BAJO RÍOS<sup>1</sup>, FRANCISCO RAMÍREZ CABEZAS<sup>2</sup>, RICARDO GARCÍA SOBARZO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital General Regional N°1 de Tijuana del Instituto Mexicano del Seguro Social, Tijuana, Baja California, México.

<sup>2</sup> Hospital Universitario de Guayaquil del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, hospital clínica San Francisco, Guayaquil, Ecuador.

<sup>3</sup> ISSSTE, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, hospital Fray Junípero Serra, Tijuana, Baja California, México.

## Resumen

**Objetivo:** determinar la concordancia de los resultados de la citología y la biopsia anal en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) portadores de VIH y neoplasia intraepitelial anal (NIA) asociada a virus del papiloma humano (VPH). **Materiales y métodos:** estudio observacional transversal, de diciembre de 2011 a diciembre de 2013 para determinar la concordancia de los resultados de la citología y la biopsia anal en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) portadores de VIH y NIA asociada a VPH en pacientes del hospital de Infectología del Centro Médico Nacional la Raza. Se realizó análisis estadísticos descriptivos. **Resultados:** se estudiaron 92 sujetos VIH positivos y VPH positivo, el reporte histopatológico definitivo de las biopsias anales fueron: neoplasia intraepitelial de bajo grado en 39 %, neoplasia intraepitelial de alto grado 4 %, células atípicas de significado incierto 3 %, normales en 27 %, con cambios inflamatorios reactivos en 23 % y muestras inadecuadas para el diagnóstico el 9 %. La concordancia observada entre los dos métodos diagnósticos fue de 0.90 según alfa de Cronbach. **Conclusión:** el grado de concordancia del 90 % de las biopsias y citologías anales, indica que son buenos métodos de seguimiento de los pacientes infectados con VIH y VPH, y permite detectar en forma oportuna lesiones precancerígenas, brindando diagnóstico y tratamiento oportuno.

**PALABRAS CLAVE:** neoplasias, carcinoma in situ, infección por Papillomavirus, VIH, conducta sexual.

## Abstract

**Objective:** to determine the matching of the results of cytology and anal biopsy in men who have sex with men (MSM) who are HIV carriers and anal intraepithelial neoplasia (AIN) associated with human papillomavirus (HPV). **Materials and methods:** cross-sectional observational study from December 2011 to December 2013 to determine the matching of the results of cytology and anal biopsy in men who have sex with men (MSM) who are HIV carriers and AIN associated with HPV in patients with Infectious Diseases at the La Raza National Medical Center. Descriptive statistical analysis was performed. **Results:** 92 HIV positive and HPV positive subjects were studied, the final histopathological report of anal biopsies were: low-grade intraepithelial neoplasia in 39%, high-grade intraepithelial neoplasia 4%, atypical cells of undetermined significance 3%, normal in 27%, with reactive inflammatory changes in 23% and inadequate samples for diagnosis 9%. The matching observed between both diagnostic methods was 0.90 based on Cronbach's alpha. **Conclusion:** the matching degree of 90% of the anal Pap smears and biopsies indicates that they are good monitoring methods of patients infected with HIV and HPV, and can detect precancerous lesions in a timely manner, providing prompt diagnosis and treatment.

**KEYWORDS:** neoplasms, carcinoma in situ, Papillomavirus infections, HIV, sexual behavior.

## Resumo

**Objetivo:** determinar a concordância dos resultados do exame citológico e a biópsia anal em homens que fazem sexo com homens (HSH) portadores de HIV e neoplasia intraepitelial anal (NIA) associada com o vírus do papiloma humano (HPV). **Material e método:** estudo observacional transversal, de dezembro de 2011 a dezembro de 2013 para determinar a concordância dos resultados do exame de citologia e a biópsia anal em homens que fazem sexo com homens (HSH) portadores de HIV e NIA associadas com HPV em pacientes do hospital de Infectologia do Centro Médico Nacional da Raza. A análise estatística descritiva foi realizada. **Resultados:** foram estudados 92 indivíduos HIV positivos e HPV positivos, o laudo histopatológico definitivo de biópsias anais foi: neoplasia intra-epitelial de baixo grau em 39 %, neoplasia intraepitelial de alto grau 4 %, células atípicas de significado incerto 3 %, normal em 27 %, com alterações inflamatórias reativas em 23 % e de amostragem inadequada para o diagnóstico em 9 %. A concordância observada entre os dois métodos de diagnóstico foi de 0,90 segundo alfa de Cronbach. **Conclusão:** o grau de concordância nos 90% de biópsias e citologias anais indica que são todos bons métodos de seguimento dos pacientes infectados com HIV e HPV e permite detectar oportunamente lesões pré-cancerosas, fornecendo o diagnóstico e o tratamento oportuno.

**PALABRAS-CHAVE:** neoplasias, carcinoma in situ, infecções por Papillomavirus, HIV, comportamento sexual.

RECIBIDO: 5/1/2015  
ACEPTADO: 26/2/2015

CORRESPONDENCIA: bajo99@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 6230 casos nuevos de cáncer anal fueron reportados al final del año 2012 por la American Cancer Society, y de éstos 780 ocasionaron directamente la muerte.<sup>1</sup> La neoplasia intraepitelial anal (NIA) tiene un alto riesgo de convertirse en cáncer debido a que las lesiones preneoplásicas del conducto anal tienden a desarrollarse en la unión escamo columnar sujeta a trauma e infecciones recurrentes.<sup>2,3</sup> En pacientes inmunocomprometidos es más frecuente que las lesiones intraepiteliales de alto grado del conducto anal tiendan a malignizarse.<sup>4</sup>

El departamento de sanidad del estado de Nueva York en Estados Unidos recomendó desde el año 2007 la realización de citología anal en la consulta inicial de estos pacientes, así como un seguimiento anual con anoscopía de alta resolución y biopsia cuando los resultados sean anormales.<sup>5</sup>

El agente causal de la NIA es el virus del papiloma humano (VPH); se han descubierto más de 100 tipos del virus, de los cuales 35 tienen afinidad por el epitelio ano genital. Éstos se han clasificado de forma general en dos grupos: los de bajo riesgo y los de alto riesgo. El 90 % de las verrugas genitales son causadas por los tipos 6 y 11, mientras que los tipos 16 y 18 se relacionan hasta en un 70 % con cáncer cervical y anal.<sup>6</sup> El centro de control de enfermedades de los Estados Unidos (CDC) ha estimado que el 75 al 80 % de los americanos con vida sexual activa contraerán la enfermedad en algún momento de su vida.<sup>7</sup> En contraste con la prevalencia asociada a la edad de la infección por VPH del cérvix en mujeres, que disminuye a partir de los 30 años, la prevalencia de la infección por VPH del conducto anal en HSH y VIH positivos es alta; significa un 50 a 60 por ciento y permanece constante durante toda la vida.<sup>8,9</sup> Esto podría estar relacionado a la infección por nuevos tipos de VPH resultado del gran número de parejas sexuales durante la vida de los pacientes HSH.

Es por esto que el propósito de este trabajo fue determinar la concordancia de los resultados de la citología y la biopsia anal en HSH portadores de VIH y NIA asociada a VPH en pacientes del hospital de infectología del Centro Médico Nacional la Raza en México DF, y de este modo determinar la prevalencia de neoplasia intraanal diagnosticada por biopsia anal y por citología en hombres que tienen sexo con hombres.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, en los servicios de Coloproctología, Anatomía Patológica y consulta externa del servicio de Infectología y el archivo clínico del Centro Médico Nacional la Raza de diciembre de 2011 a diciembre de 2013.

Los criterios de inclusión para la población seleccionada fueron: pacientes hombres que tienen sexo con hombres VIH positivo, mayores de 18 años, a los que se le realizó citología y biopsia anal. Se excluyó a los pacientes que no deseaban participar en el estudio ni realizarse la citología o biopsia, y a aquellos que no pudieron tomárseles las muestras.

Las variables que se estudiaron fueron: edad, tiempo con diagnóstico, número de parejas sexuales, tratamiento retroviral para VIH, conteo de CD4+ (inicial y actual), carga viral de RNA HIV (inicial y actual), resultados de la biopsia y de la citología.

Los sujetos elegibles llenaron la hoja de recolección de datos y se procedió a realizar la citología del conducto anal. No se emplearon lubricantes antes de la misma; se insertó un cepillo, de dacron o citobrush, en el conducto anal aproximadamente 3 a 4 centímetros para asegurar una toma adecuada de células de la zona de transición. Se abarcó toda la circunferencia del conducto anal realizando una presión gentil y una cuenta de diez segundos hasta su retiro, se efectuó la aplicación celular en las laminillas y éstas se conservaron en alcohol.

En relación a la toma de biopsia se insertó el anoscopio con la ayuda de un lubricante de base acuosa. A continuación, se introdujo un escobillón con una gasa empapada de ácido acético al 3 %, se dejó actuar por 2 minutos, a la espera de que la solución empape la pared del recto. Al introducir el anoscopio nuevamente se observaron las zonas que presentaron reacción aceto blanca positiva; este tejido sospechoso fue sometido a biopsia.

En caso de no encontrar lesiones sospechosas, se procedió a tomar biopsia de los cuadrantes de la zona de transición, preservando las muestras en formol. Se enviaron las biopsias a estudio histopatológico, y se compararán resultados entre sí. Los resultados se registraron en una base de datos para su posterior análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo utilizando frecuencias y porcentajes o medianas con rangos intercuartiles (IQR) según fuera adecuado. Se consideró el intervalo de confianza del 95 %. Se utilizó la alfa de Cronbach para obtener el grado de concordancia que existe entre PAP y la biopsia para identificar NIA en los HSH portadores de VIH. Para el análisis de los datos se utilizó el software SPSS (IBM Corporation, EEUU)<sup>®</sup>

### RESULTADOS

Se incluyeron en total 92 pacientes que fueron referidos de la clínica de VIH del hospital de infectología del Centro Médico Nacional La Raza a la consulta externa de Coloproctología donde se realizó la citología y la biopsia anal. Un paciente perdió el seguro social durante el estudio y su expediente clínico no pudo ser valorado en el archivo por lo que fue excluido del análisis estadístico. La mediana de edad fue de 34 años (IQR 28-44), el tiempo de diagnóstico del VIH tuvo una mediana de 2 años (IQR 1-4), la mediana de número de parejas sexuales fue de 15 (IQR 6-30). Un total de 92 % de los pacientes se encuentran bajo tratamiento antirretroviral altamente activo y 23 % de ellos con inhibidores de la proteasa. Se obtuvo la mediana de CD4+ iniciales de los pacientes al momento del diagnóstico que fue de 241 células/uL (IQR 96-442), el 45 % de los pacientes presentaron CD4+ iniciales < 200 células/uL. La mediana de carga viral de RNA VIH-1 al momento del diagnóstico fue 124,013 copias/ml (IQR 32,218-398,749), 59 % de los pacientes presentaron una carga viral de RNA VIH-1 >100,000 copias/ml (tabla 1 y 2).

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASEALES DE LA POBLACIÓN**

CARACTERÍSTICAS	MEDIANA (n=92)	RANGOS (IQR 25-75)
Edad	34	28-44
Tiempo de diagnóstico del VIH	2	1-4
Número de parejas sexuales	15	6-30
CD4+anual	386 cel/ml	275-572
Carga viral RNA VIH-1 actual	36 copias/ml	<20-827
CD4+inicial	241 cel/ml	96-442
Carga viral RNA VIH-1 inicial	124.013 copias/ml	32.218-398.749

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS E INMUNOLÓGICAS EN LA POBLACIÓN**

CARACTERÍSTICAS	PORCENTAJE % (n=92)
CD4+actual <200cel/µl	17
CD4+inicial menor a 200 cel/ml	45
Carga viral RNA VIH-1 actual > 100,000 copias /ml	7
Carga viral RNA VIH-1 actual > 100,000 copias /ml	59
TARAA	92
Inhibidores de proteasa	23

Los resultados de las biopsias anales fueron los siguientes: neoplasia intraepitelial de bajo grado en 39 % de los pacientes, neoplasia intraepitelial de alto grado 4 %, células atípicas de significado incierto 3 %, normales en 27 %, con cambios inflamatorios reactivos en 23% y muestras inadecuadas para el diagnóstico, el 9 %. Se encontró un 3 % de lesiones asociadas a herpes virus y 1 % con lesiones asociadas a treponema. (tabla 3). La frecuencia de neoplasia intraepitelial anal fue de 43 % (95 % IC 25-45).

**TABLA 3. ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS EN LA BIOPSIA ANAL**

CARACTERÍSTICAS	PORCENTAJE % (n=92)
Citología normal	27
Cambios reactivos inflamatorios	23
Células atípicas significado incierto	3
Neoplasia intraepitelial bajo grado	39
Neoplasia intraepitelial alto grado	4
Lesiones asociadas a herpes	3
Lesiones asociadas a treponema	1
Muestra inadecuada	9

ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS EN LA CITOLOGÍA ANAL	
Citología normal	23
Cambios reactivos inflamatorios	20
Células atípicas significado incierto	3
Neoplasia intraepitelial bajo grado	29
Neoplasia intraepitelial alto grado	7
Muestra inadecuada	12

Los resultados de las citologías fueron los siguientes: neoplasia intraepitelial de bajo grado en 29 % de los pacientes, 7 % neoplasia intraepitelial de alto grado, células atípicas de significado incierto 3 %, citologías normales en 23 %, con cambios inflamatorios reactivos en 20 % y muestras inadecuadas para el diagnóstico del 12 %. Se calculó la prevalencia de neoplasia intraepitelial anal con un nivel de confianza del 95 % con un tamaño de la muestra de 92, 32 positivos con un intervalo de confianza del 95 % dando como resultado 36 % (95 % IC 25-45). La concordancia observada entre los dos métodos diagnósticos fue de 0.90 según alfa de Cronbach (tabla 4).

**TABLA 4. CONCORDANCIA DE NIA ENTRE CITOLOGÍA Y BIOPSIA ANAL**

Citología	BIOPSIA		
	NIA presente	NIA ausente	Total
NIA presente	39	58	97
NIA ausente	53	34	87
Total	92	92	184

## DISCUSIÓN

Los hallazgos en este estudio son congruentes con lo publicado en la literatura médica internacional en donde se comunica que la prevalencia de NIA varía de un 46 a un 86 por ciento, debido a que los métodos diagnósticos, las poblaciones y los diseños de los estudios varían.<sup>10-13</sup>

Estos resultados son diferentes a los de Palefsky y colaboradores que en 1968, encontraron una prevalencia de 93 % de DNA del VPH en pacientes con VIH hombres que tienen sexo con hombres mediante estudio de reacción en cadena de la polimerasa; sin embargo no reportaron la frecuencia de NIA asociada al virus.<sup>13</sup>

La fuerte correlación encontrada entre la citología y anoscopía suma evidencia a los resultados reportados por Mallari y colaboradores en su estudio retrospectivo de correlación entre citología y anoscopía en 285 sujetos de alto riesgo, cuya frecuencia fue del 66.5 % de displasia corroborada por biopsia, de ellas 42 presentaron neoplasia intraepitelial de alto grado.

Por citología detectaron una frecuencia del 19,5 %, la limitante de este estudio es que el análisis histopatológico se hizo por 2 diferentes laboratorios.<sup>10,14</sup> Mientras que la fortaleza del estudio fue la realización de anoscopía de alta resolución además de citología, lo que podría explicar la elevada frecuencia encontrada en este estudio.

Las diferencias de los resultados encontrados en este estudio comparados con otros, es que no se cuenta con anoscopía de alta resolución, que en conjunto con citología y toma de biopsia mejoran la sensibilidad y especificidad diagnóstica porque permite visualizar cambios citológicos y vasculares relacionados con el VPH.

El beneficio de la detección oportuna en hombres que tienen sexo con hombres se ha demostrado en términos de costo-beneficio, realizando pruebas de detección oportuna anual para pacientes VIH+ y cada 2 a 3 años para el resto de la población.<sup>10,15</sup> En los enfermos que resulten con displasia de alto grado algunos autores sugieren que solamente se deben vigilar cada 6 meses mediante una citología y anoscopia de alta resolución; los otros recomiendan el tratamiento quirúrgico con resección transanal de la lesión.<sup>13</sup>

En los hombres con VIH y que practican coito anal con hombres está demostrado el desarrollo del cáncer anal; pero la asociación del VIH con la progresión del cáncer anal es difícil de comprobar.<sup>9,16</sup> El VPH es una infección asintomática que lleva al desarrollo de cáncer en una minoría de los pacientes que sufren esta infección por largo tiempo. Informes recientes indican que los sujetos con VIH+ viven mayor tiempo gracias a la terapia antirretroviral y tienen un aumento en la incidencia del cáncer anal.<sup>9,10</sup> Este incremento de displasia y cáncer anal se ha observado en los pacientes VIH+ que tienen relaciones hombre con hombre, en los pacientes VIH+ heterosexuales y en las mujeres VIH+ que niegan relaciones anales. Los pacientes VIH+ son más susceptibles de presentar displasia de bajo o alto grado y de progresar a alto grado en un período de 2 años.<sup>9,17,18</sup> Estos dos hallazgos se presentan más frecuentemente cuando la cuenta de CD4 es < 200 células/mL.

Lo anterior sugiere una correlación estrecha de VIH y cáncer anal. Se sigue acumulando evidencia de que mientras los hombres y mujeres VIH+ vivan un tiempo mayor gracias a la terapia antirretroviral, la infección por VPH resultará en displasia o cáncer anal, y los pacientes más susceptibles serán los que estén más inmunocomprometidos.<sup>10,13,19</sup>

Cuando se comparan los resultados de la citología anal con los obtenidos mediante la biopsia, se encuentra una sensibilidad del 90 % para el diagnóstico de lesiones de bajo y alto grado, así como de alteraciones inflamatorias. Sin embargo, la citología podría ser buen método de detección oportuna ya que es eficaz para la identificación de este tipo de patología, y además es muy barato y de fácil acceso para la población.

Cuando se comparan los resultados de la biopsia con los de la anoscopía de alta definición, se pueden observar diferencias para el diagnóstico de la lesión de bajo grado y de las alteraciones inflamatorias. Un inconveniente de la anoscopia de alta definición es que puede ser operador dependiente, al igual que la citología y la interpretación de la biopsia. Es importante señalar que las lesiones de alto grado son las que más se relacionan con la progresión hacia carcinoma epidermoide requiriendo tratamiento.

Por ello, se propone con este estudio realizar citología anal en todos los casos, y en aquellos con lesiones de bajo o alto grado, continuar con anoscopia de alta definición y biopsia de las lesiones sospechosas. Si se corrobora la presencia de lesión de alto grado, el paciente deberá ser sometido a alguna de las diversas formas de tratamiento y continuar con el monitoreo a los 3 meses. En caso de ser negativo se sugiere continuar con la detección anual.

### CONCLUSIONES

El grado de concordancia entre la biopsia y citología anal es elevada permitiendo realizar buenos seguimientos con ambos métodos. Ambas pruebas pueden detectar en forma oportuna lesiones precancerígenas, brindando un diagnóstico y tratamiento oportuno. Es necesario el uso de anoscopia de alta resolución y capacitación del personal para mejorar el porcentaje de toma de biopsias adecuadas.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Cancer Society. American Cancer Society. American Cancer Society. 2012.
- Salit I, Tinmouth J, Lytwyn A. Anal Cancer screening: test characteristics of cytology and oncogenic HPV testing for the detection of anal dysplasia. The 12th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2005; Boston, Massachusetts.
- Fenger C, Frisch M, Marti M, Parc R. Tumors of the anal canal. En: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010. p. 147-55.
- Papaconstantinou HT, Lee AJ, Simmang CL, Ashfaq R, Gokaslan ST, Sokol S, et al. Screening methods for high-grade dysplasia in patients with anal condyloma. *J Surg Res.* el 1 de julio de 2005;127(1):8-13.
- New York State Department of Health AIDS Institute. Neoplastic Complications of HIV Infection. New York, NY: New York State Department of Health AIDS Institute; 2011.
- Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* marzo de 2009;36(1):187-200.
- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). 2008 Sexually Transmitted Diseases Surveillance. Atlanta, Georgia: Centers for Diseases Control and Prevention (CDC); 2008.
- Durante AJ, Williams AB, Da Costa M, Darragh TM, Khoshnood K, Palefsky JM. Incidence of anal cytological abnormalities in a cohort of human immunodeficiency virus-infected women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* julio de 2003;12(7):638-42.
- Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Browne L, Buchbinder S, Colfax G, et al. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst.* el 15 de junio de 2005;97(12):896-905.
- Mallari AO, Schwartz TM, Luque AE, Polashenski PS, Rauh SM, Corales RB. Anal cancer screening in HIV-infected patients: is it time to screen them all? *Dis Colon Rectum.* diciembre de 2012;55(12):1244-50.
- D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. el 1 de agosto de 2008;48(4):491-9.
- Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis.* mayo de 2005;32(5):314-20.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis.* febrero de 1998;177(2):361-7.
- Echenique I, Phillips BR. Anal Warts and Anal Intraepithelial Neoplasia. *Clin Colon Rectal Surg.* marzo de 2011;24(1):31-8.
- Fenger C, Nielsen VT. Dysplastic Changes in the Anal Canal Epithelium in Minor Surgical Specimens. *Acta Pathol Microbiol Scand [A].* el 1 de marzo de 1981;89A(1-6):463-5.
- Goldstone SE, Moshier E. Detection of oncogenic human papillomavirus impacts anal screening guidelines in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum.* agosto de 2010;53(8):1135-42.
- Schelhaas M, Ewers H, Rajamäki M-L, Day PM, Schiller JT, Helenius A. Human Papillomavirus Type 16 Entry: Retrograde Cell Surface Transport along Actin-Rich Protrusions. *PLoS Pathog [Internet].* septiembre de 2008 [citado el 21 de diciembre de 2015];4(9). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2518865/>
- Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol.* junio de 2010;118(1 Suppl):S12-7.
- Cranston RD, Hart SD, Gornbein JA, Hirschowitz SL, Cortina G, Moe AA. The prevalence, and predictive value, of abnormal anal cytology to diagnose anal dysplasia in a population of HIV-positive men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* febrero de 2007;18(2):77-80.

# ESTUDIO DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA CON SPECKLE-TRACKING VALORES NORMALES EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

STUDY OF THE MYOCARDIAL FUNCTION USING NORMAL VALUES BY SPECKLE-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY IN A PEDIATRIC POPULATION

ESTUDO DA FUNÇÃO MIOCÁRDICA PELA ECOCARDIOGRAFIA COM SPECKLE-TRACKING VALORES NORMAIS EM UMA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

MARCO DURÁN ALEMÁN<sup>1</sup>, ISABEL FREIRE BARREZUETA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital de niños Roberto Gilbert Elizalde, Departamento de Cardiología, Guayaquil, Ecuador

## Resumen

**Objetivo:** estudiar la deformación miocárdica mediante ecocardiografía con speckle tracking y estimar los valores normales del strain sistólico longitudinal en una población pediátrica sana. **Materiales y métodos:** se revisaron 100 estudios ecocardiográficos en niños normales con edades entre 5 y 18 años midiendo los valores de la deformación pico sistólica longitudinal, el análisis estadístico usado fue ANOVA. **Resultados:** la deformación miocárdica longitudinal global promedio fue  $-22,17\% \pm 0,39$ . El grupo que mayor deformación presentó fue el de 10-13 años ( $-22,62\% \pm 1,86$ )  $p < 0,002$  y entre los segmentos de pared, los apicales ( $-22,86 \pm 0,70$ )  $p < 0,005$  fueron los que mayor valor alcanzaron. **Conclusiones:** el estudio establece nuestros valores referenciales de deformación miocárdica longitudinal mediante ecocardiografía con speckle tracking. Los resultados son similares a los publicados por otros autores.

**PALABRAS CLAVE:** ecocardiografía, contracción miocárdica, pediatría.

## Abstract

**Objective:** to study myocardial deformation using speckle tracking echocardiography and estimating the normal values of longitudinal systolic strain in a healthy pediatric population. **Method:** 100 echocardiographic studies were reviewed in normal children aged between 5 and 18 measuring the values of peak systolic longitudinal strain. The statistical analysis used was ANOVA. **Results:** global longitudinal myocardial deformation average was  $-22.17\% \pm 0.39$ . The group that presented the greatest deformation was the 10-13 year old children ( $-22.62\% \pm 1.86$ )  $p < 0.002$  and between the wall segments, the apical ( $-22.86 \pm 0.70$ )  $p < 0,005$  reached the highest value. **Conclusions:** the study establishes our reference values for longitudinal myocardial deformation using speckle tracking echocardiography. The results are similar to those published by other authors.

**KEYWORDS:** echocardiography, myocardial contraction, pediatrics.

## Resumo

**Objetivo:** estudo de deformação do miocárdio pela ecocardiografia com speckle tracking e estimação dos valores normais da tensão sistólica longitudinal em uma população pediátrica saudável. **Método:** foram revisados 100 estudos ecocardiográficos em crianças normais com idades entre 5 e 18 anos medindo os valores da deformação do pico sistólico longitudinal, a análise estatística utilizada foi a ANOVA. **Resultados:** a média global de deformação longitudinal do miocárdio foi  $-22,17\% \pm 0,39$ . O grupo que apresentou maior deformação foi o de 10-13 anos ( $-22,62\% \pm 1,86$ )  $p < 0,002$  e entre os segmentos da parede, os apicais ( $-22,86 \pm 0,70$ )  $p < 0,005$  foram aqueles com o maior valor. **Conclusões:** o estudo estabelece os nossos valores de referência de deformação longitudinal do miocárdio pela ecocardiografia com speckle tracking. Os resultados são similares aos publicados por outros autores.

**PALABRAS-CHAVE:** ecocardiografia, contração miocárdica, pediatría.

## INTRODUCCIÓN

Un componente muy importante en la práctica diaria en cardiología es la evaluación de la función ventricular; esta información fundamental la podemos obtener en forma rápida y segura mediante ultrasonido. La valoración de la función ventricular en forma casi universal se expresa como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), patrón de cuantificación que es utilizado también en ecocardiografía aunque con algunas limitaciones técnicas tanto en Modo M como en 2D. La evaluación de FEVI requiere de imágenes técnicamente correctas, con muy buena definición del borde endocárdico, lo cual implica mayor tiempo de examen. Además, debemos recordar que el cálculo de la FEVI se hace mediante<sup>1</sup> fórmulas que se basan en figuras geométricas, lo que podría inducir variabilidad en los resultados sobre todo en aquellas cavidades con algún grado de remodelamiento.

Durante los últimos años el desarrollo tecnológico ha impulsado importantes avances en la valoración de la función miocárdica a través de nuevas técnicas tanto con ecocardiografía<sup>2,3</sup> como con Doppler<sup>4,5,6</sup> que permiten, mediante el estudio de los cambios de morfología de las fibras musculares de las paredes cardíacas, la cuantificación global y regional de la función ventricular. Si bien estas nuevas técnicas de imagen han sido ampliamente enfocadas al estudio de patología cardíaca en el adulto,<sup>7,8</sup> también son aplicables en la población pediátrica<sup>9,10</sup> aunque las publicaciones al respecto son menos numerosas. El objetivo del presente trabajo es dar a conocer el cálculo de la función miocárdica mediante speckle-tracking (ST) y al mismo tiempo establecer valores normales en una cohorte de niños sanos como requisito previo a su utilización en la evaluación de la función ventricular en estados patológicos.

## DEFORMIDAD MIOCÁRDICA (STRAIN)

Como efecto de la activación electromecánica, el miocardio ventricular sufre un cambio de morfología, esta deformación de la fibra miocárdica se denomina "strain" y se define como el cambio de longitud del músculo cardíaco al final de la sístole comparado con su longitud inicial en estado de relajación al final de la diástole. Para evaluar matemáticamente este cambio de longitud, se parte de la fórmula:

$\Sigma = L - L_0 / L_0$  donde  $\Sigma$  = (Epsilon) deformación.  
L= longitud inicial  $L_0$ = longitud final.

Durante el estudio ecocardiográfico, los haces del ultrasonido al incidir sobre la masa muscular provocan marcas acústicas (speckles) brillantes que se observan distribuidas uniformemente en la escala de grises del miocardio; cada una de estas marcas puede ser identificada en forma segura mediante algoritmos específicos y rastreada (tracking) electrónicamente cuadro a cuadro (figura 1A) para establecer de esta forma<sup>4,5</sup> la diferencia de longitud durante el ciclo cardíaco.

La detección del desplazamiento de estos puntos durante el complejo contracción-relajación en la mecánica cardíaca, el llamado "strain" miocárdico, no tiene unidad de medida y se la cuantifica en porcentaje. Se la puede calcular ya sea mediante ecocardiografía bidimensional<sup>11,12</sup> o mediante Doppler tisular color<sup>13,14</sup>

El cálculo de la deformidad miocárdica a partir del Doppler tisular color fue una de las primeras formas de medir el strain, pero sufre de algunas desventajas, entre ellas su limitación de análisis a una sola dimensión y la dependencia, como todo efecto Doppler, del ángulo de incidencia sobre la estructura a investigar; por lo que se vuelve difícil el estudio de segmentos apicales.<sup>15,16</sup> Estas limitaciones no afectan cuando la investigación del strain miocárdico se la hace mediante ecocardiografía, técnica que en la actualidad ha tomado mayor expectativa, por lo que el análisis se realizará exclusivamente sobre esta modalidad de imagen cardíaca.

## MATERIALES Y MÉTODOS

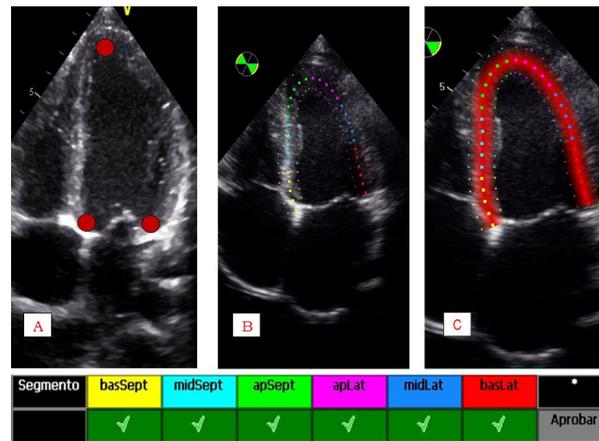
Del laboratorio de ecocardiografía del hospital Roberto Gilbert Elizalde se seleccionaron todos los estudios ecocardiográficos de niños asintomáticos con edades entre los 5 y 18 años que fueron referidos para valoración de soplo inocente o evaluación prequirúrgica entre enero 2012 y junio 2013. Luego de la exclusión de aquellos pacientes que resultaron portadores de algún grado de hipertrofia, anomalías estructurales, alteraciones del ritmo cardíaco o por registro de calidad insuficiente, quedaron 100 menores que conforman la población del presente trabajo.

Las imágenes ecocardiográficas fueron obtenidas en forma convencional, siguiendo el protocolo del laboratorio con un equipo Vivid 9 General Electric® (GE Medical Systems, Milwaukee, EEUU) utilizando sondas de 3.0 MHz (S3) ó 6.0 MHz (S6) según la edad del niño, adjuntando siempre la señal electrocardiográfica. Se tuvo

especial cuidado con la calidad de imagen bidimensional, ya que el seguimiento de las marcas del músculo cardíaco dependen de una correcta definición del endocardio, procurando además que la frecuencia de cuadros por segundo (frame rate) se mantuviera entre 50-80 c/s; en general se aplicó el criterio de que la frecuencia de cuadros no debe sobrepasar el 80 % de la frecuencia cardíaca basal. Para el análisis del ST no se consideraron las imágenes de eje corto, limitaciones del equipo al momento del presente estudio no permitieron estudiar la deformación miocárdica radial, ni circunferencial.

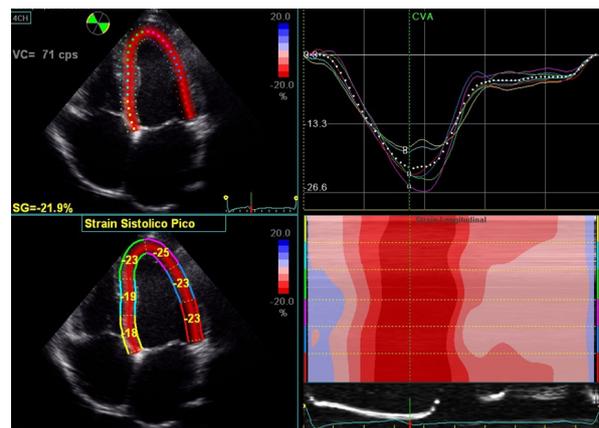
Esta investigación se hizo únicamente del strain longitudinal, para lo cual se requieren de imágenes apicales de 4 y 2 cámaras y del eje largo apical de forma que los resultados aquí expresados se refieren exclusivamente a esta dimensión. Los cortes desde el apex permiten estudiar paredes ventriculares opuestas, así en el eje largo apical las paredes antero-septal y posterior, en el corte de 4 cámaras se estudió el tabique interventricular y la pared lateral y por último desde el 2 cámaras se analizan las paredes anterior e inferior. Cada una de las paredes del ventrículo izquierdo, para efectos de análisis, se dividió en tres segmentos: apical, medio y basal, dando un total de 18 segmentos (seis paredes con tres segmentos c/u) por cada estudio realizado.

Los datos fueron almacenados en el disco duro del equipo en formato de cine y el análisis del speckle-tracking se hizo mediante un software desarrollado por GE llamado Automatic Functional Imaging® (AFI) utilizando ciclos cardiacos gatillados por la onda R del trazado ECG simultáneo. Esta aplicación facilitó el estudio pues, a diferencia de lo que sucede cuando se utiliza el procedimiento en forma manual y debemos colocar muchos puntos en la superficie endocárdica, mediante el AFI, se necesita marcar únicamente 3 puntos de referencia (figura 1A) en el endocardio ventricular: dos en la base (uno frente al otro) a nivel del anillo mitral y un tercero en ápex, luego el sistema en forma automática los enlaza para crear la región de interés (ROI: region of interest) en el miocardio y la divide en segmentos diferenciados por colores (figura 1B). Si la región de interés así creada tiene calidad suficiente es calificada como aceptada (figura 1C) de lo contrario es rechazada para una posible corrección manual. Aquellos segmentos que luego de dos intentos de corrección no alcanzaron calidad suficiente, fueron desechados definitivamente del estudio.



**Figura 1.** Corte apical 4 cámaras. En A se observa el moteado y la colocación de los puntos de referencia. En B la formación del área de interés en los diferentes segmentos de paredes opuestas (Septo y pared lateral con sus segmentos basal, medio y apical) y luego de aprobar (cuadros verdes al inferior de la imagen) en C el seguimiento o tracking del miocardio.

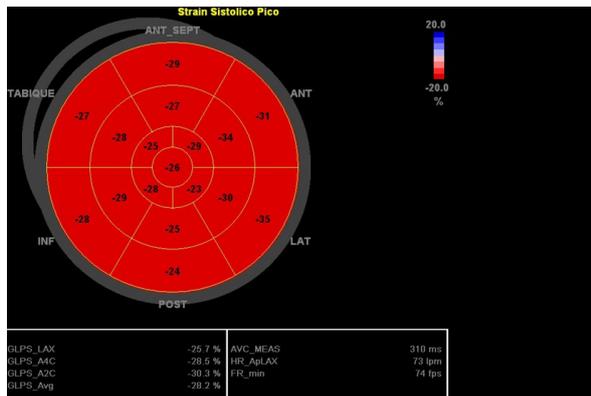
La representación de los resultados de la deformación miocárdica en cada uno de los cortes apicales se grafica en cuadros con 4 componentes: el superior-izquierdo representa mediante diferentes colores los segmentos de cada pared, el segundo componente superior-derecho grafica en curvas negativas la deformidad pico-sistólica de cada segmento, un tercer componente inferior-izquierdo representa los valores de strain alcanzados por cada segmento y en el inferior-derecho es el modo M anatómico curvo (figura 2), con igual patrón de colores.



**Figura 2.** Deformación miocárdica normal en la vista apical 4 cámaras. Izquierda superior, la formación del ROI. Izquierda inferior, los valores de la deformación sistólica segmentaria. Derecha superior, las curvas de deformación de cada segmento. Derecha inferior, modo anatómico curvo.

Una vez concluido el análisis de cada una de las vistas apicales se accede al resultado final que se grafica en forma de “ojo de buey”, mapa polar sobre un fondo color rojo intenso que indica normalidad y en forma concéntrica (figura 3), se distribuyen los espacios correspondientes a

segmentos miocárdicos basales en la periferia y hacia el centro los segmentos medios y los apicales. Dentro de cada espacio se grafica el valor promedio alcanzado por ese segmento. Finalmente debajo del mapa polar consta el valor promedio de deformación parcial de cada vista apical y el valor porcentual de todos los segmentos analizados.



**Figura 3.** Mapa polar (ojo de buey) de la deformación longitudinal en un sujeto normal. La intensidad de la coloración es homogénea y los valores de deformación de cada segmento de pared son normales.

Los datos antropométricos y ecocardiográficos convencionales así como los valores de strain longitudinal global, se expresaron con promedio y desviación estándar. Para la comparación de las variables entre los diferentes grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### RESULTADOS

Para el estudio se seleccionaron 136 registros ecocardiográficos considerados normales, de los cuales, luego de la revisión se excluyeron 36 niños por datos incompletos, mala calidad de la imagen o por alguna anomalía estructural; quedando un total de 100 menores (55 % de sexo masculino) que conforman la población estudiada cuyas características demográficas y antropométricas se muestran en la tabla 1. Los valores ecocardiográficos de paredes, diámetros de cavidades, función ventricular y masa miocárdica se muestran en la tabla 2 encontrándose todos ellos dentro de valores normales para su superficie corporal. Al comparar entre los diferentes grupos de edad la FEVI y la fracción de acortamiento no se observó ninguna diferencia. Por el contrario, cuando se analizó el espesor parietal, diámetro de la cavidad de ventricular y la masa miocárdica del VI indexada para la superficie corporal, la diferencia encontrada fue estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ).

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DE LOS GRUPOS DE POBLACIÓN ESTUDIADA. SC= SUPERFICIE CORPORAL VALORES PROMEDIO +- SD**

EDAD	5-9 AÑOS	10-12 AÑOS	13-18 AÑOS
Variable	n= 35	n= 33	n=32
VARONES	21 (60 %)	19 (57 %)	15 (47 %)
EDAD	7,86 +-1,12	11,10 +-0,74	15,1 +-1,59
PESO Kg	28,9 +-8,3	42,8 +-11,8	56,5 +-11,4
TALLA cm	125 +-9,2	143,9 +-11,1	146,9 +-39
SC m <sup>2</sup>	0,98 +-0.19	1,30 +-0.21	1,54 +-0,18

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE EDAD**

EDAD	SIV	PPVD	DDVI	IMVI	FE	FAC	S.C
años	Mm	mm	mm	gr/m <sup>2</sup>	%	%	m <sup>2</sup>
6 - 9	6,42 +- 0,69	6,20 +- 0,80	39,60 +-4,0	58,40 +-7,80	68 +- 7,20	38 +- 7,15	0,98
10 - 12	6,86 +-1,06	6,50 +- 1,00	42,0 +- 3,40	59,09 +- 5,82	67 +- 4,90	37 +- 4,17	1,30
13 - 15	7,50 +-1,00	7,30 +- 0,90	44,10 +- 3,29	61,41 +- 9,61	68 +- 6,20	38 +- 5,00	1,50
	P <0.005	P <0.005	P <0.005	P <0.005			

DDVI= diámetro diastólico de ventrículo izquierdo FAC= fracción de acortamiento FE= fracción de eyección IMVI= índice de masa de ventrículo izquierdo. PPVI= pared posterior de ventrículo izquierdo SIV= septo interventricular. SC= superficie corporal Se observó diferencia estadística ( $p < 0.005$ ) comparando las paredes, diámetro y el índice masa del ventrículo izquierdo.

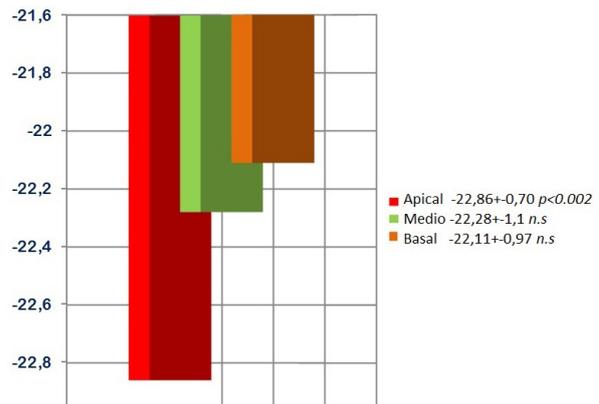
Los valores del strain miocárdico longitudinal de cada segmento de pared así como el promedio global distribuidos por edades se expresan en la tabla 3. De 1800 segmentos posibles de ser estudiados (6 paredes multiplicado por 3 segmentos por pared multiplicado por 100 pacientes) se obtuvieron imágenes con calidad suficiente para su análisis en 1692 segmentos que representan el 94 % del total del estudio. Relacionando el porcentaje de obtención de segmentos válidos para análisis con los diferentes cortes apicales notamos que el 100 % de los segmentos basales fueron alcanzados desde 4C y el menor porcentaje (72 %) corresponde a los segmentos apicales en el corte de 2C.

El valor promedio de deformidad miocárdica longitudinal global fue de -22,17 % (DS ± 0,39) observándose en los segmentos apicales los mayores valores de strain, con una gradual disminución para los segmentos medios y los segmentos basales (figura 4), diferencias que alcanzaron valor estadísticamente significativo ( $p < 0.002$ ).

Cuando el strain longitudinal global se comparó entre los diferentes grupos de edad se observó que la población con mayor índice de deformación (tabla 3) fue el grupo comprendido entre los 10 y 13 años con -22,62 (DS ± 1,86) y valores más bajos -22,18 (DS ± 1,8) y -21,9 (DS ± 1,8) se obtuvieron en los grupos etarios 5-9 y 14-18 años respectivamente ( $p < 0.002$ ).

**TABLA 3. DEFORMIDAD MIOCÁRDICA LONGITUDINAL DE LA POBLACIÓN DISTRIBUIDA POR GRUPOS DE EDADES PORCENTAJE DE STRAIN DE LAS PAREDES VENTRICULARES Y DE SUS SEGMENTOS EXPRESADOS PROMEDIO +-**

EDAD EN AÑOS		6 - 9	10 - 13	14 - 18	PROMEDIO
Septo	Basal	22 +- 2,5	21,58 +-1,85	20,6 +-2,62	21,39 +-0,71
	Medio	23 +-2,6	23,8 +-1,89	23,0 +-2,6	23,26 +-0,38
	Apical	24 +- 2,3	24,1 +-3,22	23,4 +-3,86	23,8 +-0,38
Lateral	Basal	20,9 +- 2,3	20,5 +-3,7	21 +-4,23	20,8 +-0,26
	Medio	21 +- 3,8	20,4 +-3,61	19,4 3 +-8	20,26 +-0,81
	Apical	22 +- 2,2	21,8 +-3,71	21,3 +-3,53	21,7 +-0,36
Anterior	Basal	25 +-4,6	24 +-4,6	21,3 +-3,52	23,3 +- 2,08
	Medio	23 +-4,3	23,4 +-2,98	21,1 +-3,34	22,5 +-1,23
	Apical	22 +-4	23 +-4,4	22,8 +-3,29	22,6 +-0,53
Inferior	Basal	24 +-3,3	22,9 +-2,87	21,6 +-2,95	22,8 +-1,20
	Medio	24 +-3	23,8 +-2,79	22,3 +-2,87	23,3 +-0,93
	Apical	23 +-4	23,1 +-3,86	23,4 +-3,17	23,06 +- 0,55
Ant-septal	Basal	23 +-3,6	22,1 +-3,94	23,09 +-4,6	22,73 +- 0,54
	Medio	23 +-3,4	23 +-2,99	21 +-3,7	22,33 +-1,15
	Apical	23,2 +- 3,3	23,5 +-3,49	21,58 +-4,07	22,76 +-1,03
Posterior	Basal	20,8 +-3,9	22 +-3,5	22,13 +-3,15	21,64 +-0,73
	Medio	21,3 +-3,6	22 +-3	22,9 +-2,3	22,06 +-0,80
	Apical	23 +-4	23,1 +-3,52	23,7 +-3,98	23,26 +- 0,38
		22,18 +-1,8	22,62 +-1,86	21,9 +-1,80	



**Figura 4.** Valores promedio de la deformidad longitudinal de cada segmento de pared.

### DISCUSIÓN

La medición de la función ventricular utilizando la ecocardiografía con ST, a juzgar por el número de publicaciones, es cada vez más frecuente y aunque la mayoría de ellas se haya realizado sobre población adulta, en los últimos años han aparecido trabajos en cardiología pediátrica<sup>17,18,19</sup> que dan cuenta de la importancia de esta nueva técnica sobre la evaluación de la función miocárdica en este grupo poblacional por lo que consideramos de gran importancia obtener valores referenciales propios.

Se debe anotar que al inicio del trabajo, de las imágenes obtenidas, un buen número de segmentos no calificaba y debió ser rechazada, sobre todo los segmentos apicales. A medida que avanzó la investigación nuestra curva de adiestramiento mejoraba en forma paralela, de manera que al final del estudio los segmentos que necesitaron ser recalculados o debieron ser rechazados definitivamente fueron muy pocos. Puesto que el éxito de la exploración depende en gran medida de la calidad de la imagen ecocardiográfica, y con la idea de mantener el procedimiento en condiciones basales, se decidió tomar como límite inferior los 5 años, edad en la que se puede solicitar la cooperación del niño y así evitar el uso de sedantes que son necesarios cuando se explora a niños de menor edad.

Los índices de strain longitudinal promedio observados en el presente estudio, no son diferentes a los de trabajos publicados incluyendo el porcentaje de registros con calidad suficiente para ser analizados por el sistema.<sup>17</sup> De los diferentes segmentos de cada pared, los mayores valores de strain miocárdico se presentaron en

los segmentos apicales, luego los segmentos medios y los valores menores se obtuvieron en los segmentos basales, de manera tal que la deformidad miocárdica se incrementa de base a ápex, hallazgo similar al reportado por otros investigadores.<sup>10,17</sup>

Al observar que las mayores cifras de deformidad pico sistólica con relación a los grupos etarios se encontraron entre los niños de 10 a 13 años, se cree que estos hallazgos están muy probablemente en relación con cambios corporales que se producen con el crecimiento. Estos cambios, que para algunos autores reflejaría un proceso natural de maduración miocárdica,<sup>20,21</sup> no han sido encontrados en otras investigaciones.

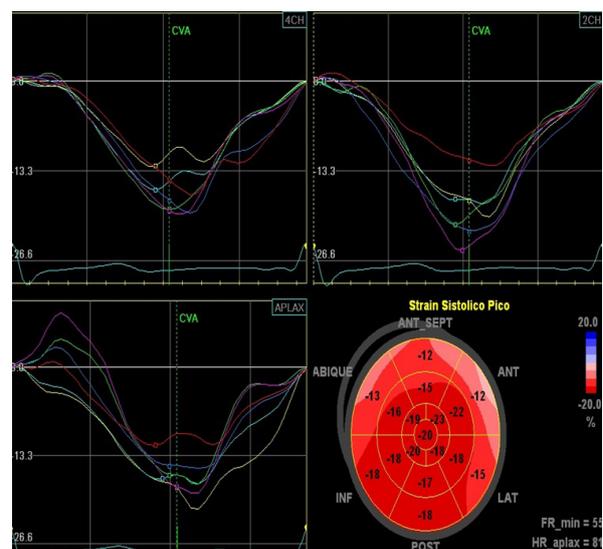
Para autores como Klitsie et al la correlación estadística encontrada entre los valores de deformación sistólica y los grupos de edad fue débil y únicamente en la deformación longitudinal, mas no en la radial, ni en la circunferencial. Los procesos naturales de crecimiento y maduración corporal, reflejan también cambios en el corazón y, como lo anotan Marcus et al, se deben al incremento en el grosor de las paredes ventriculares y en una mayor respuesta contráctil del músculo cardíaco, aspecto que es representado en los resultados de ecocardiografía (tabla 1) obtenidos en el presente estudio.

Elkiran et al en su estudio en el que analizó el strain miocárdico en una población sana compuesta por neonatos y niños de hasta tres meses concluyen que el proceso de contracción-relajación miocárdica se halla sometido a cambios desde la etapa fetal, en el periodo postnatal y en la infancia que parecen deberse entre otras causas al cambio gradual en la proporción colágeno/proteína del músculo cardíaco.<sup>22</sup> Se conoce que con el crecimiento disminuye progresivamente el componente de colágeno y aumenta el componente proteico obteniéndose como resultado una fibra cardíaca menos rígida, con mayor capacidad de deformación.

Establecidos los valores normales de strain miocárdico longitudinal y sus variaciones con relación a la edad creemos que el speckle tracking es una valiosa herramienta que, al tener como sustrato la deformación de la fibra miocárdica, facilitará el conocimiento de la dinámica ventricular en condiciones fisiológicas, como en este estudio y compararlos con los producidos en numerosos estados patológicos primarios del

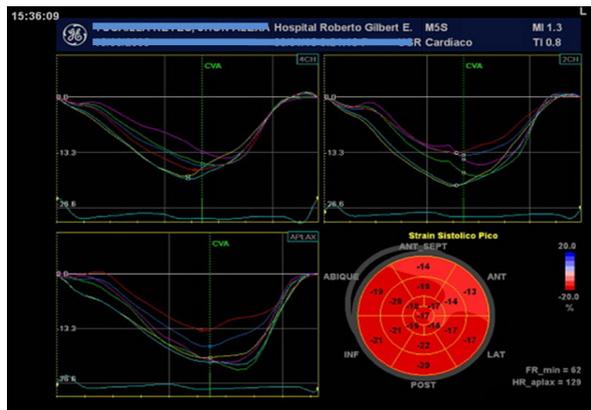
miocardio o en los secundarios a enfermedades sistémicas en las que en algún momento de su evolución la función miocárdica podría verse alterada.

En un estudio sobre hipertensión arterial<sup>23</sup> la ecocardiografía-Doppler fue capaz de descubrir fallo diastólico con FEVI normal en todos los pacientes del estudio, la ecocardiografía con Doppler tisular pudo registrar algún grado de disfunción sistólica exclusivamente en los hipertensos con hipertrofia ventricular, mientras que en esa misma población de hipertensos la ecocardiografía con ST descubrió diferentes grados de alteración en la función sistólica en todos los pacientes, con o sin hipertrofia. Los cambios en la función miocárdica parecen iniciarse muy pronto en la hipertensión arterial, según el estudio de Shin et.al. realizado en una población de adultos jóvenes, hipertensos sin tratamiento y sin hipertrofia ventricular. En ese estudio se encontraron valores menores de strain longitudinal que en la población control y además, en los registros ambulatorios de presión arterial, las cifras más bajas de deformidad miocárdica estuvieron en directa relación con las cifras mayores de presión diastólica diurna.<sup>24</sup> Hallazgos de una precoz alteración en la deformación miocárdica longitudinal en pacientes hipertensos (figura 5) con FEVI normal se han visto asociados a niveles altos de marcadores bioquímicos séricos de fibrosis miocárdica lo cual generaría una pérdida de elementos contráctiles que induciría la disfunción sistólica precoz.<sup>25</sup>



**Figura 5.** Adolescente con hipertensión arterial secundaria a nefropatía. Se observa deformidad longitudinal disminuida en segmentos basales (baja tonalidad de color) con FEVI por ecocardiografía (modo M y 2D) normal.

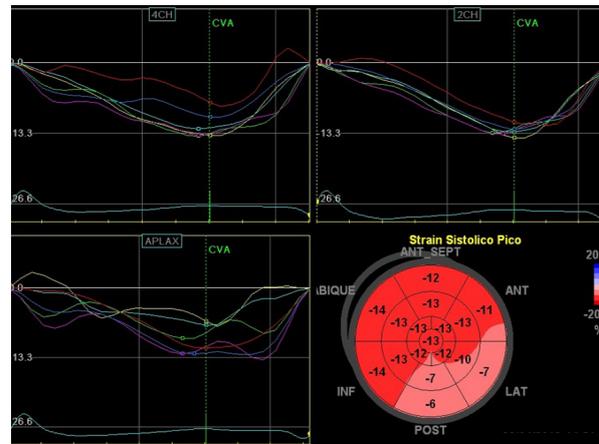
La enfermedad de arterias coronarias es otra patología en la que se publican interesantes conclusiones. En un estudio sobre pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo<sup>26</sup> con ECG no-concluyente se realizó ecocardiografía con speckle tracking antes de la coronariografía y se observó que el strain longitudinal se encontró disminuido en aquellos pacientes portadores de lesiones significativas (obstrucción >50 %). En el infarto de miocardio se encontraron disminuidos los valores de strain global y además se notó que los valores de deformación miocárdica se mantuvieron normales en los segmentos no relacionados con la necrosis.<sup>27</sup> En pediatría se han publicado estudios en la enfermedad de Kawasaki<sup>28,29</sup> en los que se encontró la deformación miocárdica longitudinal (figura 6) disminuida con respecto al grupo control y se observó además que esta alteración se hallaba relacionada con los niveles de albúmina sérica y de la masa miocárdica del ventrículo izquierdo aumentados por la trasudación inflamatoria de la miocarditis que ocurre en la fase aguda de esta enfermedad.



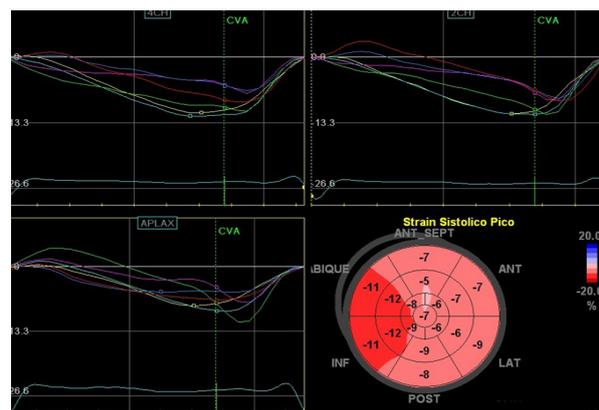
**Figura 6.** Disminución de la deformación miocárdica en segmentos basales de pared anterior y anterosseptal en un paciente con aneurisma de arteria coronaria izquierda por enfermedad de Kawasaki.

En la insuficiencia cardíaca hemos podido evidenciar gráficamente la disminución global y segmentaria de la deformación miocárdica longitudinal en lesiones del músculo cardíaco secundarias a enfermedades como lupus eritematoso sistémico y dermatomiositis (figura 7), tanto como en las lesiones primarias como la miocardiopatía dilatada<sup>30,31</sup> en las que se observa claramente la severidad en la disminución (figura 8) del strain miocárdico en forma global, a diferencia de lo que ocurre en la miocardiopatía hipertrófica (figura 9), en la que además de presentar cifras bajas, el strain longitudinal muestra un patrón de distribución muy heterogéneo (relacionado con las zonas de mayor hipertrofia)

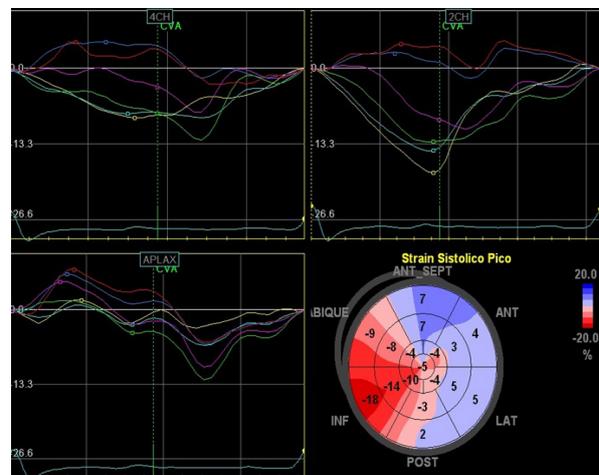
con numerosas contracciones postsistólicas<sup>12,32</sup> debido al desarreglo de las fibras miocárdicas.



**Figura 7.** Deformidad miocárdica alterada en un paciente con insuficiencia cardíaca secundaria a dermatomiositis. Las curvas de deformación son menos profundas (no llegan a -15 %) siendo las paredes posterior y lateral las más afectadas en las que la tonalidad del color es claramente diferente. Fig.8 Marcada disminución de la deformación miocárdica en la miocardiopatía dilatada.



**Figura 8.** Marcada disminución de la deformación miocárdica en la miocardiopatía dilatada.



**Figura 9.** Miocardiopatía hipertrófica anormalidades en la deformación longitudinal se presentan dispersas por el gran desarreglo en las fibras miocárdicas que caracterizan a esta enfermedad.

En las alteraciones valvulares, numerosas publicaciones testifican la utilidad del strain miocárdico en la detección de la función ventricular deteriorada antes que se altere la FEVI, información que para algunos autores podría convertirse en un marcador del tiempo para la corrección quirúrgica de la lesión<sup>33,34</sup> o de la reparación percutánea especialmente en aquellas estenosis severas con bajo flujo y bajo gradiente.<sup>35</sup> Se ha observado una rápida recuperación de los valores de la función miocárdica luego de la resolución de la obstrucción valvular.

El valor de la información proporcionada por el análisis del strain miocárdico global no solamente radica en el hecho de tener una buena correlación con la FEVI<sup>9</sup> sino que además permite, mediante el análisis cuantitativo y cualitativo de los segmentos del ventrículo izquierdo afectados (mapa polar), explicarnos por qué la disfunción miocárdica es detectada por ST antes que la FEVI se<sup>36</sup> haya alterado. El cálculo de la FEVI por ecocardiografía es global y deriva de la suma del acortamiento de todos los segmentos de forma que la alteración funcional de algunos no disminuiría la función global del ventrículo a menos que la cantidad de segmentos comprometidos sea importante. A diferencia del anterior, los métodos como el ST que cuantifican la función miocárdica en forma regional son más sensibles a los cambios parciales en la deformación miocárdica lo que potencia su capacidad para identificar disfunción sistólica en forma precoz.

Otros campos en los que la aplicación de este método resulta muy interesante son el trasplante cardíaco y el tratamiento con antineoplásicos cardiotoxicos. En el trasplante cardíaco, tanto en forma experimental como en humanos<sup>37,38</sup> se ha observado que tempranamente se presenta disfunción miocárdica con valores de strain disminuidos en presencia de una FEVI normal y aunque en principio se haya pensado en este dato como signo inicial de un proceso de rechazo, en el estudio de Pichler et al se pudo apreciar que a los tres años de seguimiento el valor de strain se mantuvo en esas cifras bajas pudiendo concluir que los valores menores iniciales servirían como control propio de estos pacientes.

Se conoce desde hace mucho la cardiotoxicidad de algunos fármacos antineoplásicos que afectan la función contráctil del VI traducida en un FEVI muy deprimida. La ecocardiografía

con ST, según estudios realizados en pacientes bajo quimioterapia con drogas con potencial cardiotoxico,<sup>39,40</sup> pudo detectar alteraciones en la función miocárdica con un strain longitudinal disminuido mucho antes de que la fracción de eyección, acortamiento fraccional u otros índices ecocardiográficos de mala función sistólica sean detectables, además, parece ser que la cardiotoxicidad aumenta si se utilizan en el tratamiento más de un fármaco. La ecocardiografía con ST al permitir la pronta detección de la falla miocárdica en este grupo de pacientes, permitirá una mejor orientación en su tratamiento y el uso oportuno de medicamentos de cardioprotección.

Dentro de las limitaciones del presente estudio debe anotarse el universo estudiado que lo consideramos pequeño y más aún al separarlo por grupos de edad por lo que los resultados aquí exhibidos reflejan exclusivamente lo encontrado en nuestra experiencia hospitalaria, en ningún caso pretenden ser datos referenciales oficiales. Consideramos que nuestra investigación se realizó sobre una población sana, sin embargo no podemos descartar la presencia de alguna patología no-cardíaca, no obstante, conociendo la normalidad del examen físico, el electrocardiograma y el ecocardiograma podemos afirmar con certeza que no tuvo repercusión sobre el aparato cardiovascular.

No debemos olvidar que la certeza de los resultados en esta técnica depende en gran medida de la calidad de las imágenes ecocardiográficas obtenidas ya que con una pobre definición del endocardio la muestra será rechazada o los valores obtenidos se verán alterados, pero como lo dijimos anteriormente, esta limitación con el transcurrir el estudio fue menor conforme nuestra destreza mejoraba. La falta de uniformidad en el procesamiento de los datos (software propio) entre las diferentes marcas de equipos de ultrasonido no permite una exacta comparación entre los resultados obtenidos, y aunque en el strain longitudinal la variación es mínima, otras medidas de deformación como strain radial o el strain rate<sup>41,42,43</sup> podrían llegar a ser significativamente diferentes lo que vuelve necesaria y deseable una homologación y estandarización de conceptos entre las sociedades académicas y las casas vendedoras como aparece en un último documento<sup>44</sup> publicado por un grupo de trabajo en deformación miocárdica.

Esta metodología a pesar de haber tenido rápido desarrollo<sup>45</sup> se encuentra aún en etapas tempranas y su real valor en el ejercicio de la cardiología se irá probando con investigaciones clínicas adecuadamente diseñadas, con poblaciones más numerosas y durante un tiempo mayor que permitan a esta prometedora herramienta de la ecocardiografía ser utilizada en forma rutinaria

### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la valiosa asistencia del Ing. Gino Domínguez en la gestión estadística.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. P. Yuste, MA García Fernández Función del ventrículo izquierdo p 195 en Atlas de ecocardiografía bidimensional y Doppler Ed Norma SA Madrid 1982.
2. Reisner SA, Lysyanky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessik J and Friedman Zvi Global Longitudinal Strain: A novel index of left ventricle systolic function J Am Soc Echocardiogr 2004;17:630-633 doi:10.1016/j.echo.2004.02.011.
3. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, Narayanan A, Gaash WH, Vinch CS, Meyer TE Tighe DA Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults Echocardiography 2007;24:723-731 DOI: 10.1111/j.1540-8175.2007.00460.x
4. Gilman G, Kandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M Strain rate and strain: A step-by-step approach to image in data acquisition J Am Soc Echocardiogr 2004;17:1011-1020doi:10.1016/j.echo.2004.04.038
5. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjarpe Real time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound J Am Soc Echocardiogr 1998;11:1013-1019
6. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA Myocardial strain by Doppler echocardiography Validation of a new method to quantify regional myocardial function Circulation 2000;102:1158-1164doi: 10.1161/01.CIR.102.10.1158
7. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Schiano Lomoriello V, Zacà V, Ballo P, et al Speckle Tracking Echocardiography A new technique for assesing myocardial function J Ultrasound Med 2011; 30:71-83 <http://www.aium.org>
8. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S . A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle Circ J 2012;76:1550-1555<http://www.j-circ.or.jp>
9. Perk G, Tunick PA and Kronzon I Non-Doppler two dimensional strain imaging by echocardiography From technical considerations to clinical applications Am J Soc Echocardiogr 2007;20:234-243 doi:10.1016/j.echo.2006.08.023
10. Bussadori C, Moreo A, Di Donato M, De Chiara B, Negura D, Dall'Aglio E, Lobiati E, Chessa M, Arcidiacono C, Dua JS, Mauri F and Carminati M A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values Cardiovascular Ultrasound 2009: 7-8. <http://www.cardiovascularultrasound.com./content/7/1/8> doi:10.1186/1476-7120-7120-7-8
11. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking Int J Cardiovasc Imaging 2008;24:479-491 DOI 10.1007/s10554-007-9286-9
12. Geyer H, Caracciolo G, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: Fundamentals and clinical applications J Am Soc Echocardiogr 2010;23:351-369 doi:10.1016/j.echo.2010.02.015
13. Weidemann F, Eyskens B, Jamal F, Mertens L, Kowalski M, D'Hooge J, Bijmens B, Gewillig M, Rademakers F, Hatle L, Sutherland GR Quantification of regional left and right ventricular radial and longitudinal function in healthy children using ultrasound-based strain rate and strain imaging J Am Soc Echocardiogr 2002;15:20-28 doi:10.1067/mje.2002.116532
14. Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, Hubbert I, Kukulski T, Hatle L, Sutherland GR Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium J Am Soc Echocardiogr 2000;13:588-598 doi:10.1067/mje.2000.105631
15. Torrent-Guasp F La estructuración macroscópica del miocardio ventricular Rev Esp Cardiol 1980;33(3):265-287
16. Blessberger H and Binder T Two Dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles Heart 2010;96: 716-722 doi:10.1136/hrt.2007.141002
17. Marcus KA, Marvinkurve-Groothuis AMC, Barends M, van Dijk A, Feuth T, de Korte C, et al Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in healthy pediatric and young adult cohort J Am Soc Echocardiogr 2011;24:625-636doi:10.1016/j.echo.2011.01.021
18. Forsey J, Friedberg MK and Mertens L Speckle tracking echocardiography in pediatric and congenital heart disease Echocardiography 2013;30:447-459 DOI:10.1111/echo.12131
19. Klitsie LM, Roest AW, van der Hulst AE, Stijnen T, Blom NA and ten Harkel ADJ Assessment of intraventricular time differences in healthy children using two-dimensional speckle tracking echocardiography J Am Soc Echocardiogr 2013;26:629-639doi.org/10.1016/j.echo.2013.03.006
20. Lorch SM, Ludomirsky A and Singh G Maturational and growth-related changes in left ventricular longitudinal strain and strain rate measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy pediatric

- population *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1207-1215 doi:10.1016/j.echo.2008.08.011
21. Pauliks L Tissue Doppler myocardial velocity imaging in infants and children A window into developmental changes of myocardial mechanics *Echocardiography* 2013;30:439-446 DOI: 10.1111/echo.12179
  22. Elkiran O, Karakurt C, Gulendam K, Karadag A Tissue Doppler, strain and strain rate measurements assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy newborn and infants *Cardiol Young* 2014;24:201-211doi:10.1017/S1047951112002284
  23. Imbalzano E, Zito C, Carerj S, Oretto G, Mandraffino G, Cusmà-Piccione M, Di Bella G, Saitta C, Saitta A Left ventricular function in hypertension: New insight by speckle tracking echocardiography *Echocardiography* 2011;28:649-657 DOI: 10.1111/j.1540-8175.2011.01410.x
  24. Shin SM, Shim WJ, Park SM Early changes in left ventricular function in young adults with never-treated hypertension and no-left ventricular hypertrophy: relationships to ambulatory blood pressure monitoring *Clin Exp Hypertens* 2014; 36 (7): 517-523 doi:10.3109/10641963.2013.863326
  25. Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Yoon MH, Tahk SJ, Shin JH Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis in patients with hypertension *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:907-911 doi:10.1016/j.echo.2008.01.015
  26. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B, Eek C, Sjøli B, Skulstad H, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected Non-ST\_Segment elevation Acute Coronary Syndrome *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:512-519doi.org/10.1016/j.echo.2014.01.019
  27. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z Two-dimensional strain A novel software for real time quantitative echocardiography assessment of myocardial function *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021-1029doi:10.1016/j.echo.2004.06.019
  28. Yu JJ, Choi HS, Kim YB, Son JS, Kim YH, Ko JK, Park IS Analyses of left ventricular myocardial deformation by speckle tracking imaging during the acute phase of Kawasaki disease *Pediatr Cardiol* 2010;31:807-812 DOI 10.1007/s00246-101-9708-7
  29. Xu QQ, Ding YY, Lv HT, Zhou WP, Sun L, Huang J, Yan WH Evaluation of left ventricular systolic strain in children with Kawasaki disease *Pediatr Cardiol* 2014;35:1191-1197doi. 10.1007/s00246-014-0915-5
  30. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure *J Am Coll Cardiol* 2009;54:618-624 doi:10.1016/j.jacc.2009.04.61
  31. Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C, Monzy S, Roudaut R, Habib G, Lafitte S Global longitudinal strain as a mayor predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: A multicenter study *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1019-24doi.10.1016/j.echo.2010.07.019
  32. Saccheri MA Miocardiopatías hipertróficas. En: Cianciulli TF, Prezioso HA, Lax JA editores Nuevas técnicas en ecocardiografía Buenos Aires Ediciones Journal2012.p. 197-209
  33. Dogan V, Ocal B, Orun UA, Ozgur S, Yilmaz O, Keskin M, Ceyla O, Karademir S, Senocak F Strain and strain rate echocardiography findings in children with asymptomatic congenital aortic stenosis *Pediatric Cardiol* 2013;34:1152-1158 DOI 10.1007/s00246-012-0619-7
  34. Delgado M, Ruiz M, Mesa D, Suarez de Lezo J, Conde C, Pan M, Lopez J, Villanueva E, Cejudo L Early improvement of regional and global ventricle function estimated by two-dimensional speckle tracking echocardiography after percutaneous aortic valve implantation *Echocardiography* 2013;30:37-44 doi:10.1111/j.1540-8175.2012.01808.x
  35. Kamperidis V, Joyce E, Debonnaire P, Katsanos S, van Rosendaal PJ, van der Kley F, Sianos G, Bax JJ, Marsan NA, Delgado V Left ventricular functional recovery and remodeling in low-flow low-gradient severe aortic stenosis after transcatheter aortic valve implantation *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:817-825 doi.org/10.1016/j.echo.2014.04.021
  36. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth O Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: Speckle tracking echocardiography *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:207-214 doi:10.1016/j.pcad.2006.08.008
  37. Pieper GM, Shah A, Harmann L, Cooley BC, Ionova IA, Migrino RQ Speckle-tracking 2-dimensional strain echocardiography: A new noninvasive imaging tool to evaluate acute rejection in cardiac transplantation *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1039-1046 doi:10.1016/j.healun.2010.04.009
  38. Pichler P, Binder T, Hofer P, Bergler-Klein J, Goliash G, Lajic N, Aliabadi A, Zuckermann A, Syeda B Two dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant patients: three year follow up of deformation parameters and ejection fraction derived from transthoracic echocardiography *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2012;13:181-186doi:10.1093/ejehocardi/jer239
  39. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy A systematic review *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751-2758 doi.org./10.1016/j.jacc.2014.01.073

40. Moon TJ, Miyamoto SD, Younoszai AK, Landeck BF Left ventricular strain and strain rates are decreased in children with normal fractional shortening after exposure to anthracycline chemotherapy *Cardiol Young* 2014;24:854-865 doi:10.1017/S1047951113001182
41. Manovel A, Dawson D, Smith B and Nihoyannopoulos Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software *Eur J Echocardiogr* 2010;11:417-421 doi:10.1093/ejechocard/jep226
42. Koopman LP, Slorach C, Hui W, Manlhiot C, McCrindle BW, Friedberg MK, Jaeggi ET, Mertens L Comparison between different speckle tracking techniques to measure global and regional myocardial deformation in children *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:919-928 doi:10.1016/j.echo.2010.06.014
43. Costa SP, Beaver TA, Rollor JL, Vanochakarn P, Magnus PC, Palac RT Quantification of the variability associated with repeat measurements of left ventricular two-dimensional global longitudinal strain in a real world setting *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:50-54 doi.org/10.1016/j.echo.2013.08.021
44. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EAC/ASE/ Industry task force to standardize deformation imaging *Eur J Echocardiogr* 2015;16:1-11 doi:10.1093/ejci/jeu184
45. Marwick TH Measurement of strain and strain rate by echocardiography Ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 46 (7) 1313-1327 doi:10.1016/j.jacc.2005.11.063.

# EVALUACIÓN DE LA INTERRELACIÓN DE CRONOLOGÍA Y SECUENCIA DE ERUPCIÓN DE CANINO Y SEGUNDO PREMOLAR SUPERIOR EN PACIENTES ENTRE LOS 9 Y 12 AÑOS DE EDAD

EVALUATION OF THE INTERRELATION OF CHRONOLOGY AND SEQUENCE OF ERUPTION OF THE CANINE TOOTH AND MAXILLARY SECOND PREMOLAR IN PATIENTS BETWEEN 9 AND 12 YEARS OLD

AVALIAÇÃO DA INTER-RELAÇÃO DA CRONOLOGIA COM A SEQUÊNCIA DE ERUPÇÃO DO CANINO E SEGUNDO PRÉ-MOLAR SUPERIOR EM PACIENTES COM IDADES ENTRE NOVE E DOZE ANOS DE IDADE

DANIEL GONZÁLEZ LEMA<sup>1</sup>, MARÍA TERREROS DE HUC<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

## Resumen

**Introducción:** el patrón normal de erupción dental es variable en la permanente, observándose mayores modificaciones en la cronología que en la secuencia. Es frecuente observar la erupción ectópica del canino superior permanente por la persistencia del segundo molar temporario, ya que de él depende el adecuado aprovechamiento de espacio de deriva (o espacio libre de Nance) y la adecuada mesialización del molar. Una alteración facilita la pérdida de la longitud de la arcada, produciendo una maloclusión. **Objetivo:** determinar, mediante estudio radiográfico panorámico, la interrelación de la secuencia de erupción del canino y segundo premolar superior en niños de 9 a 12 años inscritos en los colegios de la parroquia "9 de octubre" en el año 2013. **Materiales y métodos:** investigación de tipo transversal, descriptivo, en la cual se evaluaron 101 radiografías panorámicas de grupo de niños de 9 a 12 años. Se determinó cronología y desarrollo de las piezas dentarias con el método de Nolla. **Resultados:** se observó que el mayor porcentaje de pacientes (48 %) presentaron una secuencia eruptiva de acuerdo a la norma: primer premolar, segundo premolar, canino en el maxilar superior y un porcentaje disminuido (8 %) presentaron una secuencia diferente: primer premolar, canino, segundo premolar. **Discusión:** el desarrollo cronológico del canino superior va asociado al segundo premolar superior permanente, aunque tenga una ligera fracción superior con respecto a los estadios de Nolla. Primero erupciona el segundo premolar que el canino y un elevado porcentaje de la población presenta una secuencia de acuerdo a la norma: primer premolar, segundo premolar, canino superior. La principal alteración que presenta la secuencia normal de erupción en la zona de sostén es la presencia prolongada del segundo molar temporario.

**PALABRAS CLAVE:** cronología, dentición, diente molar, diente canino, odontología pediátrica.

## Abstract

**Introduction:** the normal pattern of tooth eruption is variable in the permanent ones, while bigger changes are observed in the chronology than in the sequence. The ectopic eruption of the permanent maxillary canine is frequently observed due to the persistence of the second temporary molar, since the proper use of drift space (or Nance's leeway space) and the right mesial molar depends on it. An alteration facilitates the loss of arch length, producing malocclusion. **Objective:** To determine by panoramic radiographic study, the interrelationship of the sequence of eruption of the canine tooth and maxillary second premolar in children between 9 and 12 years old enrolled in the schools located in the "9 de Octubre" parish in 2013. **Materials and methods:** transversal descriptive research in which 101 panoramic radiographs of a group of children between 9 and 12 years old were evaluated. Chronology and teeth development were determined using the Nolla method. **Results:** it was observed that the highest percentage of patients (48%) had an eruptive sequence according to the rule: first premolar, second premolar, canine tooth in the maxilla and decreased percentage (8%) had a different sequence: first premolar, canine tooth, second premolar. **Discussion:** the chronological development of the upper canine is associated with the maxillary second permanent premolar, even if it has a slightly higher fraction regarding the Nolla stages. The second premolar erupts before the canine tooth and a high percentage of the population presents a sequence according to the rule: first premolar, second premolar, upper canine. The main change that the normal sequence of eruption presents in the area of support is the prolonged presence of the second temporary molar.

**KEYWORDS:** chronology, dentition, molar, cuspid, pediatric dentistry.

## Resumo

**Introdução:** o padrão normal de erupção dentária é variável na permanente, com grandes alterações mais na cronologia que na sequência. É comum observar a erupção ectópica dos caninos superiores permanentes pela persistência do segundo molar temporário, pois depende do uso adequado de espaço de deriva (ou o espaço livre de Nance) e a adequada mesialização do molar. Uma alteração facilita a perda de comprimento do arcada, produzindo uma maloclusão. **Objetivo:** determinar, através de estudo radiográfico panorâmico, a inter-relação da sequência de erupção do canino e segundo pré-molar superior em crianças de 9 a 12 anos matriculados em escolas da paróquia "9 de Outubro" no ano 2013. **Materiais e métodos:** investigação transversal, descritiva, que avaliou 101 radiografias panorâmicas de grupo de crianças de 9 a 12 anos. Foi determinada a cronologia e o desenvolvimento de peças dentárias com o método de Nolla. **Resultados:** foi observado que a maior percentagem de pacientes (48 %) apresentou uma sequência eruptiva de acordo com o standard: primeiro pré-molar, segundo pré-molar, caninos em mandíbula superior e uma percentagem diminuída (8 %) apresentou uma sequência diferente: primeiro pré-molar, canino, segundo pré-molar. **Discussão:** o desenvolvimento cronológico do canino superior está associado com o segundo pré-molar superior permanente, embora tenha uma ligeira fração superior com respeito aos estadios de Nolla. Primeiro irrompe o segundo pré-molar que o canino e uma elevada percentagem da população apresentam uma sequência de acordo com o standard: primeiro pré-molar, segundo pré-molar, canino superior. A principal alteração que apresenta a sequência normal de erupção na área de apoio é a presença prolongada do segundo molar temporário.

**PALABRAS-CHAVE:** cronologia, dentição, dente molar, dente canino, odontopediatria.

RECIBIDO: 1/1/2015  
ACEPTADO: 12/2/2015

CORRESPONDENCIA: daniel\_ivan3685@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La erupción dentaria es un proceso que está íntimamente relacionado con el crecimiento de las estructuras craneofaciales. Es el movimiento desde su posición de cripta, proceso intra-alveolar, a nivel de la cavidad bucal hasta la oclusión con su antagonista. El esquema normal de erupción dental es variable en la dentición permanente, diferenciándose mayores modificaciones en la cronología que en la secuencia. La cronología no se establece de una manera exacta puesto que es modificada por factores tales como sexo, raza, herencia, exodoncias prematuras, traumatismos, que pueden influenciar en el tiempo y secuencia de erupción. En la actualidad, hay varias secuencias de erupción de los sectores laterales en la arcada superior, siendo el más habitual la secuencia de primer premolar, segundo premolar, canino. Esta secuencia de erupción da lugar con frecuencia a la presencia de caninos elevados, que por ser los últimos en erupcionar, carecen de espacio, resultando para éstos difícil ubicarse de forma adecuada.<sup>1-9</sup>

La literatura actual menciona que después de los terceros molares, los caninos son las piezas dentarias que presentan mayor cantidad de anomalías en su erupción, ya que recogen todos los problemas de espacio que puedan existir en la arcada dentaria.<sup>2,3,6,7,10-14</sup> En el presente trabajo se pretende determinar, mediante un estudio radiográfico panorámico, la cronología y secuencia del canino y segundo premolar superior que emergen en la cavidad bucal, para estandarizar la frecuencia eruptiva de estas dos piezas dentales en niños de la parroquia “9 de octubre”, en la ciudad de Guayaquil.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal y descriptivo que se llevó a cabo en las escuelas “Unidad Educativa Visión” y la “Unidad Educativa Arquidiócesana San Juan Bosco”, ubicados en la parroquia urbana “9 de octubre” de Guayaquil, en el transcurso de abril a octubre del año 2013. La población total de niños de 9 a 12 años de edad en esta parroquia es de 305, de acuerdo al último censo poblacional.<sup>15</sup> Los criterios de inclusión fueron: niños de ambos sexos de 9 a 12 años de edad, que presentaban erupción dentaria normal y cuyos padres firmaron consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron niños que presentaban alteraciones de la erupción dentaria por extracción de canino, segundo molar temporario y los que presentaban aparatología ortodóntica.

Se realizó una revisión radiográfica de acuerdo al siguiente proceso: las radiografías panorámicas tomadas se colocaron en un negatoscopio para el estudio de los diferentes estadios de calcificación de los dientes permanentes, según los estadios de Nolla (figura 1).<sup>16</sup> Se tomó la radiografía y se llenó la hoja de registro preparada para el efecto. Se evaluó los estadios de Nolla de las piezas 15, 14, 13, 23, 24, 25 permanentes y 55, 54, 53, 63, 64, 65 temporarios y la secuencia de erupción del canino, primer premolar y segundo premolar. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de frecuencias y porcentajes utilizando Microsoft Office Excel® 2010 (Microsoft Corporation, EEUU).



Figura 1. Estadios de Nolla del desarrollo de piezas dentarias permanentes.<sup>16</sup>

Las variables estudiadas fueron: sexo, edad en años, secuencia radiológica de erupción como normal o alterada, clasificación según el estadio de Nolla, nivel de riálizis y presencia de dientes temporarios o permanentes. A estas variables se les realizó análisis estadísticos descriptivos de frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas se realizó el promedio.

## RESULTADOS

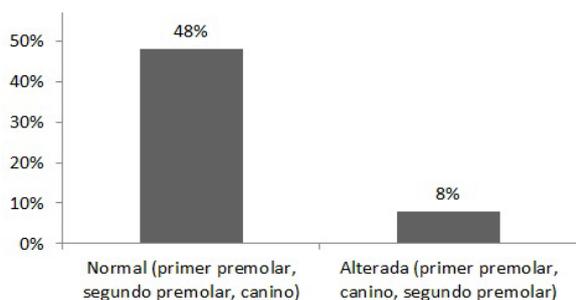
La muestra obtenida luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión fue de 101 niños, 86 (85 %) de sexo masculino y 15 (16 %) de género femenino. El promedio de edad de la población estudiada fue de 10,5 años. Los datos demográficos de la población divididos por sexo y edad se presentan en la tabla 1.

TABLA 1. DATOS DEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA DE 9 A 12 AÑOS DE EDAD

EDAD / AÑOS	# PACIENTES FEMENINOS	# PACIENTES MASCULINOS	TOTAL
9	5	20	25 (25 %)
10	3	20	23 (23 %)
11	2	29	31 (30 %)
12	5	17	22 (22 %)
Total	15	86	101 (100 %)

Fuente: autor

Sólo 57 niños podían ser evaluados según la secuencia de erupción, ya que el canino o el segundo premolar se encontraron en emergencia dentaria. El 48 % presentó una secuencia normal con respecto a la norma (primer premolar, segundo premolar y canino). El 8 % presentó una secuencia alterada (primer premolar, canino y segundo premolar). Estos datos se muestran en la figura 2.



**Figura 2.** Frecuencia de cada secuencia de erupción de piezas dentarias en la zona de sostén en el maxilar en pacientes de 9 a 12 años.

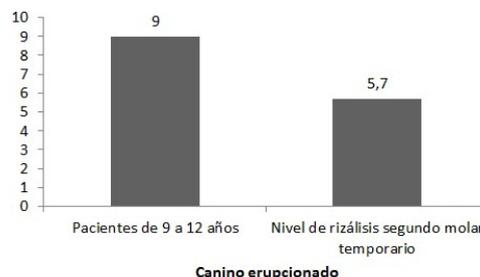
Se observó que a la edad de 12 años hay pacientes que presentaron dientes temporarios. El 9 % de los pacientes presentó el segundo molar superior temporario a un nivel 7 de Nolla. El 13 % de los pacientes presentaron el canino temporario izquierdo a una etapa 6,2. Un 18 % de pacientes presentaron el canino superior derecho temporario y el segundo molar derecho temporario en un mismo estadio de 6,2. Podemos demostrar que existe un porcentaje importante de prevalencia de piezas temporarias a la edad de 12 años. En cuanto a la dentición permanente, en la tabla 2 se muestra la estadificación de cada pieza dentaria en relación a la edad, donde se ha dividido a los pacientes por género.

**TABLA 2. CUADRO COMPARATIVO CON RESPECTO A LA EDAD Y SEXO EN EL CRECIMIENTO DE DESARROLLO DEL CANINO Y SEGUNDO PREMOLAR PERMANENTE**

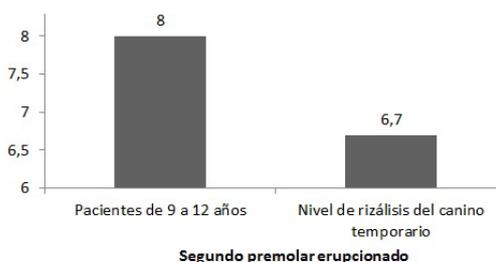
PIEZA DENTARIA	SEGUNDO PREMOLAR SUPERIOR DERECHO		CANINO SUPERIOR DERECHO PERMANENTE		CANINO SUPERIOR IZQUIERDO PERMANENTE		SEGUNDO PREMOLAR SUPERIOR IZQUIERDO	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Edad/años	M	F	M	F	M	F	M	F
9	7	6,5	7,5	7,2	7,5	7,5	7	6,5
10	8	8	8,2	8,5	8,2	8,5	8	8
11	8,7	9,2	8,7	9,2	8,7	9,2	8,7	9
12	9	9,5	9	9,2	9	9,2	9	9,5

Fuente: autor.

Un total de 9 % de niños entre 9 y 12 años tienen el canino superior permanente erupcionado, con un promedio de rizálisis de 5,7 del segundo molar superior temporario (figura 3). Un 8 % de niños presentaron el segundo premolar erupcionado, con un promedio de rizálisis de 6,7 de acuerdo al estadio de Nolla del canino superior temporario (figura 4).



**Figura 3.** Porcentaje y nivel de rizálisis del segundo molar superior temporario en relación al canino.



**Figura 4.** Porcentaje y nivel de rizálisis del canino superior temporario en relación al segundo premolar superior.

## DISCUSIÓN

Hemos observado el estadio de Nolla y la erupción dentaria de canino y segundo premolar superior permanente en las diferentes edades entre los 9 y 12 años. Los datos obtenidos señalan que las dos piezas dentarias se encuentran en constante relación de acuerdo al estadio de Nolla, con un ligero adelanto del canino superior permanente. La erupción dentaria en todas las edades presentó un porcentaje igual de erupción, tanto del canino y el segundo premolar, con una ligera diferencia a la edad de 12 años, la cual presentó mayor erupción del segundo premolar que el canino permanente.

El factor sexo juega un papel importante en el desarrollo dentario con respecto al estadio dentario. Se pudo observar que va adelantado con un promedio de 0,5 el sexo femenino en comparación al sexo masculino. No se observó una diferencia marcada a la edad de 9 años, pero a partir de los 10 años se marca la diferencia con respecto al sexo y conforme va aumentando la edad, el segundo premolar toma una ligera fracción mayor con respecto al canino.<sup>2,16,17</sup>

En los resultados de interrelación de cronología de erupción de canino y segundo premolar superior permanente, se encontró un paciente de 9 años con presencia de las dos piezas dentarias. Por el contrario, los resultados de otro estudio, demuestran que la edad promedio de erupción del canino es de 10 años 5 meses y segundo premolar superior permanente a los 11 años, no obteniendo resultados de erupción a los 9 años.<sup>5,8</sup> En cuanto a las alteraciones de la secuencia de erupción de canino y segundo premolar superior permanente, estos resultados corroboran otros trabajos realizados previamente, donde se presentaron más pacientes con secuencia alterada que la secuencia normal, por presencia del segundo molar temporario.<sup>6,14,18</sup> Un estudio realizado previamente en la región, demuestra que a nivel de la zona de sostén la secuencia de erupción entre los 9 y 11 años es: primer premolar, canino y segundo premolar y en la mandíbula es: canino, primer premolar y luego el segundo premolar.<sup>19</sup>

### CONCLUSIONES

Con respecto a la interrelación de la cronología de erupción de canino y segundo premolar superior permanente, se determinó que el desarrollo cronológico del canino superior permanente va asociado al segundo premolar superior permanente. En cuanto al canino superior permanente, se encontró una ligera fracción de desarrollo adelantada en mujeres para el segundo premolar superior permanente con respecto a los estadíos de Nolla. Sin embargo, primero erupciona el segundo premolar superior permanente.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leache EB. Erupción dentaria. Prevención y tratamiento de sus alteraciones. *Pediatría Integral*. 2001;6(3):229-40.
2. Morón B A, Santana Y, Pirona M, Rivera L, Rincón MC, Pirela A. Cronología y secuencia de erupción de dientes permanentes en escolares wayúu. parroquia idelfonso vasquez. municipio maracaibo - estado zulía. *Acta Odontológica Venez*. enero de 2006;44(1):31-7.
3. Morgado Serafín D, García Herrera A. Cronología y variabilidad de la erupción dentaria. *Mediciego*. 17(Supl2).
4. Gallardo M. W, Terreros de Huc MA. Libro básico de ortodoncia. Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2006. 271 p.
5. Feraru I-V, Răducanu AM, Feraru SE, Herþeliu C. The sequence and chronology of The eruption of permanent canines and premolars in a group of romanian children in Bucharest. *Oral Health Dent Manag*. 2011;10(4).
6. Cuadros C, Rubert A, Guinot F, Bellet LJ. Etiología del retraso de la erupción dental. Revisión bibliográfica. *Dentum*. 8(4):155-66.
7. Rodríguez Romero FJ, Rodríguez Sánchez M, Rodríguez Rodríguez B. Reabsorción radicular de incisivos laterales superiores en relación con la erupción ectópica de caninos: Presentación de dos casos. *Av En Odontostomatol*. abril de 2008;24(2):147-56.
8. San Miguel Pentón A, Veliz Concepción OL, Escudero Alemán RZ, Calcines Ferrer ME, Ortega Romero L. Cronología de emergencia de la dentición permanente en niños del municipio de Santa Clara: Parte I. *Rev Cuba Estomatol*. septiembre de 2011;48(3):208-18.
9. Santiso Cepero A, Torres Ulloa M, Álvarez Curbelo M, Curbelo González R, López Martín D. Factores de mayor riesgo para maloclusiones dentarias desde la dentición temporal. *Mediciego*. 2010;16(Supl1).
10. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental / Histology, embryology and oral tissue engineering. Ed. Médica Panamericana; 2009. 472 p.
11. García C, González O. Anomalías de la dentición: número, tamaño y forma. En: *Odontopediatría*. Elsevier España; 2001. p. 53-84.
12. Rivero Lesmes JC, Núñez Navarro M. Caninos incluidos: un acercamiento a su etiopatogenia y consideraciones clínicas. *Ortod Esp Bol Soc Esp Ortod*. 2004;44(2):141-51.
13. De Rapaport HF, Aichembaum A. Caninos retenidos. *Rev Ateneo Argent Odontol*. 2007;XLVI(2).
14. Pérez Flores P, Pérez Flores P, Fierro Monti C. Alteraciones en la Erupción de Caninos Permanentes. *Int J Morphol*. marzo de 2009;27(1):139-43.
15. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo de Población y Vivienda 2010 [Internet]. Quito, Ecuador: Instituto Nacional de Estadística y Censos; 2010 [citado el 2 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/base-de-datos-censo-2010/>
16. Nolla CM, University of Michigan, School of Dentistry. The development of permanent teeth: [children's dentistry]. 1952.
17. Feijóo García G, Feijóo García G. Cronología de la odontogénesis de los dientes permanentes en niños de la Comunidad de Madrid: aplicación a la estimación de la edad dentaria [Internet][info:eu-repo/semantics/doctoralThesis]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones; 2011 [citado el 21 de diciembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://eprints.ucm.es/12188/>
18. Acevedo N, Carvajal A, Corona N, Pacheco M, Tovar W, Quiros O, et al. Alteración de la secuencia de erupción entre canino y primer premolar del maxilar inferior en pacientes en edades comprendidas entre 9 y 11 años, que acuden a la consulta del Banco de Sillas de Ruedas (BANDESIR) en el segundo semestre del 2007. *Rev Latinoam Ortod Odontopediatría*. julio de 2009;1-18.
19. Djuricic A, Alcedo C, González F, Quirós Ó, Farías M, Rondón S, et al. Alteración de la secuencia de erupción entre Canino y Primer Premolar en el Maxilar inferior en pacientes de la Facultad de Odontología de la U.G.M.A. con edades comprendidas entre 9 y 11 años. *Rev Latinoam Ortod Odontopediatría*. 2007.

# REGISTRO RETROSPECTIVO DE FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN GUAYAQUIL

RETROSPECTIVE RECORD OF FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF CEREBROVASCULAR ACCIDENTS IN GUAYAQUIL

ESTUDO RETROSPECTIVO DE FATORES ASSOCIADOS COM O DESENVOLVIMENTO DE EVENTOS VASCULAR CEREBRAL EM GUAYAQUIL

IVETTE GUZMÁN ADUM<sup>1</sup>, CAROLINA MORA ALARCÓN<sup>2</sup>, DANIEL TETTAMANTI MIRANDA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

<sup>2</sup> Omni hospital, Guayaquil, Ecuador

## Resumen

**Antecedente:** en el 2010 el INEC reportó que en Ecuador los eventos cerebrovasculares (ECV) constituyen la quinta causa de defunción (5.3 %). Se desconocen las formas más comunes de presentación clínica, evolución, y grado de discapacidad residual. Por consiguiente, la práctica médica se basa principalmente en estadísticas internacionales. **Objetivos:** diseñar un registro de Guayaquil-Ecuador sobre las características clínicas, sociales y factores asociados a pacientes que desarrollan un primer ECV, valorar el nivel de discapacidad funcional a causa del ECV. **Métodos:** el presente estudio de casos y controles denominado REPLACE es parte del estudio INTERSTROKE (2009-2011); se incluyeron 417 pacientes que acuden con su primer ECV, en un máximo de 120 horas desde el inicio de los síntomas hasta 72 horas luego de la admisión hospitalaria. Un número igual de sujetos de atención ambulatoria con características epidemiológicas similares a los casos se consideraron como controles (n=417). Los resultados se expresan como medias, porcentajes y odds ratios. **Resultados:** la edad promedio de los casos fue de 62.6 años. La tasa de mortalidad al mes de seguimiento fue del 33.5 % y 22.7 % para los ECV hemorrágicos e isquémicos respectivamente (p=0.014) y el grado de discapacidad residual promedio fue 3.8 y 3.4 respectivamente (p=0.3). El análisis de regresión logística determinó que el género femenino (OR 2.5; IC 95 %, 1.7-3.5), la diabetes mellitus (OR 1.9; IC 95 %, 1.3-3.0) y consumo de alcohol (OR 4.4; IC 95 %, 2.9-6.4), fueron factores vinculados a un mayor riesgo de desarrollar un ECV. Las dislipidemias en tratamiento (OR 0.5; IC 95 %, 0.3-0.7) y perímetro abdominal aumentado según el género (OR 0.4; IC 95 %, 0.3-0.6), disminuyen la probabilidad de tener un ECV. **Conclusión:** en esta muestra los factores que se asociaron para desarrollar ECV fueron similares a los descritos en la literatura médica; sin embargo, la ponderación de los mismos fue distinta.

**PALABRAS CLAVE:** trastornos cerebrovasculares, isquemia encefálica, hemorragia cerebral, Ecuador.

## Abstract

**Background:** in 2010 the INEC reported that in Ecuador cerebrovascular accidents (CVA) are the fifth leading cause of death (5.3%). The most common clinical presentation, evolution, and degree of residual disability are unknown. Therefore, medical practice is largely based on international statistics. **Objectives:** to design a record of Guayaquil-Ecuador on the clinical social characteristics and factors associated with patients that develop their first CVA, and assess the level of functional disability due to CVA. **Method:** the present case-control study called REPLACE is part of the INTERSTROKE study (2009-2011); 417 patients were included presenting their first CVA at a maximum of 120 hours from the onset of symptoms until 72 hours after hospital admission. An equal number of outpatient care subjects with epidemiological characteristics similar to the cases were considered as controls (n = 417). Results are expressed as means, percentages and odds ratios. **Results:** the average age of cases was 62.6. Death rate per month follow-up was 33.5% and 22.7% for hemorrhagic and ischemic CVA respectively (p = 0.014) and the degree of residual disability average was 3.8 and 3.4 respectively (p = 0.3). It was found, as a result of logistic regression analysis, that being female (OR 2.5; 95% CI, 1.7-3.5), diabetes mellitus (OR 1.9; 95% CI, 1.3-3.0) and alcohol consumption (OR 4.4; 95% CI, 2.9-6.4) were factors linked to an increased risk of developing CVA. Dyslipidemias in treatment (OR 0.5; 95% CI, 0.3-0.7) and increased abdominal circumference by gender (OR 0.4; 95% CI, 0.3-0.6) decrease the probabilities of having CVA. **Conclusion:** in this sample the factors associated to the development of CVA were similar to those described in the medical literature; however, the weighting thereof was different.

**KEYWORDS:** cerebrovascular disorders, brain ischemia, cerebral hemorrhage, Ecuador.

## Resumo

**Fundamento:** em 2010 o INEC relatou que no Equador os eventos cerebrovasculares (DCV) são a quinta causa de morte (5,3 %). Não se sabe as formas mais comuns de apresentação clínica, evolução e grau de incapacidade residual. Por conseguinte, a prática médica é baseada principalmente em estatísticas internacionais. **Objetivos:** estruturar um registro de Guayaquil - Equador sobre as características clínicas, sociais e fatores associados com os pacientes que desenvolvem um primeiro ECV, avaliar o grau de incapacidade funcional devido ao ECV. **Método:** o presente estudo de casos e controles chamado REPLACE é parte do estudo INTERSTROKE (2009-2011); incluiu 417 pacientes que vêm com o seu primeiro ECV, em um máximo de 120 horas do início dos sintomas até 72 horas após a admissão hospitalar. Um número igual de sujeitos de tratamento ambulatorial com características epidemiológicas semelhantes às dos casos foram considerados como controles (n=417). Os resultados foram expressos como médias, percentagens e odds ratios. **Resultados:** a média de idade dos casos foi de 62,6 anos. A taxa de mortalidade ao mês de seguimento foi de 33,5 % e 22,7 % para o ECV hemorrágico e cardiopatia isquêmica respectivamente (p=0,014) e o grau de incapacidade residual média foi de 3,8 e 3,4 respectivamente (p=0,3). A análise de regressão logística determinou que o sexo feminino (OR 2,5; IC 95%, 1,7-3,5), diabetes mellitus (OR 1,9; IC 95% 1,3-3,0) e consumo de álcool (ou 4,4; IC 95%, 2,9-6-4), foram fatores relacionados a um maior risco de desenvolvimento de ECV. O tratamento de dislipidemia em (ou 0,5; IC 95%: 0,3-0,7) e perímetro abdominal aumentado de acordo com o gênero (ou 0,4; IC 95%: 0,3-0,6), diminuem a chance de ter um acidente vascular cerebral. **Conclusão:** Nesta amostra os fatores associados com o desenvolvimento de ECV foram semelhantes aos descritos na literatura médica; no entanto, a ponderação dos mesmos foi diferente.

**PALABRAS-CHAVE:** transtornos cerebrovasculares, isquemia encefálica, hemorragia cerebral, Equador.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2004), han estimado que a nivel mundial el ECV constituye la segunda causa de muerte, después de la patología cardíaca. Es además, el principal responsable de discapacidad y hospitalización por causa neurológica.<sup>1-3</sup> En Ecuador, el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) reportó en el 2010 que los ECV constituyen la quinta causa de defunción a nivel nacional con 3,269 casos anuales (5.3 %). El ECV es superado por la enfermedad hipertensiva con 4,309 casos al año (7 %) y la diabetes mellitus (DM) con 4,017 casos anuales (6.5 %).<sup>4</sup> Los estudios epidemiológicos nacionales existentes son de tipo transversal y están circunscritos a poblaciones rurales o determinados hospitales; por lo que es fundamental contribuir con nuevos reportes.<sup>5</sup>

Por este motivo es importante en Ecuador determinar las características clínicas, sociales y factores asociados (modificables - no modificables) al desarrollo del ECV. Además de conocer las formas más comunes de presentación clínica (isquémico-hemorrágico), evolución, defunciones y grado de discapacidad de los pacientes atendidos en Guayaquil - Ecuador.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Del 2009 al 2011 se llevó a cabo el estudio INTERSTROKE (Importance of Conventional and Emerging Risk Factors for Stroke in Different Regions of the World and in Different Ethnic Groups: Case Control Study).<sup>6</sup> La base de datos del mismo sirvió para realizar el presente estudio de casos y controles denominado REPLACE. Los pacientes fueron reclutados de las salas de medicina interna, neurología, neurocirugía, emergencia (recepción, hidratación, reanimación, cuidados intermedios y pre-sala), unidad de cuidados intensivos y consulta externa del hospital Luis Vernaza de la Junta de Beneficencia de Guayaquil (HLV).

Al igual que el estudio INTERSTROKE, el REPLACE incluye pacientes mayores de 18 años admitidos en el centro de estudio (HLV), con diagnóstico de un primer ECV, en un máximo de 120 horas desde el inicio de los síntomas o desde la última vez que "fue visto sin déficit" y hasta 72 horas luego de la admisión hospitalaria. Se excluyen pacientes con hemorragia subdural, causas no vasculares de ECV (tumores, traumas o abscesos cerebrales); o cuya causa de hospitalización hubiera sido un

síndrome coronario agudo (SCA), ECV secundario a un procedimiento quirúrgico endovascular no cerebral, pacientes sin diagnóstico de ECV en la hospitalización actual.<sup>6</sup>

Los controles, por otro lado, eran pacientes ambulatorios (de la consulta externa del HLV), sin historia de ECV previos y con características epidemiológicas similares a los casos ( $\pm$  5 años de diferencia de edad y de igual género y etnia). Tanto en los casos como en los controles se excluyen aquellos individuos incapaces de otorgar su consentimiento informado o comunicarse debido a un ECV severo, afasia o demencia y sin sustituto que pueda proveer consentimiento.<sup>6</sup>

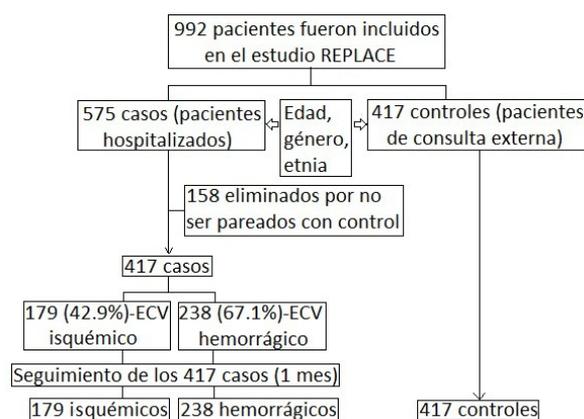
Los pacientes ecuatorianos incluidos en el estudio REPLACE son la totalidad de los casos que participaron en el INTERSTROKE - Ecuador, que ya hayan sido pareados con su respectivo control. La recolección de datos de pacientes del estudio INTERSTROKE, fue realizada a través de reclutadores (previamente capacitados), quienes se encargaban de buscar, en las distintas áreas del hospital, casos que cumplieran criterios de inclusión. Posteriormente se obtenía autorización de participación a los familiares/paciente, a través de la firma del consentimiento informado. Los datos se registraban en un formulario diseñada en el programa EPI-INFO® (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en Atlanta, EEUU). Se tomó muestra de sangre y orina para luego ser enviadas al centro principal de investigación en Canadá.

Posteriormente, se tabuló dicha información en una hoja de cálculos de EXCEL® (Microsoft office 2010).

Se analizaron las siguientes variables: 1) Edad: expresada en años y dividida en 3 rangos (18-40; 41-65; mayores a 65 años); 2) Género: femenino o masculino; 3) Comorbilidades: A: Hipertensión arterial (HTA): definido por el Joint National Committee 7, como la presencia de presión arterial sistólica (PAS) >140 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) >90 mmHg,<sup>7</sup> B: Diabetes mellitus 2 (DM2): definido por el Standards of Medical Care in Diabetes 2013 (American Diabetes Association - ADA),<sup>8</sup> como: Hemoglobina glicosilada >6.5 %, glicemia de >126 mg/dl luego de ayuno de 8 horas, glicemia >200 mg/dl después de 2 horas de prueba de tolerancia (PTOG), realizada con 75 g de glucosa o paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia

y glicemia >200 mg/dl. C: Dislipidemias: definidas por el National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) como valores anormalmente altos de colesterol total (>240 mg/dl), colesterol LDL (>160 mg/dl) y triglicéridos (>200 mg/dl), además de valores bajos de colesterol HDL (<40mg/dl);<sup>9</sup> 4) Tipo de ECV: A: ECV isquémico: ausencia de imagen tomográfica sugestiva de hemorragia o presencia de una imagen hipodensa/isodensa en parénquima cerebral. Puede acompañarse de borramiento de los surcos cerebrales y edema cerebral focal;<sup>10</sup> B: ECV hemorrágico: imagen hiperdensa en el parénquima cerebral, espacio subaracnoideo, cisternas, cisuras cerebrales. Puede acompañarse de borramiento de los surcos cerebrales y edema cerebral focal;<sup>10</sup> 5) Hábitos A: tabaquismo: según la OMS, un fumador es una persona que ha fumado diariamente, durante el último mes, cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno.<sup>11</sup> B: alcoholismo: la OMS define el alcoholismo como la ingestión diaria de alcohol superior a 50 gramos en la mujer y 70 gramos en el hombre (una copa de licor o un combinado tiene aproximadamente 40 gramos de alcohol, un cuarto de litro de vino 30 gramos y un cuarto de litro de cerveza 15 gramos); 6) obesidad abdominal: el National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP- ATPIII), dentro de sus criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico, define a la obesidad abdominal como un perímetro abdominal en hombres >102 cm y en mujeres >88 cm. La International Diabetes Federation (IDF -2005), dentro de sus criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico, define a la obesidad abdominal según los diferentes grupos étnicos. En Latinoamérica se considera obesidad abdominal a un perímetro > a 90 cm en hombres y > a 80 cm en mujeres. En este estudio, se usó este último por ser el más aplicable a la población ecuatoriana;<sup>12</sup> 7) Grado de discapacidad residual: valorado con la Escala de Rankin Modificada.<sup>13</sup>

Los pacientes del INTERSTROKE fueron seguidos al mes de reclutamiento, a través de llamada telefónica o visita del paciente o familiar. El cuestionario de seguimiento contenía las siguientes preguntas: 1) Grado de discapacidad residual del paciente valorado con la escala de Rankin modificada y 2) Condición del paciente al mes: alta vivo, fallecido o continua hospitalizado en el centro donde fue reclutado (figura).



**Figura.** Diagrama de flujo. Número de pacientes incluidos en el estudio, seguimiento y análisis estadístico.

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas EPIINFO®, MINITAB® (Pennsylvania State University) y SPSS® (IBM corporation, EEUU). Se elaboraron tablas de contingencia en EXCEL® donde se calcularon los odds ratios. Los datos se presentan como medias y porcentajes. Se calculó un tamaño muestral de 814 pacientes (407 casos y 407 controles) para alcanzar un poder del 80 %, con un nivel de confianza de 99 % (a dos colas). Para las comparaciones grupales de variables continuas (muestras independientes), se utilizó la prueba T de Student, mientras que para las variables categóricas (asociación entre casos y controles) se utilizó chi-cuadrado. Se realizó además análisis de regresión logística multivariada. Para todos los cálculos estadísticos un valor de  $p < 0.01$  se consideró como estadísticamente significativo. En el estudio se firmó consentimiento informado por todos los participantes; fue aprobado por el comité de ética local y cumplió con normas de Helsinki.

## RESULTADOS

Un total de 417 casos fueron incluidos en el estudio REPLACE (179, 42.9 % isquémicos y 238, 57.0 % hemorrágicos) y 417 controles. En la tabla 1 y 2 se detallan las características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados. Se realizaron simultáneamente dos comparaciones: casos vs. controles (tabla 1) y casos de ECV isquémicos vs. hemorrágicos (tabla 2).

Los pacientes con ECV tenían menor perímetro abdominal (90.4 vs. 95.8 cm  $p < 0.001$ ), mayor porcentaje de diabetes mellitus (19.4 % vs. 12.2 %,  $p = 0.004$ ) y alcoholismo (36.7 % vs 12.2 %  $p < 0.001$ ) que los controles. Hubo más diabéticos

en los ECV isquémicos que los hemorrágicos (26.9 vs. 13.9 %,  $p < 0.001$ ). El antecedente de enfermedades broncopulmonares, infecciosas y cardiovasculares fue mayor entre los casos. Contrario a lo esperado, el porcentaje de dislipidemia y por ende del uso de estatinas fue mayor en casos que controles. El porcentaje de uso de IECAs fue mayor en los casos que en controles (37.4 vs. 28.5 %,  $p = 0.006$ ). Hubo mayor porcentaje de consumidores de alcohol, consumo de estatinas y IECA entre los casos de ECV isquémico que los hemorrágicos (39.7 % vs. 34.5 % -  $p < 0.001$ ; 6.2 % vs. 2.1 % -  $p < 0.001$ , y 45.3 % vs. 31.5 % -  $p < 0.004$ ).

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y ANTECEDENTES MEDICAMENTOSOS**

PARÁMETRO	CASOS (N=417)	CONTROLES (N=417)	VALOR P
Edad – años			
Edad promedio	62.6	62.1	0.642
Género – No. (%)			
Femenino*	212 (50.8)	212 (50.8)	1
Masculino*	205 (49.2)	205 (49.2)	1
Perímetro abdominal† – cms	90.4	95.8	<0.001
RANKIN modificado†	3.5	0.02	<0.001
Antecedentes patológicos personales – No. (%)			
Hipertensión arterial*	311 (74.6)	312 (74.8)	0.937
Diabetes mellitus*	81 (19.4)	51 (12.2)	0.004
Dislipidemia*	45 (10.8)	86 (20.6)	<0.001
Hábitos – No. (%)			
Tabaquismo*	93 (22.3)	73 (17.5)	0.082
Alcoholismo*	153 (36.7)	65 (15.6)	<0.001
Drogas*	9 (2.2)	0 (0)	0.003
Antiagregantes/ Anticoagulantes – No. (%)			
Aspirina*	92 (22.1)	122 (29.3)	0.017
Clopidogrel*	5 (1.2)	9 (2.2)	0.280
Anticoagulantes orales*	4 (0.9)	5 (1.2)	0.737
Hipolipemiantes – No. (%)			
Estatinas*	16 (3.8)	88 (21.1)	<0.001
Antihipertensivos – No. (%)			
IECA*s	156 (37.4)	119 (28.5)	0.006
ARA2*	33 (7.9)	125 (29.9)	<0.001
Diuréticos*	22 (5.3)	59 (14.2)	<0.001
Beta bloqueantes*	22 (5.3)	69 (16.6)	<0.001
Alfa bloqueantes*	3 (0.7)	3 (0.7)	1
BCC*	28 (6.7)	109 (26.1)	<0.001
Analgésicos – No. (%)			
AINES y otros analgésicos*	32 (7.7)	7 (1.7)	<0.001

Valores en paréntesis son porcentajes; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA 2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2; BCC: bloqueantes de los canales de calcio; AINES: antiinflamatorios no esteroides.

\* No. de frecuencia y porcentaje-(%) † Media o mediana según sea apropiado.

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y ANTECEDENTES MEDICAMENTOSOS CLASIFICADO POR EVENTO ISQUÉMICO O HEMORRÁGICO**

PARÁMETRO	CASOS (N=417)		VALOR P*
	ISQUÉMICOS (N=179) (42.9)	HEMORRÁGICOS (N=238) (57.0)	
Edad – años (%)			
Edad promedio†	66.7	59.6	<0.001
18 a 40 años*	6 (3.4)	25 (10.5)	0.006
41 a 65 años*	70 (41.3)	136 (57.1)	0.003
> 65 años*	99 (55.3)	77 (23.5)	<0.001
Género – No. (%)			
Femenino*	84 (46.9)	128 (53.8)	0.2
Masculino*	95 (53.1)	110 (46.2)	0.001
Perímetro abdominal†	90.5	91	0.4
RANKIN modificado†	3.49	3.5	0.8
Antecedentes patológicos personales – No. (%)			
Hipertensión arterial*	139 (77.7)	172 (72.3)	0.21
Diabetes mellitus*	48 (26.9)	33 (13.9)	<0.001
Dislipidemia*	20 (11.2)	25 (10.5)	0.83
Hábitos			
Tabaquismo*	47 (25.3)	46 (19.3)	0.09
Alcoholismo*	71 (39.7)	82 (34.5)	0.27
Drogas*	2 (1.1)	7 (2.9)	0.20
Antiagregantes/ Anticoagulantes – No. (%)			
Aspirina***	45 (24.1)	47 (19.8)	0.2
Clopidogrel*	5 (2.8)	0	0.009
Hipolipemiantes – No. (%)			
Estatinas*	11 (6.2)	5 (2.1)	0.03
Antihipertensivos – No. (%)			
IECA*s	81 (45.3)	75 (31.5)	0.004
ARA2*	18 (10.1)	15 (6.3)	0.16
Diuréticos*	17 (9.5)	5 (2.1)	<0.001
Beta bloqueantes*	12 (6.7)	10 (4.2)	0.26
Alfa bloqueantes*	0	3 (1.3)	0.13
BCC*	14 (7.8)	14 (5.9)	0.43
Analgésicos – No. (%)			
AINES y otros analgésicos*	11 (6.2)	21 (8.8)	0.3

Valores en paréntesis son porcentajes; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA 2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2; BCC: bloqueantes de los canales de calcio; AINES: antiinflamatorios no esteroides. No. de frecuencia y porcentaje-(%) † Media o mediana según sea apropiado.

En la tabla 3 se muestra la relación entre casos y controles, además del tipo de ECV y el nivel de discapacidad residual evaluado con la escala de Rankin modificada. La mayoría de los casos estaban distribuidos entre las clases 3, 4 y 5

(33.1, 28.3 y 21.8 % respectivamente). La media de Rankin es 3.49 para los eventos isquémicos, 3.51 en los eventos hemorrágicos ( $p=0.8$ ); 3.5 en el total de casos y 0,02 en el grupo control ( $p<0.001$ ).

**TABLA 3. RELACIÓN ENTRE CASOS Y CONTROLES, TIPO DE ECV Y EL NIVEL DE DISCAPACIDAD RESIDUAL AL INGRESO.**

RANKIN	CASOS (N=417)			VALOR P*	CONTROLES (N=417)	VALOR P**
	ISQUÉMICO N=179 (42.9%)	HEMORRÁGICO	TOTAL (N=417)			
0*	0	0	0	-	414 (99.3)	<0.001
1*	6 (3.4)	14 (5.9)	20 (4.8)	0.23	0	<0.001
2*	21 (11.7)	29 (12.2)	50 (11.9)	0.9	2 (0.5)	<0.001
3*	65 (36.3)	73 (30.7)	138 (33.1)	0.23	0	<0.001
4*	53 (29.6)	65 (27.3)	118 (28.3)	0.6	1 (0.3)	<0.001
5*	34 (19)	57 (23.9)	91 (21.8)	0.2	0	<0.001
6*	0	0	0	-	0	-
Media†	3.49	3.51	3.5	0.8	0.02	<0.001

\*Valor p obtenido entre los ECV isquémicos y hemorrágicos.

\*\*Valor p obtenido entre el total de casos y controles.

No. de frecuencia y porcentaje-(%) † Media o mediana según sea apropiado.

El seguimiento de los casos al mes de ingreso se muestra en la tabla 4. Un 33.5 % ( $n=82$ ) de los casos hemorrágicos fallecieron en comparación con 22.7 % ( $n=39$ ) en los isquémicos ( $p=0.014$ ). La principal causa atribuible del evento fue la hipertensión arterial, significativamente mayor entre los casos de ECV hemorrágico (64.5 % vs. 16.3 %,  $p<0.001$ ). Entre los ECV isquémicos, su principal causa atribuible fue la aterosclerosis (52.3 % vs. 0 %,  $p<0.001$ ). Un mayor porcentaje, entre los casos de ECV hemorrágicos, fue de etiología indeterminada (31 % vs. 18 %,  $p=0.003$ ) (tabla 4).

El análisis de regresión logística multivariado determinó que el género femenino (OR 2.46; IC 95 %, 1.71-3.54), la diabetes mellitus (OR 1.99; IC 95 %, 1.32-3.01) y el consumo alcohol (OR 4.38; IC 95 %, 2.99-6.41) fueron factores asociados al riesgo de desarrollar un ECV. Hubo una correlación inversa entre el perímetro abdominal según género (OR 0.42, IC 95 %, 0.30-0.59), los antecedentes de dislipidemias (OR 0.45, IC 95 %, 0.30-0.70) y presentar ECV (tabla 5).

**TABLA 4. SEGUIMIENTO DE LOS CASOS INCLUIDOS EN REPLACE**

CARACTERÍSTICA NO. (%)	HEMORRÁGICO N=245	ISQUÉMICO N=172	VALOR P
Continúan hospitalizados	22 (8.9)	17 (9.9)	0.9
Ingresados en otra institución	15 (6.1)	12 (7)	0.73
Fallecidos	82 (33.5)	39 (22.7)	0.02
Rankin (media)	3.8	3.4	0.32
<b>Causa atribuible de muerte</b>			
Hipertensión arterial	158 (64.5)	28 (16.3)	<0.001
Malformación arteriovenosa	6 (2.5)	1 (0.6)	0.14
Aterosclerosis	0	90 (52.3)	<0.001
Cardioembolia	0	15 (8.7)	<0.001
Fibrilación auricular	0	3 (1.7)	0.04
Indeterminada	76 (31)	31 (18)	0.003
Otras causas	5 (2)	4 (2.3)	0.84

**TABLA 5. FACTORES ASOCIADOS A DESARROLLO DE ECV: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA**

VARIABLES	OR	IC		VALOR P
		INFERIOR	SUPERIOR	
Género	2.458	1.71	3.54	<0.0001
Perímetro abdominal	0.42	0.30	0.59	<0.0001
Diabetes Mellitus	1.99	1.32	3.01	0.001
Antecedente de dislipidemias	0.45	0.30	0.70	<0.0001
Alcohol	4.38	2.99	6.41	<0.0001

IC, intervalo de confianza; GL, grados de libertad; OR, odds ratios.

## DISCUSIÓN

REPLACE es el primer estudio en determinar factores asociados al desarrollo de la ECV en Guayaquil, Ecuador. El grupo etario más frecuentemente observado en los casos de este estudio fue el de 41 y 65 años (predominando los ECV hemorrágicos), seguido de los mayores de 65 años (principalmente isquémicos), datos que son comparables con lo encontrado tradicionalmente en las estadísticas mundiales.<sup>2</sup> Este encontró que el género femenino fue el que con más frecuencia se asoció a la presencia de ECV, sobre todo del subtipo hemorrágico. Probablemente debido al número de comorbilidades asociadas en este subgrupo y a que el grupo etario más prevalente para esta patología, la disminución fisiológica de los niveles séricos estrógeno ha sido vinculada al aumento de riesgo cardiovascular (multifactor-

rial). Lo cual se correlaciona con lo encontrado por Castañeda Guarderas et al<sup>14</sup> y Rojas et al<sup>4</sup>, quienes también aseguran un incremento de la incidencia de la enfermedad en mujeres y además plantean la posibilidad de una relación género-mortalidad aún no muy bien caracterizada.

Los resultados de este estudio son similares a los de otros países latinoamericanos y de centroamérica, con algunas particularidades; siendo la presencia de alcoholismo un factor fuertemente asociado a la ECV. El consumo de alcohol ha sido reportado factor de riesgo para ECV hemorrágico.<sup>15</sup> El grado de alcoholismo el Ecuador es un rasgo cultural, étnico y genético propio de nuestra región, no generalizable a estudios internacionales.

Se cataloga a la hipertensión arterial como el principal predisponente para la ECV.<sup>16</sup> Este no fue el caso en REPLACE, posiblemente porque los controles fueron pacientes ambulatorios del servicio de cardiología y en un gran porcentaje hipertensos, además suponemos una mayor adherencia al tratamiento prescrito y el uso de terapia anti-hipertensiva combinada tal como indica la JNC7 y sus análisis posteriores. Se debe considerar un porcentaje de sub-diagnóstico en los casos, ya que los datos provienen de un cuestionario, lo que subestima el número de hipertensos en este grupo de pacientes,<sup>17</sup> y por ende no debe desmerecerse a la hipertensión como un importante factor de riesgo.

REPLACE encontró que 57 % de los ECV eran de tipo hemorrágico, contrario a lo descrito en la literatura médica internacional, donde el isquémico representa el 85 % de los mismos. Pese a esto, los datos obtenidos en este estudio se correlacionan con los de Castañeda Guarderas et al<sup>14</sup> y Saposnik et al,<sup>17</sup> quienes mencionan que en Latinoamérica la proporción de ECV hemorrágicos es mayor que la descrita en Estados Unidos y Europa. Contrario a esto, Ortiz Prado et al<sup>18</sup> han reportado que el ECV isquémico es más prevalente entre pobladores de grandes alturas que entre pobladores de regiones localizadas a nivel del mar. Pese a que el RANKIN en ambos grupos de ECV fue similar, la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de ECV hemorrágicos (33.5 %,  $p=0.014$ ); siendo la principal etiología la hipertensión arterial (64.5 %).<sup>19,22</sup>

Es importante también señalar que la significancia estadística de hábitos como el tabaquismo no se relaciona con la importancia que le atribuyen en los modelos de riesgo cardiovascular a nivel mundial. En efecto, Tatjana Rundek et al<sup>19</sup> aseguran que el tabaco es un factor de riesgo modificable, bien conocido, de ECV isquémicos y hemorrágicos. Este autor cita un metaanálisis de 32 estudios donde se estima un aumento del doble de riesgo de ECV isquémico entre fumadores y tres veces mayor de hemorragia subaracnoidea.

Otro factor de riesgo significativo encontrado durante el análisis de regresión logística de REPLACE fue la diabetes mellitus. Esto concuerda con un estudio japonés en el que la diabetes ocupa el cuarto lugar entre los factores de riesgo para ECV<sup>20,21</sup>. Contrario a esto, Jhonnell Alarco et al<sup>15</sup> han reportado que la diabetes ocupa uno de los últimos lugares como factor de riesgo en países europeos (Italia, España y Suiza) y asiáticos.

REPLACE también encontró que los controles mostraban un mayor perímetro abdominal y más frecuentemente el antecedente de dislipidemias y consumo de estatinas en cantidad significativamente mayor. Un menor perímetro abdominal entre los casos puede ser explicado por la pérdida de peso esperada en un paciente gravemente enfermo. Otro factor determinante en estos resultados fue haber seleccionado los controles del servicio de cardiología o simplemente al efecto de acceder a la información vía cuestionario (recall data).

En una publicación de Raúl Pisabarro se menciona que existen varios estudios con estatinas que demuestran una menor incidencia de ECV. El beneficio de las estatinas en la prevención primaria de EVC se ha documentado particularmente en estudios de pacientes portadores de cardiopatías (S4, CARE, GISSI, LIPID, MIRACL, HPS, TNT), donde el efecto global de las estatinas en la reducción de EVC isquémico es del 29 %.<sup>21,22</sup> Esto último, también se ve reflejado en la menor cantidad de ECV isquémicos en REPLACE.

Por todo lo antes expuesto, se elaboró un modelo de regresión logística multivariado, con el fin de obtener las variables de más peso en el estudio y eliminar la interacción entre ellas. Como resultado, se generaron las siguientes

variables: género, diabetes mellitus y consumo de alcohol, aumentan la probabilidad de desarrollar un ECV. Las dislipidemias en tratamiento y perímetro abdominal dentro de los límites aceptados según el género, guardan una relación inversa con la probabilidad de tener un ECV como desenlace. Se hace énfasis en que algunas variables con valores *p* significativos escritos en la tabla 1 y 2, fueron incluidos en el análisis multivariado, porque su frecuencia no es representativa de la población en estudio.

Finalmente, en cuanto a las limitaciones del REPLACE, se puede mencionar sesgo de selección en el diseño de reclutamiento de los controles provenientes de la consulta externa del servicio de cardiología; ya que pacientes de estas características (previamente enfermos) tienen mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, lo que nos llevaría a subestimar diferencias entre ambos grupos. Pese a estas limitaciones, hay que destacar un buen tamaño de muestra, pacientes que provienen de un hospital de referencia nacional, la utilización de un método sistemático de recolección y procesamiento de datos, tomado del estudio multicéntrico INTERSTROKE. Adicionalmente, se valoró la discapacidad funcional residual de los pacientes al mes de seguimiento, lo que fomenta la confiabilidad de estos resultados.

### CONCLUSIONES

En esta muestra de Guayaquil - Ecuador los factores asociados para desarrollar ECV fueron similares a los descritos en la literatura médica internacional; sin embargo, la ponderación de los mismos fue distinta. Esto demuestra la importancia de promover la realización de estudios propios que nos permitan reconocer nuestras particularidades y así intervenir en aquellos factores modificables con adecuados programas de atención y prevención sanitaria. Se recomienda investigaciones prospectivas en este campo, para identificar con certeza la asociación de factores de riesgo relacionados con el ECV.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Licona TS, Aguilera MI. Perfil Clínico - Epidemiológico de Pacientes con Accidente Cerebrovascular en el Instituto Hondureño de Seguridad Social. *Revista Médica Hondureña*. 2009;77:99-152.
- Hochmann B, Coelho J, Segura J, Galli M, Ketzoian C, Pebet M. Incidencia del Accidente Cerebrovascular en la Ciudad de Rivera, Uruguay. *Revista de Neurología*. 2006;43:78-83.
- Rojas JI, Zurru MC, Patrucco L, Romano M, Riccio P, Cristiano E. Registro de Enfermedad Cerebrovascular Isquémica. Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires. *Revista Medicina*. 2006;66:547-551.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC): Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones. 2010. [www.inec.gob.ec].
- García-Santibáñez R, Santibáñez V, Bjerre C, Sánchez G, et al. Epidemiología del Ictus entre los Años 2007 - 2009 en el Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2010;19:No.1-2.
- O'Donnell MJ, Denis X, Liu L, Zhang H, Lim S, Rao-Melacini P, et al. Risk Factors for Ischemic and Intracerebral Haemorrhagic Stroke in 22 Countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-123.
- Joint National Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. 2004; pag 12. NIH Publication No. 04-5230
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care Journal*. 2013;35:64-71.
- Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program Guidelines on the Detection, Evaluation and Treatment of Elevated Cholesterol in Adults. *Cardiology Clinics*. 2003;21:393-398.
- Hernández Díaz Z, Reyes Berazaín A, Buergo Zuaznabar M, Arteche Prior M. Neuroimagenología: Bases Bioquímicas y su Aplicación en la Enfermedad Cerebrovascular. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos*. 2009;7:50-60.
- Frances A, Alan H, First M, et al. Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales DSM IV: Trastornos Asociados al Consumo de Sustancias. Masson SA - Barcelona. 1995;182.
- Pineda CA. Síndrome Metabólico: Definición, Historia, Criterios. *Colombia Médica*. 2008;39:96-106.
- Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trial. *Stroke: Journal of the American Heart Association*. 1999;30:1538-1541.
- Catañeda Guarderas A, Beltrán G, Casma R, Ruiz P, Málaga G. Registro de Pacientes con Accidente Cerebrovascular en un Hospital Público del Perú (2000 - 2009). *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2011;28:623-27.
- Jhonnell Alarco J, Álvarez-Andrade E. Factores de Riesgo para Enfermedad Cerebrovascular en Adultos: Una Revisión Mundial. *Revista Médica Panacea*. 2011;1:17:21.
- Llibre J, Valhuerdi A, Fernandez O, Llibre J, Porto R, et al. Prevalence of Stroke and Associated Risk Factors in Older Adults in Havana City and Matanzas Provinces,

- Cuba (10/66 Population-Based Study). MEDICC Review. 2010;12:20-26.
17. Saposnik G, Del Bruto O. Stroke in South America. A Systematic Review of Incidence, Prevalence and Stroke Subtypes. *Stroke: Journal of the American Heart Association*. 2003;34:2103-2107.
  18. Ortiz E, Ojeda O, Silva F. Accidente Cerebrovascular en Poblaciones Situadas a Grandes Alturas: Revisión y Análisis de los Factores de Riesgo. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2008;17(1-3).
  19. Rundek T, Sacco R. Risk Factor Management to Prevent First Stroke. *Neurology Clinics*. 2008;26:1007-45.
  20. Hiroyasu Iso. Lifestyle and Cardiovascular Disease in Japan. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2011;18:83-88.
  21. Pisabarro R. Estatinas: Una Revolución Terapéutica en Movimiento para el Tratamiento de la Enfermedad Cardiovascular. *Archivo de Medicina Interna*. 2010;32:36-40.
  22. Cantú C, Villareal J, Barinagarrementeria F, Ruiz J, Arauz A, et al. Estatinas en la Prevención Secundaria de Enfermedad Vasculat Cerebral. *Revista de Investigación Clínica*. 2010;62:162-169.

# UNA ESTIMACIÓN DE RESPUESTA EN CASO DE SISMO GRAVE

AN ESTIMATE OF RESPONSE IN CASE OF SEVERE EARTHQUAKE

UMA ESTIMATIVA DE RESPOSTA EM CASO DE UM GRAVE SISMO

GUSTAVO RAMÍREZ AMAT<sup>1</sup>, GIAFFAR BARQUET ABI HANNA<sup>1</sup>, CARLOS SANTANA VÉLIZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

## Resumen

**Objetivos:** describir las características generales que tienen los servicios de emergencia de los hospitales de la ciudad de Guayaquil; el flujo de pacientes, las proporciones de internamiento y cirugías de emergencia, las tasas de ocupación y la disponibilidad de camas, estimando la posibilidad de atender un aumento súbito de la demanda por un desastre natural, modelar una situación de incremento estimando la capacidad de atención en función de la disponibilidad de camas. **Diseño del estudio:** transversal para la descripción de los servicios de emergencia de cinco hospitales de la provincia del Guayas y se simuló un incremento lineal de la demanda de servicios para evaluar la capacidad de atención. **Resultados:** las atenciones de emergencia se han incrementado significativamente en los últimos cinco años, mientras que las tasas de internamiento por emergencia han disminuido; la disponibilidad de camas por habitante no se ha incrementado y el número de camas disponibles está poco más arriba de 200 por día en promedio. **Conclusiones:** los hospitales que tendrían mayor porcentaje de capacidad de atención serían el León Becerra, el Naval y el Militar. Los hospitales del sector del sur y oeste de la ciudad, son los que tendrían menor capacidad para atender un mayor volumen de pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** servicios médicos de urgencia, administración hospitalaria, capacidad de camas en hospitales.

## Abstract

**Objectives:** to describe the general characteristics the emergency services of the hospitals in the city of Guayaquil have; patient flow, rates of hospitalization and emergency surgeries, occupancy rates and bed availability, estimating the possibility of facing a sudden increase in demand due to a natural disaster, model a situation of increase estimating service capacity according to bed availability. **Study design:** cross-sectional study for the description of the emergency services of five hospitals in the province of Guayas and a linear increase in demand for services to assess service capacity was simulated. **Results:** emergency care demand has increased significantly over the past five years, while rates of emergency hospitalization have decreased; bed availability per capita has not increased and the number of beds available is just above 200 per day on average. **Conclusions:** hospitals with greater service capacity are the Leon Becerra, the Naval and the Military hospitals. The hospitals in the southern and western part of the city have smaller capacity to serve a larger number of patients.

**KEYWORDS:** emergency medical services, hospital administration, hospital bed capacity.

## Resumo

**Objetivos:** descrever as características gerais que têm os serviços de emergência dos hospitais da cidade de Guayaquil; o fluxo de pacientes, as proporções de internamento e cirurgias de emergência, as taxas de ocupação e a disponibilidade de camas, estimando a possibilidade de atender a um súbito aumento de demanda por uma catástrofe natural, modelar uma situação de aumento pela estimativa da capacidade de atenção em função da disponibilidade de camas. **Desenho do estudo:** transversal para a descrição dos serviços de emergência de cinco hospitais na Província de Guayas e simular um aumento linear na procura de serviços para avaliar a capacidade de atenção. **Resultados:** os cuidados de emergência aumentaram significativamente ao longo dos últimos cinco anos, enquanto as taxas de internação de emergência diminuíram; a disponibilidade de leitos por habitante não aumentou e o número de leitos disponíveis é pouco mais que 200 por dia em média. **Conclusões:** os hospitais que têm a maior percentagem da capacidade de atenção são o Leon Becerra, o Naval e o Militar. Os hospitais no setor do sul e oeste da cidade são aqueles que têm uma menor capacidade para atender um volume maior de pacientes.

**PALABRAS-CHAVE:** serviços médicos de emergência, administração hospitalar, número de leitos em hospital.

## INTRODUCCIÓN

El Ecuador está en un territorio de riesgo sísmico, tanto por el movimiento de las placas tectónicas Continental y de Nazca, así como por una serie de volcanes activos. Existen registros de nueve sismos mayores a 6 grados de magnitud en un periodo de poco más de 200 años y cerca de 100,000 víctimas mortales.<sup>1</sup> Para las atenciones médicas en la ciudad de Guayaquil se reconocen 85 establecimientos con hospitalización; y de estos, 38 reportaron disponer de área de emergencia.

El peligro de enfrentar un sismo grave ha llevado a organismos como la Organización Mundial de la Salud y la Organización de Naciones Unidas a planificar, en base a la experiencia, la ayuda en desastres naturales y la posible respuesta de los servicios médicos.

Frecuentemente se divide la posibilidad de daños en estructurales y no estructurales, y entre estos últimos los denominados daños funcionales, relacionados con los servicios de soporte, provisión y organización de recursos.<sup>2</sup> Si bien la complejidad de la relación de los recursos y servicios en un hospital, a más de la incertidumbre de arribo de pacientes, no permite alejarse de una mirada de conjunto. Es necesario precisar algún indicador que ayude a medir la capacidad de servicio, y el número de médicos es una de ellas. Este peligro sísmico conlleva a analizar los recursos disponibles y la operación de los servicios de emergencia.

El análisis de las operaciones hospitalarias ayuda a la comprensión no solamente de la disponibilidad y coordinación de recursos, sino además del flujo de pacientes, la interacción compleja de servicios y el impacto que tiene en los pacientes.<sup>3</sup> Por lo que el objetivo de este estudio es determinar la capacidad de respuesta ante un incremento súbito de la demanda a los principales hospitales del Guayas; esto último utilizando herramientas de investigación, modelación y simulación de procesos de atención.<sup>4</sup>

## MÉTODOS

Se hizo un tipo de estudio transversal para la descripción de los servicios de emergencia de los hospitales de la provincia del Guayas. Se revisó dos bases de datos del INEC, la de "actividades y recursos hospitalarios" y la correspondiente a "camas y egresos hospitalarios" de los años 2008 al 2012. Se tabuló los resúmenes y sumatorias de atención y se calculó el crecimiento de las atenciones, tanto en consultas de emergencia

como en cirugías e internamientos del mismo tipo. Además se hizo una estimación de índices de intervenciones quirúrgicas e ingresos por cada 1,000 consultas. Los hospitales que se analizaron fueron León Becerra, Naval, Militar, Universitario y Luis Vernaza.

Se realizaron observaciones en cinco hospitales de tipo general, no especializados, durante 100 días desde el mes de abril del año 2013, con el objetivo de modelar el arribo de pacientes al AE, específicamente el número de arribos por hora, para luego estimar la distribución y los parámetros fundamentales.

De la base de datos de egresos hospitalarios del año 2012 se establecieron otras características de las condiciones normales de operación y sus volúmenes de atención, como son el porcentaje de ocupación promedio de cada uno de los cinco hospitales, el promedio de duración de la hospitalización, el promedio diario de camas disponibles y la proporción de pacientes que requieren internamiento, una vez que han sido atendidos en la emergencia. Estas características son susceptibles de modelación para ayudar en el análisis, mejora o diseño.<sup>5</sup> Tales modelos pueden ser prescriptivos, descriptivos.<sup>6</sup> Los primeros se pueden clasificar por los objetivos: de simulación o de optimización, orientados a mejorar el desempeño.<sup>7,8</sup> Los modelos descriptivos ofrecen un reporte detallado de la conducta de la organización mediante representaciones tabulares, algebraicas o gráficas, entre las que se encuentran los modelos lineales o no lineales, siempre recogiendo las principales propiedades del sistema.<sup>9-11</sup>

Se revisaron los registros de eventos sísmicos en distintos países y los efectos en la demanda de servicios de emergencia y las características principales del flujo de pacientes. Para la simulación del comportamiento de las AE de los hospitales de Guayaquil se estimó el crecimiento de la cantidad de arribos en tres niveles, en base a experiencias previas con sismos de baja, mediana y alta intensidad, como reportaron Pengfei Yi y sus colaboradores,<sup>12</sup> quienes bajo un modelo de regresión cuadrática estimaron el comportamiento del incremento de la demanda en tres posibles niveles. Los tres niveles que se escogieron arbitrariamente en este estudio fueron 10 %, 30 % y 70 % para incrementar linealmente el número de arribos, al que adicionalmente se afectó con el porcentaje de internamiento por emergencia de cada hospital.

**RESULTADOS**

El número de establecimientos de salud registrados formalmente en Ecuador en el año 2012 suma 4,015; de éstos, 735 cuentan con servicios de internación. En un período de cinco años, ambas cifras crecieron 4,3 % y 0,8 % respectivamente. La provincia del Guayas registra 549 establecimientos en total y 138 con internación, valores que representan 13,7% y 18,8% de los totales respectivos.

**TABLA 1. ACTIVIDADES DE EMERGENCIA EN HOSPITALES DE LA PROVINCIA DEL GUAYAS, AÑOS 2008 AL 2012**

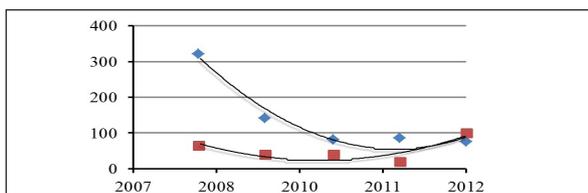
	2008	2009	2010	2011	2012
Número de atenciones	760.874	1414.416	1622.018	1595.060	2075.238
Ingresos de Emergencia	245.063	198.787	129.282	132.616	156.670
Cirugías de Emergencia	49.451	52.306	63.066	34.182	210.918

En términos absolutos las atenciones crecieron 173 %, los ingresos decrecieron en 36 %, mientras que las cirugías se incrementaron en 327 %. En el año 2012 arribaron a los servicios de emergencia 3,95 pacientes por minuto en la provincia del Guayas, 2,5 de éstos solamente en Guayaquil. Los ingresos de emergencia en Guayaquil representan el 88 % y las cirugías el 61 % de todos los que se producen en la provincia (tabla 1). Con estas cifras se calculó la tasa de ingresos y cirugías entre cada mil atenciones de emergencia, siendo el año 2010 el de más baja tasa de ingresos y el año 2011 el más bajo de cirugías.

**TABLA 2. TASA DE INTERNAMIENTO Y CIRUGÍAS POR CADA MIL ATENCIONES DE EMERGENCIA, PROVINCIA DEL GUAYAS**

TASA (T/1000)	2008	2009	2010	2011	2012	VARIACIÓN 2012 vs. 2008
Internamientos	322	141	80	83	75	-77 %
Cirugías	65	37	39	21	102	56 %

La tasa de internamiento por mil atenciones disminuye en 77 %, mientras que la de cirugías aumenta en 56 % en la ciudad de Guayaquil. Esta tasa es de 106,6, lo que significa que es 41 % más alta que en la provincia, y la tasa de cirugías es 99, apenas menor que lo que sucede en otras ciudades. Esto para el año 2012 (tabla 2 y figura 1).

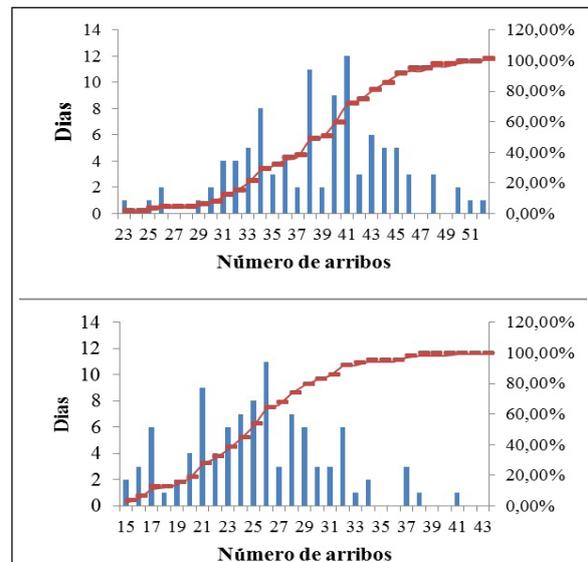


**Figura 1.** Tasas de internamiento y cirugías por cada mil atenciones en la provincia del Guayas.

Las observaciones realizadas en los cinco hospitales permitieron estimar los siguientes parámetros, que incluyen en la frecuencia acumulada (tabla 3 y figura 2).

**TABLA 3. MODELOS DE ARRIBO DE PACIENTES A LOS CINCO HOSPITALES EN AE**

HOSPITAL	ARRIBOS DIARIOS				ARRIBOS POR HORA			
	PROMEDIO	ERROR. STD.	DESV. STD.	I.C.	PROMEDIO	ERROR. STD.	DESV. STD.	I.C.
Leon Becerra	38.63	0.59	5.86	37.48-39.78	1.61	0.13	1.26	.36-1.86
Naval	25.50	0.60	5.95	24.33-26.67	1.01	0.10	1.03	0.8-1.21
Militar	24.71	0.46	4.58	23.81-25.61	1.03	0.10	1.01	0.83-1.23
Universitario	71.80	0.93	9.26	69.99-73.62	3.12	0.17	1.67	2.79-3.45
Luis Vernaza	75.06	0.88	8.75	73.35-76.78	3.12	0.18	1.76	2.77-3.46



**Figura 2.** Histograma de arribos diarios en el área de emergencia de los hospitales León Becerra y Naval.

En 19 hospitales se encontró información completa que permite relacionar el número de determinaciones de laboratorio y el número de exámenes de imágenes por cada atención, resultando un índice de 4,45 y de 0,29 respectivamente. Hasta aquí, el estudio recoge información que ayuda a perfilar los volúmenes de atención de las AE, a nivel general. No encontrándose información detallada para establecer más parámetros, como el tiempo de estadía de los pacientes ingresados por emergencia, la distribución de edades de los pacientes o una información acerca del tipo de especialidad que requieren los pacientes (figura 3).

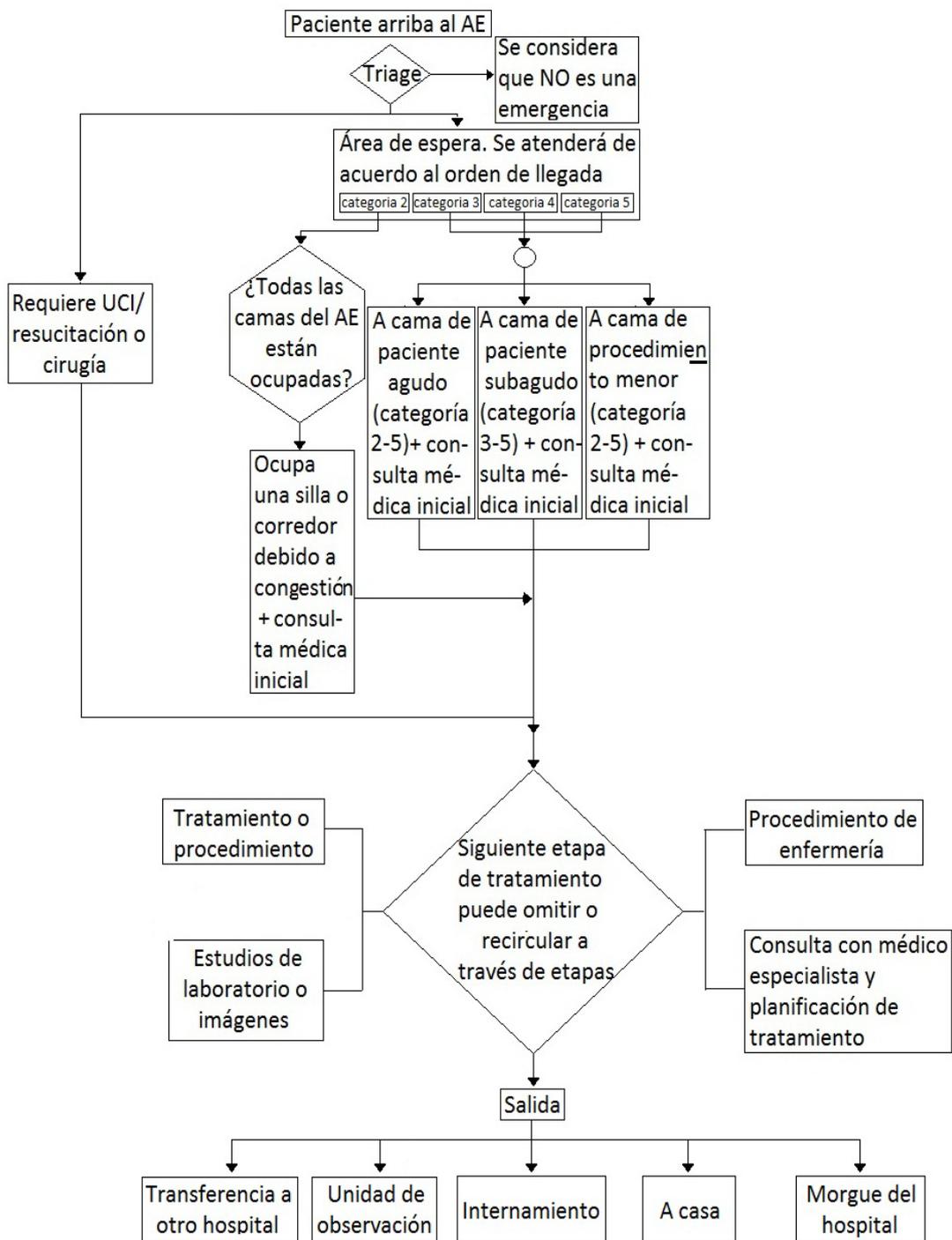


Figura 3. Modelo del flujo regular de pacientes en el AE.

Se estimó la capacidad de atención hospitalaria en caso de un sismo grave y se compararon los parámetros de atención regular de las AE, la tasa de ocupación promedio y el número de camas disponibles con las cifras incrementadas en tres rangos de arribo de pacientes: 10 %, 30 % y 70 % (tabla 4).

**TABLA 4. DESCRIPCIÓN DE CONDICIONES DE OPERACIÓN NORMAL E INCREMENTADA EN TRES PORCENTAJES DE LA DEMANDA DE INTERNAMIENTO**

HOSPITAL	CONDICIONES NORMALES				RANGO DE INCREMENTO ESTIMADO PARA INTERNAMIENTO (# DE PACIENTES)		
	PROMEDIO DE DÍAS DE ESTADA	PROMEDIO DE CAMAS DISPONIBLES	% DE OCUPACIÓN	TASA DE INTERNAMIENTO POR EMERGENCIA	10 %	30 %	70 %
León Becerra	5	57	42.49 %	0.13	0.50	1.51	3.52
Naval	4.4	42	41.99 %	0.04	0.10	0.29	0.68
Militar	3.9	17	34.46 %	0.03	0.07	0.22	0.52
Universitario	4.2	19	85.23 %	0.32	2.40	7.19	16.77
Luis Vernaza	8.2	82	87.27 %	0.66	4.94	14.82	34.58

Los hospitales que tendrían mayor capacidad de porcentaje de camas disponibles y número de días con capacidad de internamiento son el Naval, el Militar y el León Becerra. El hospital Luis Vernaza es el hospital con mayor número de camas disponibles, sin embargo presenta porcentualmente la menor tasa de desocupación de camas (tabla 4 y 5).

**TABLA 5. NÚMERO DE DÍAS CON CAPACIDAD DE INTERNAMIENTO PARA DISTINTOS RANGOS DE CRECIMIENTO DE DEMANDA**

HOSPITAL	10 %	30 %	70 %
León Becerra	114	38	16
Naval	436	145	62
Militar	229	76	33
Universitario	8	3	1
Luis Vernaza	17	6	2

## DISCUSIÓN

La capacidad de atención de las Áreas de Emergencia (AE) de los hospitales en el Ecuador está sometida a presión permanentemente. En el año 2012 se brindaron 9 millones de atenciones de emergencia, equivalente a 581 por cada mil habitantes, tasa que representa el triple de la

registrada en el año 2008.<sup>13</sup> Cada minuto se atendió a 17 pacientes en los servicios de emergencia en Ecuador, 4 de ellos en la provincia del Guayas. Las camas hospitalarias por cada mil habitantes muestran en cambio una tasa de 1.6 en el año 2008 y de 1.5 en el 2012.<sup>14</sup> La congestión hospitalaria es uno de los resultados del incremento de las tasas de atención y en las AE lo que provoca largos tiempos de espera.<sup>15</sup>

En el análisis presente se determinó que las tasas de arribo a las AE son asimétricas entre los cinco hospitales estudiados. El hospital Vernaza tiene el promedio de estadía de pacientes internados más largo y el León Becerra el más corto. Los porcentajes de ocupación mayor y menor lo tendrían el Luis Vernaza y Naval respectivamente. Los resultados del modelo de incremento de pacientes que requieran una atención de emergencia, luego de un sismo de mayor intensidad, sugieren que probablemente los hospitales León Becerra, Naval y Militar tengan mayor capacidad de atención. Los hospitales del sector del sur y oeste de la ciudad son los que tendrían menor capacidad de incremento para atender un mayor volumen de pacientes.

Frente a un sismo de mayor intensidad la evaluación de la mano de obra de los médicos ha sido llevada a cabo para bosquejar una mejor respuesta en la recepción de pacientes, como lo mencionan Chen y colaboradores.<sup>16</sup>

En este estudio se revisaron los expedientes de los pacientes, la carga de trabajo de los médicos antes y después de un terremoto de gran magnitud. La movilización de los médicos en la respuesta de emergencia posterremoto se evaluó mediante un cuestionario confidencial y se encontró que en los tres días posteriores al terremoto, 566 pacientes con enfermedades o lesiones relacionadas con el terremoto fueron enviados a la emergencia del hospital.

El tipo de servicio y el incremento en su utilización después de un sismo, incluyendo el tiempo promedio de atención en la emergencia hospitalaria, lo investigó Shimada y sus colaboradores,<sup>17</sup> encontrando mayor número de pacientes, menor tiempo promedio en la atención, incremento de tasa de transfusiones y mayor demanda de medicamentos.

El esquema de atención se puede resumir en una etapa de arribo al área de triaje, en donde

se valora al paciente y se orienta el posterior examen médico. Éste generalmente requiere la realización de exámenes de laboratorio, de imágenes o el inicio de un tratamiento farmacológico. Existe un periodo de espera hasta que se completen los resultados de los exámenes y luego se toma la decisión de brindar un cuidado adicional. En caso de no ameritarlo, el paciente es dado de alta y en caso de requerirlo, se plantean las alternativas de admisión o de traslado a otra unidad de salud (figura 3).

Una limitación del estudio ha sido que la disponibilidad de información del tipo de consulta de emergencia atendida es limitada o no está registrada o publicada. Otra limitación es que se ha puesto a un lado factores como la disponibilidad de otros recursos, como podrían ser el número de horas médico disponible para las AE o la disponibilidad de recursos materiales e insumos necesarios para atender a los pacientes.

### CONCLUSIONES

Algunos de los servicios de emergencia en los hospitales de la ciudad de Guayaquil podrían comenzar a presentar saturación en la capacidad de internamiento al segundo día si se observa un incremento en la demanda en un 70 %. Para ello se requiere información que permita estudiar las especialidades más frecuentemente demandadas por los pacientes, tiempos de espera, los tiempos quirúrgicos, todo esto con la finalidad de eficientizar más los servicios de cada hospital y ayudar a proponer alternativas de gestión de procesos que reduzcan la congestión, aumenten la satisfacción de los usuarios y permitan estar preparados para enfrentar un aumento de la demanda por un desastre natural u otro tipo de emergencia.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U.S. Geological Survey. [Online].; 2013 [cited 2013 junio 4]. Available from: <http://earthquake.usgs.gov/>.
2. ONU/EIRD. Estrategia Internacional para la Reducción de Desastres. [Online].; 2013 [cited 2013 mayo 25]. Available from: [http://www.eird.org/esp/revista/No6\\_2002/art29.htm](http://www.eird.org/esp/revista/No6_2002/art29.htm).
3. Tekwani K, KY, MC, SB, & KE. Emergency Department Crowding is Associated with Reduced Satisfaction Scores in Patients Discharged from the Emergency Department. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2012; 11(15).
4. De Lia D, & CJ. Emergency department utilization and capacity. Robert Wood Johnson Foundation. 2009.
5. Robinson S. Tutorial: Choosing what to model-conceptual modeling for simulation. Winter Simulation Conference. 2012.
6. Sinreich D, Marmor Y. Emergency department operations: The basis for developing a simulation tool. *IIE Transactions*. 2005; 37.
7. Ades AE, & CS. Markov Chain Monte Carlo Estimation of a Multiparameter Decision Model: Consistency of Evidence and the Accurate Assessment of Uncertainty. *Medical Decision Making*. 2002; 22: p. 359 - 371.
8. Sharoda P, & MR. A Systematic Review of Simulation Studies Investigating Emergency Department Overcrowding. *Simulation*. 2010.
9. Barros O, Wr, RC,FE,&JC. Demand Forecasting and Capacity Planning for Hospitals. Departamento de Ingeniería Industrial, Universidad de Chile. 2012.
10. Lakshmi C, & SA. Application of queueing theory in health care: a literature review. *Operations research for health care*. 2013.
11. Saghafian S, AG, & TS. Social Science Research Network. [Online].; 2014 [cited 2014 enero 3]. Available from: <http://www.ssrn.com/en/>.
12. Yi P, Santhosh G, Paul J, Lin L. Hospital capacity planning for disaster emergency management. *Socio-Economic Planning Sciences*. 2010 septiembre; 44 (3).
13. INEC. Anuario de recursos y actividades de salud INEC, editor. Quito: INEC; 2012.
14. INEC. Anuario de camas y egresos hospitalarios Quito: INEC; 2012.
15. Bernstein S, VV, LW, LA, & PI. Development and Validation of a New Index to Measure Emergency Department Crowding. *Acad Emerg Med*. 2003; 10 (9).
16. Chen Wk, Chen YC, Choy K, Hung JCM. Were There Enough Physicians in an Emergency Department in the Affected Area After a Major Earthquake? An Analysis of the Taiwan Chi-Chi Earthquake in 1999. *Annals Of Emergency Medicine*. 2001 julio; 38(5).
17. Shimada M, Gunshin M, Tanabe A, Riffenburgh RH, Tanen DA. Resource Utilization in the Emergency Department of a Tertiary Care University-Based Hospital in Tokyo Before and After the Sendai Earthquake and Tsunami. *Annals of Emergency Medicine*. 2011; 58(4).

# COEXISTENCIA ENTRE POLIMIOSITIS Y ENFERMEDAD DE CASTLEMAN; PRESENTACIÓN DE UN CASO

COEXISTENCE BETWEEN POLYMYOSITIS AND CASTLEMAN DISEASE; PRESENTATION OF A CASE

COEXISTÊNCIA ENTRE POLIMIOSITE E DOENÇA DE CASTLEMANS; A APRESENTAÇÃO DE UM CASO

**ANTONIO WONG LAM<sup>1</sup>, ROSA BARBOSA COBOS<sup>1</sup>, CRISTINA CUESTA MEJÍAS<sup>1</sup>, KARLA CAMPOZANO VÁSQUEZ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Hospital Juárez de México, Servicio de Reumatología. Ciudad de México, D.F., México.

<sup>2</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

## Resumen

La coexistencia entre la enfermedad de Castleman y polimiositis inflamatoria idiopática es poco conocida por cuanto existe pocos casos referentes a estas dos patologías juntas. Las características histopatológicas de los nódulos linfáticos asociados en estas dos entidades son similares, haciendo su diferenciación más difícil. La resolución quirúrgica del tumor conlleva, en la mayoría de casos a la mejoría de las manifestaciones autoinmunes, aunque en ciertos casos, el uso de glucocorticoides, radioterapia, quimioterapia y tratamiento biológicos pueden ser usados cuando la opción quirúrgica no es suficiente. Se propone como parte de la fisiopatología de la enfermedad de Castleman, compartida en ciertas enfermedades autoinmunes, la inmunoadactivación celular asociada con niveles altos de interleukina 6 y otros reactantes de fase aguda, así como ciertos procesos infecciosos como el virus de inmunodeficiencia adquirida y el virus del Epstein-Barr. Se presenta el caso de una mujer de 17 años con diagnóstico de enfermedad de Castleman variante hialino vascular y polimiositis.

**PALABRAS CLAVE:** hiperplasia de ganglio linfático gigante, ganglios linfáticos, miositis.

## Abstract

Coexistence between Castleman disease and idiopathic inflammatory polymyopathy is little known because there are few cases concerning these two diseases together. The histopathologic features of lymph nodes associated in these two entities are similar, making their differentiation more difficult. Surgical tumor resolution involves, in most cases, the improvement of autoimmune manifestations, although in certain cases, the use of glucocorticoids, radiotherapy, chemotherapy, and biological treatment may be possible when the surgical option is not enough. It is proposed as part of Castleman disease pathophysiology, shared in certain autoimmune diseases, cell immune activation associated with high levels of interleukin-6 and other acute phase reactants, as well as certain infectious diseases such as human immunodeficiency virus and Epstein-Barr virus. The case of a 17 year old woman diagnosed with Castleman disease hyaline vascular variant and polymyositis is presented.

**KEYWORDS:** giant lymph node hyperplasia, lymph nodes, myositis.

## Resumo

A coexistência entre a doença de Castlemans e a polimiosite inflamatória idiopática é pouco conhecida como há poucos casos relativos a essas duas patologias juntas. As características histopatológicas dos gânglios linfáticos associados nestas duas entidades são semelhantes, tornando difícil sua diferenciação. A resolução cirúrgica do tumor envolve, na maioria dos casos a melhoria das manifestações autoimunes, no entanto em alguns casos, o uso de glicocorticoides, radioterapia, quimioterapia e tratamento biológico podem ser utilizados quando a opção cirúrgica não é suficiente. É proposto como parte da fisiopatologia da doença Castlemans, partilhada em certas doenças autoimunes, imunoadivação celular associada a altos níveis de interleucina 6 e de outros reactantes de fase aguda, bem como certos processos infecciosos como o vírus da imunodeficiência humana e vírus Epstein-Barr. Apresentamos o caso de uma mulher de 17 anos com diagnóstico de doença de Castlemans variante hialino vascular e polimiosite.

**PALABRAS-CHAVE:** hiperplasia do linfonodo gigante, linfonodos, miosite.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman, caracterizada por expansión nodal, fue descrita en 1956 por Benjamín Castleman, quien realizó el primer reporte de nódulos mediastinales con folículos hiperplásicos hialinizados y proliferación vascular interfolicular marcada; conocido como la variante unicéntrica tipo hialino vascular.<sup>1,2</sup> En 1978 se publicaron casos con manifestaciones sistémicas que presentaban linfadenopatía generalizada periférica, hepatoesplenomegalia, fiebre, diaforesis y nódulos linfáticos con células plasmáticas, actualmente conocida como variante multicéntrica de células plasmáticas, siendo relacionada a enfermedades autoinmunes del tejido conectivo.<sup>3,4,5</sup> Las variables histopatológicas de la enfermedad de Castleman son la de tipo hialino vascular, la de células plasmáticas y la mixta. Por su localización, pueden clasificarse en unicéntrica y multicéntrica, siendo esta última asociada a infecciones como herpes virus tipo 8 y virus de inmunodeficiencia adquirida. La variedad de células plasmáticas se asocia con manifestaciones sistémicas y autoinmunes.<sup>1,2,4,6-12</sup>

La miopatía inflamatoria idiopática es un grupo de patologías asociadas a un proceso autoinmune sistémico caracterizado principalmente por dolor y debilidad muscular progresiva. La afección fue descrita por primera vez en 1903 en una serie de casos, y posteriormente, se estableció como una enfermedad reumatológica. La polimiositis idiopática primaria es una enfermedad multifactorial que involucra causas genéticas y ambientales, principalmente agentes infecciosos y fármacos. La incidencia reportada se ha estimado en 9.63 x 1.000.000 habitantes por año con predominio en el género femenino en una relación de dos a uno, siendo su pico de edad entre los 40 a 50 años.<sup>13,14</sup>

Se ha descrito de manera muy esporádica la asociación entre la enfermedad de Castleman y enfermedades autoinmunes, sobre todo con la polimiositis inflamatoria idiopática. A continuación se presenta el caso de una paciente con manifestaciones de enfermedad autoinmune sistémica acompañada de lesión pélvica, compatible con enfermedad de Castleman.

## EXPOSICIÓN DEL CASO CLÍNICO

Femenina de 17 años de edad con antecedentes heredofamiliares de abuela materna con neoplasia tiroidea; antecedentes personales

patológicos y no patológicos sin importancia y gineco-obstétricos referido como persona núbil.

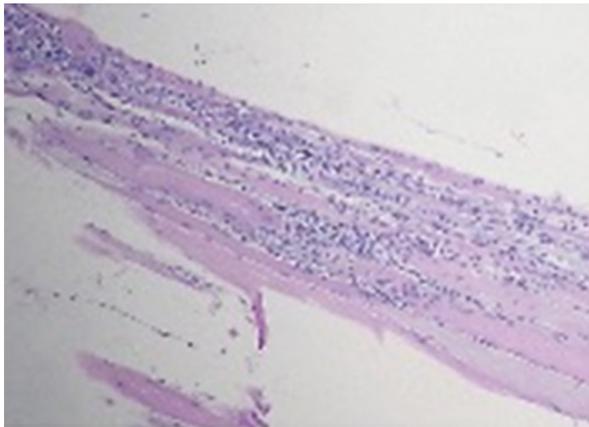
Inició el padecimiento con dolor muscular en tercio proximal de ambos brazos, intensidad 7/10, sin irradiaciones, intermitente, que se exacerba principalmente a la movilización y mejora a 4/10 con analgésico no especificado. Se agregó a los cinco días dolor en tercio proximal de ambos muslos, intensidad 9/10, con las mismas características más fatiga de predominio vespertino. A las dos semanas, presentó disminución progresiva de la fuerza proximal hasta llegar, siete días después, a la incapacidad para realizar actividades de autocuidado. A las 24 horas posteriores desarrolla disfagia a sólidos que progresa en una semana a disfagia a líquidos. Presentó disnea progresiva que llegó a mínimos esfuerzos, por lo que acudió al servicio de urgencias.

A la exploración física con signos vitales dentro de parámetros normales, presión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 85 por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto, saturando 100 % con cánula nasal a 3 litros por minuto; capacidad cognitiva conservada, así como atención y alerta; respiración tipo toraco-abdominal con leve depresión de abdomen a la inspiración y discreto aleteo nasal; notoria disminución de fuerza muscular segmentaria, siendo proximal de 1/5 y distal de 3/5 en extremidades superiores e inferiores. Se solicitaron pruebas de laboratorio como biometría hemática completa, pruebas de función renal y hepática, electrolitos séricos y examen general de orina, donde se encontró alteración de los valores de transaminasas con AST 125 y ALT 102, y creatin-quinasa de 957. Los otros laboratorios se encontraron dentro de sus rangos referenciales.

En el servicio de urgencias debutó con insuficiencia respiratoria, fue ingresada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para valoración y requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio. Debido a la sospecha de miopatía inflamatoria, se realizaron electromiografía y biopsia de músculo; así como resonancia magnética de pelvis y de muslo para documentar hallazgos inflamatorios.

La electromiografía reportó actividad insertional aumentada y en reposo con silencio eléctrico, presencia de contracción máxima con

reclutamiento temprano en todos los músculos con baja amplitud, concluyendo compromiso miopático a nivel proximal compatible con miopatía inflamatoria. La biopsia de músculo obtenido en vasto anterior de muslo derecho reportó infiltrado inflamatorio endo y perimisial, adelgazamiento y pérdida focal de las estrías en algunas fibras y no se identifica piel; imagen compatible con polimiositis. (figura 1).



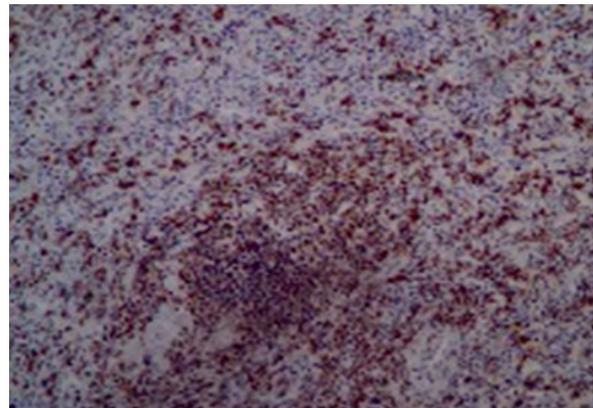
**Figura 1.** Biopsia de músculo: infiltrado monomorfonuclear endomisial y perimisial.

**Fuente:** autor, (servicio de anatomía patológica-hospital Juárez de México).

La resonancia magnética reportó lesión pélvica de bordes lobulados y bien definidos con dimensiones de 83 x 112 x 110 mm, con isointensidad en todas las secuencias heterogéneas e imagen de forma estrellada, mayor en T2, al administrar medio de contraste se realzó. Adicionalmente se observa desplazamiento del útero hacia el lado derecho, y en estructuras musculares se observó comportamiento heterogéneo, con imágenes parcheadas de distribución difusa, asimétrica y bilateral, concluyendo tumor dependiente de ovario izquierdo, y polimiositis en las estructuras musculares adyacentes.

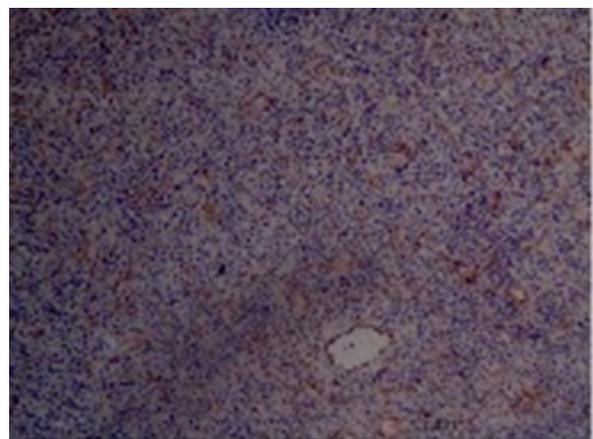
Se realizó interconsulta al servicio de reumatología y se inició manejo con prednisona a 1 mg/kg/día. Fue intervenida quirúrgicamente por el servicio de oncología para resección total de tumoración retroperitoneal de 11.5 x 7 x 6 cm, 350 gramos, superficie lisa café grisáceo y blanda con adherencias fibrosas; al corte se observaron zonas de calcificación y hemorragia, delimitadas por una cápsula fina; el estudio microscópico evidenció muestras de folículos regresivos con centros atróficos y cambios hialinos vasculares acentuados,

observándose expansión interfolicular con proliferación endotelial acentuada. En estudio de inmunomarcación fue CD31+. En la cápsula lesional se encontró difuso engrosamiento y obliteración de senos con fibrosis perivascular y calcificación distrófica multifocal; el estudio de inmunofenotipo demostró patrón policlonal tipo T y B con escasas células plasmáticas y sin restricción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas; y prevalencia de células dendríticas en folículos linfoides atróficos por marcación de CD21. La conclusión final del estudio fue enfermedad de Castleman variante hialino vascular con rico estroma y calcificación distrófica multifocal. Los marcajes inmunohistoquímicos fueron positivos para CD3 en linfocitos T reactivos, CD20 en linfocitos B reactivos (figura 2), CD21 y CD23 en células dendríticas foliculares, CD31 en endotelio vascular (figura 3), CD138 en células plasmáticas escasas, y CD5 en células T reactivos; las cadenas Kappa Lambda fueron positivos en proporción 1:1.



**Figura 2.** Marcaje CD20 de estudio histopatológico.

**Fuente:** autor, (servicio de anatomía patológica-hospital Juárez de México).



**Figura 3.** Marcaje CD31 de estudio histopatológico.

**Fuente:** autor, (servicio de anatomía patológica-hospital Juárez de México).

## DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad de Castleman son heterogéneas, desde una linfadenopatía discreta asintomática hasta episodios recurrentes de linfadenopatía difusa, particularmente en este último, con la variante multicéntrica.<sup>15,16</sup> La coexistencia con enfermedades autoinmunes ha sido poco reportada en la literatura médica. En la publicación de Ginebra y cols en 2004, se detalló la asociación con ciertas enfermedades autoinmunes (tabla), siendo su variedad de células plasmática y mixta como la más frecuente en esta serie, y el lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta de tejido conectivo, miastenia gravis y síndrome de Sjögren como las más frecuentes.<sup>6,8</sup>

**TABLA. ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS CON LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN, REVISIÓN DE DE MARCHI Y COLS.<sup>7</sup>**

ENFERMEDADES AUTOINMUNES	U-EC	M-EC	EAI PRECEDE EC	EC PRECEDE EAI
Artritis reumatoide	1	0	1	0
Sospecha de Esclerodermia sistémica	1	0	0	1
Síndrome de Sjögren	1	2	2	1
Miastenia gravis	2	1	0	3
Poliartritis destructiva	0	1	1	0
Polimiositis/ sobreposición de lupus	0	1	1	0
Enfermedad tejido conectivo no diferenciado	0	1	0	1
EMTC	0	1	0	1
Sospecha de LES	0	3	0	3

U-EC: Enfermedad de Castleman unicéntrica, M-EC: Enfermedad de Castleman multicéntrica, EAI: Enfermedad autoinmunes, EC: Enfermedad de Castleman, EMTC: Enfermedad mixta de tejido conectivo, LES: Lupus eritematoso sistémico.

Cuando la enfermedad de Castleman coexiste con enfermedades del tejido conectivo es considerada por algunos autores como parte de una misma enfermedad multisistémica, ya que en ciertas publicaciones se ha observado que algunas enfermedades reumáticas, como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, la presencia de linfadenopatías y cambios histológicos similares a la enfermedad de Castleman, y en ocasiones, su distinción puede no ser fácil.<sup>8,17-21</sup>

Es así como la serie de casos de Kojima y cols vieron en un grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico de reciente diagnóstico y linfadenopatía generalizada con hallazgos

histopatológicos compatibles con la enfermedad de Castleman,<sup>19,20,22</sup> características que son similares también en el síndrome de Sjögren, según Higashi y cols.<sup>10</sup> Se sugiere la acción de un componente de inmunoactivación celular con mayor producción de reactantes de fase aguda así como una disrregulación importante de la IL-6.<sup>23</sup> En otros modelos publicados, la coexistencia de tres componentes como el factor reumatoideo, presencia de inmunocomplejos y antígenos del virus de la hepatitis B podrían desarrollar una estimulación continua del sistema linfático, y por ende desarrollar hiperplasias angiofoliculares compatibles con la enfermedad de Castleman.<sup>21</sup>

Revisiones presentadas por el grupo de Frizzera y cols señalan la importancia del diagnóstico diferencial en ciertas adenopatías, como la artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico con cambios nodulares similares en la enfermedad de Castleman, principalmente la referente al tipo hialino vascular, donde hay similitud histológica del hasta 62 % de casos.<sup>17</sup>

En ciertas publicaciones se detalla la correlación y posibles complicaciones existentes entre la enfermedad de Castleman y otras entidades patológicas como el síndrome POEMS, pénfigo paraneoplásico, enfermedad de Hodking, pseudo tumor pancreático, sarcoma de células dendríticas, miastenia gravis, síndrome nefrótico, bronquiolitis obliterante, anemia autoinmune, enfermedad de Still del adulto, síndrome de Sjögren, entre otras.<sup>2,15,23,24,25</sup> Es de mencionar que parte de los criterios menores asociados al síndrome de POEMS, se presentan en la enfermedad de Castleman, por lo que es importante su diagnóstico diferencial.<sup>26</sup>

En nuestro caso, la coexistencia de polimiositis y enfermedad de Castleman no está del todo claro, ya que existe muy poca información en la literatura médica referente a estas dos enfermedades juntas, como se observa en el trabajo de De Marchi y cols en el que exponen coexistencias entre la enfermedad de Castleman y enfermedades reumatológicas, donde se reporta a la polimiositis como un único caso asociado con la enfermedad de Castleman de localización multicéntrica. Es importante señalar que en el mismo estudio se observó que la evolución de las manifestaciones autoinmunes suelen resolverse si se acompañan con la resección total del tumor.<sup>7,8</sup>

Durante el estudio histopatológico del nódulo linfático, la reducción de células CD-57 positivas en los centros germinales y un aumento de células dendríticas CD-21 positiva en la zona de manto, dan soporte al diagnóstico de enfermedad de Castleman, tal como se evidencia en el presente caso donde la inmunomarcación dio positiva para células dendríticas con CD-21 positiva.<sup>5</sup>

El tratamiento quirúrgico realizado con la extirpación del tumor, permitió la resolución sintomática en un tiempo relativamente corto, reflejando como probable causa de la polimiositis a la enfermedad de Castleman. Los tratamientos enfocados en la polimiositis idiopática primaria, en donde los tiempos de recuperación suelen de semanas a meses, a diferencia de los casos en que son variante unicéntrica, al ser diagnosticado antes o durante el desarrollo de una enfermedad autoinmune conlleva generalmente a una mejoría sintomática en corto tiempo.<sup>4,7,11,22,23,27</sup>

En la variedad multicéntrica, las manifestaciones clínicas frecuentes son la fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, debilidad y fatiga.<sup>23</sup> El tratamiento en general consiste en dosis altas de glucocorticoides asociados o no con radioterapia, quimioterapia y rituximab.<sup>5,11,12</sup> El uso de anticuerpos contra receptores de interleuquina 6, ha resultado en algunos estudios ser efectiva; sin embargo, no se cuenta con suficiente evidencia para su recomendación.<sup>28</sup>

Los mecanismos etiopatogénicos asociados en su desarrollo no están del todo claro; se ha postulado una relación entre la sobreproducción de interleuquina 6, niveles altos de factor de crecimiento endotelial vascular y estimuladores de linfocitos B.<sup>8,11,16,28</sup>

La mortalidad asociada a la enfermedad de Castleman en su variante multicéntrica se asocia a procesos infecciosos y malignidad.<sup>10,23,27</sup> Con relación a la polimiositis, y principalmente la dermatomiositis, se observó hasta el 81 % de casos con malignidad hematológica, principalmente linfomas.<sup>29,30,31</sup> Existen factores de riesgos independientes asociados al desarrollo de malignidad en los pacientes con polimiositis inflamatoria idiopática se debe tomar en cuenta en el estudio de este tipo de pacientes, estos son la edad avanzada, necrosis cutánea, velocidad de eritrosedimentación alta, vascu-

litis leucocitoclástica, ausencia de enfermedad pulmonar intersticial, disfagia proximal y la dermatomiositis.<sup>32</sup>

## CONCLUSIONES

La coexistencia de enfermedad de Castleman y polimiositis es poco frecuente, sin embargo, se debe pensar en este posible diferencial cuando los tratamientos convencionales no logran un control adecuado de la enfermedad reumatológica, cuya presencia demandará un tratamiento complementario y/o definitivo diferente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956;9(4):822.
2. Day JR, Bew D, Ali M, Dina R, Smith PL. Castleman's Disease Associated With Myasthenia Gravis. *Annals Thoracic Surgery* 2003;75:1648-50
3. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol*. 1993; 20(6):636.
4. Tazi I, Rachid M, Quessar A, Benchekroun S. A Rare Association of Castleman's Disease and Nephrotic Syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2011;22(1):116-119.
5. Xia JY, Chen XY, Xu F, Yang Y, Wang HY, Xue J. A case report of systemic lupus erythematosus combined with Castleman's disease and literature review. *Rheumatol Int* 2012;32:2189-2193.
6. De Marchi G, De Vita S, Fabris M, Scott CA, Ferraccioli G. Systemic connective tissue disease complicated by Castleman's disease: report of a case and review of the literatura. *Haematologica* 2004 Apr;89(4):ECR03.
7. Muskardin TW, Peterson BA, Molitor JA. Castleman disease and associated autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jan;24(1):76-83.
8. Kim KJ, Cho CS, Choi JJ. Pararenal retroperitoneal Castleman's disease mimicking systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2010 Aug;13(3):e20-5.
9. Lv J, Zhang H, Zhou F, Zou W, Singh AK, Wang H. Antiglomerular Basement Membrane Disease Associated With Castleman Disease. *Am J Med Sci*. 2009 Mar;337(3):206-9.
10. Higashi K, Matsuki Y, Hidaka T, Aida S, Suzuki K, Nakamura H. Primary Sjogren's Syndrome Associated with Hyaline-vascular Type of Castleman's Disease and Autoimmune Idiopathic Thrombocytopenia. *Scand J Rheumatol* 1997;26:482-4.
11. Liberato NL, Bollati P, Chiofalo F, Filipponi M, Poli M. Autoimmune hemolytic anemia in multicentric Castleman's disease. *Haematologica* 1996; 81:40-43.
12. Rojas R, Martin C, Roman J, Garcia JM, Marchal T, Torres A. Autoimmune haemolytic anaemia presenting 9 years prior to Castleman's disease. *Br J Haematol*. 1994 Feb;86(2):431-2.

13. Kanneboyina Nagaraju, Ingrid E. Lundberg. Inflammatory disease of muscle and other myopathies. Kelley's textbook of Rheumatology, 9th edition, Saunders 2013; 85: 1404-30.
14. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol.* 2010;146(1): 26.
15. Dong Y, Na J, Lv J, Wang R, Chen X, Li N, Ren H. Clinical and laboratory characterization of a large cohort of patients with Castleman disease retrospectively collected from a single center. *Leuk Lymphoma.* 2009 Aug;50(8):1308-17.
16. Hung JJ, Lin JJ, Yang CP, Hsueh C. Paraneoplastic Syndrome and Intrathoracic Castleman Disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2006 Oct 15;47(5):616-20.
17. Frizzera G, Massarelli G, Banks PM, Rosai J. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. *Pathological findings in 15 patients.* *Am. J. Surg. Pathol.* 1983; 7: 211-231.
18. Blanco R, McLaren B, Davis B, Steele P, Smith R. Systemic lupus erythematosus associated lymphoproliferative disorder: Report of a case and discussion in light of the literature. *Hum Pathol* 1997; 28: 980-5.
19. Kojima M, Nakamura S, Morishita Y, Itoh H, Yoshida K, Ohno Y, Oyama T, Asano S, Joshita T, Mori S, Suchi T, Masawa N. Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: A clinico- pathological and immunohistological study of 21 cases. *Pathol Int* 2000; 50: 304-12.
20. Kojima M, Nakamura S, Itoh H, Yoshida K, Asano S, Yamane N, Komatsumoto S, Ban S, Joshita T, Suchi T. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Lymphadenopathy Presenting with Histopathologic Features of Castleman Disease: A Clinicopathologic Study of Five Cases. *Pathol. Res. Pract.* 1997; 193: 565-571.
21. Ben-Chetrit E, Flusser D, Okon E, Ackerman Z, Rubinow A. Multicentric Castleman's disease associated with rheumatoid arthritis: a possible role of hepatitis B antigen. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1989; 48: 326-330.
22. Kojima M, Matsuda H, Iijima M, Yoshida K, Masawa N, Nakamura S. Reactive hyperplasia with giant follicles in lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients. *APMIS* 2005; 113: 558-63.
23. Bianchi MM, Narváez J, Santo P, Ríos-Rodríguez V, de la Fuente D, Roig-Vilaseca D, Nolla JM. Multicentric Castleman's disease mimicking adult-onset Still's disease. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 304-307.
24. Charli-Joseph Y, Fernández-Sánchez M, Saeb-Lima M, Orozco-Topete R. POEMS syndrome: Are current diagnostic criteria too exclusive? . *J Am Acad Dermatol.* 2011 Aug;65(2):415-7.
25. Wasielica-Berger J, Kaniewska M, Cepowicz D, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Kedra B, Dabrowski A. Castleman Disease Imitating Pancreatic Tumor Presenting With Pericardial and Pleural Effusion. *Pancreas.* 2007 Nov;35(4):382-4.
26. Owens CL, Weir EG, Ali SZ. Cytopathologic Findings in "POEMS" Syndrome Associated With Castleman Disease. *Diagn Cytopathol.* 2007 Aug;35(8):512-5.
27. Curioni S, D'Amico M, Quartagno R, Martino S, Dell'Antonio G, Cusi D. Castleman's disease with nephrotic syndrome, amyloidosis and autoimmune manifestations. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Jul;16(7):1475-8.
28. Komatsuda A, Wakui H, Togashi M, Sawada K. IgA Nephropathy Associated With Castleman Disease With Cutaneous Involvement. *Am J Med Sci.* 2010 May;339(5):486-90.
29. Marie I, Guillevin L, Menard JF, Hatron PY, Cherin P, Amoura Z, Cacoub P, Bachelez H, Buzyn A, Le Roux G, Ziza JM, Brice P, Munck JN, Sarrot-Reynauld F, Piette JC, Larroche C. Hematological malignancy associated with polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev.* 2012 Jul;11(9):615-20.
30. Zampieri S, Valente M, Adami N, Biral D, Ghirardello A, Rampudda ME, Vecchiato M, Sarzo G, Corbianco S, Kern H, Carraro U, Bassetto F, Merigliano S, Doria A. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: A further intriguing link. *Autoimmun Rev.* 2010 Apr;9(6):449-53.
31. Chao LW, Wei LH. Dermatomyositis as the initial presentation of ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009 Jun;48(2):178-80.
32. Azuma K, Yamada H, Ohkubo M, Yamasaki Y, Yamasaki M, Mizushima M, Ozaki S. Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2011; 21:178-183.

# SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROME: PRESENTATION OF A CLINICAL CASE

SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA: APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO

MARÍA CAMILA CHIQUITO FREILE<sup>1</sup>, JUAN PABLO GUTIÉRREZ MENDOZA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital regional Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil, Ecuador

<sup>2</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

## Resumen

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es una entidad clínica caracterizada por panuveítis granulomatosa bilateral difusa. Cursa con desprendimiento exudativo de la retina y puede acompañarse de alteraciones del sistema nervioso central, dermatológicas y auditivas. Aunque es de etiología desconocida, es considerada como una enfermedad autoinmune asociada a los haplotipos HLA-DR4. Se divide en tres fases: prodrómica, oftálmica y de convalecencia. El diagnóstico se realiza mediante la historia clínica y examen físico-oftalmológico completo, así como también por exámenes complementarios como la angiografía retinal fluoresceínica y punción lumbar. El tratamiento se basa en el uso de corticoides tópicos y sistémicos, siendo de gran importancia la dosis inicial y la duración del tratamiento. A continuación se presenta un caso clínico de un paciente de sexo masculino que consulta por disminución de la agudeza visual de ambos ojos y micropsia; mediante criterios clínicos y exámenes complementarios se llegó al diagnóstico de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada en su variante incompleta; él se manejó con corticoterapia tópica y sistémica. Al mismo tiempo este artículo revisa la literatura relacionada con esta patología.

**PALABRAS CLAVE:** desprendimiento de retina, síndrome uveomeningoencefálico, panuveítis, trastornos de la visión.

## Abstract

The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (VKH) is a clinical entity characterized by diffuse bilateral granulomatous pan-uveitis. It is presented with exudative retinal detachment and may be accompanied by dermatologic, auditory and central nervous system alterations. Although it is of unknown etiology, it is considered an autoimmune disease associated with HLA-DR4 haplotypes. It is divided into three phases: prodromal, ophthalmic and convalescence. Diagnosis is performed through clinical history and complete eye examination, as well as by additional tests such as fluorescein angiography and lumbar puncture. The treatment is based on the use of topical and systemic corticosteroids, being the initial dose and duration of treatment of great importance. A clinical case of a male patient who consulted for decreased visual acuity in both eyes and micropsia is presented; by clinical and complementary examinations the diagnosis was Vogt Koyanagi-Harada syndrome in its incomplete form. The patient was treated with topical and systemic corticosteroid therapy. At the same time, this article reviews the literature related to this disease.

**KEYWORDS:** retinal detachment, uveomeningoencephalitic syndrome, panuveitis, vision disorders.

## Resumo

A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) é uma entidade clínica caracterizada por panuveíte granulomatosa bilateral difusa. Cursa com o desprendimento exsudativo da retina e pode ser acompanhado de alterações do sistema nervoso central, dermatológica e auditiva. Embora seja de etiologia desconhecida, é considerada uma doença autoimune associada com o haplotipo HLA-DR4. Ela é dividida em três fases: prodrômico, oftálmica e convalescença. O diagnóstico é feito pela história clínica e exame físico-oftalmológico completo, bem como os exames complementares como a angiografia retiniana fluoresceínica e punção lombar. O tratamento é baseado no uso de corticosteroides tópicos e sistêmicos, sendo de grande importância a dose inicial e a duração do tratamento. A seguir é apresentado um caso clínico de um paciente do sexo masculino que consulta pela diminuição da acuidade visual de ambos os olhos e micropsia; utilizando critérios clínicos e exames complementares o diagnóstico foi síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada em sua variante incompleta; foi gerido a corticoterapia tópica e sistêmica. Ao mesmo tempo este artigo revisa a literatura relacionada com esta patologia.

**PALABRAS-CHAVE:** descolamento retiniano, síndrome uveomeningoencefálica, pan-uveíte, transtornos da visão.

RECIBIDO: 12/2/2015  
ACEPTADO: 27/2/2015

CORRESPONDENCIA: camilachiquitofreile88@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es un trastorno multisistémico e idiopático, es de etiología desconocida, aunque se sospecha etiopatología autoinmune, que afecta preferentemente a mujeres jóvenes de piel pigmentada. Se trata de una panuveítis granulomatosa bilateral y difusa que cursa con desprendimiento de retina seroso o exudativo y se acompaña de alteraciones neurológicas, auditivas y cutáneas.<sup>1</sup>

El diagnóstico diferencial del síndrome VKH incluye otras enfermedades que pueden cursar con desprendimiento exudativo de la retina acompañados de panuveítis o uveítis posterior como son: oftalmía simpática, síndromes de puntos blancos evanescentes, coroidopatía geográfica, escleritis posterior, linfoma primario intraocular de células B, epitelopatía pigmentaria placoidea multifocal aguda, entre otras.<sup>2</sup> Existe una asociación con el haplotipo HLA-DR4, incluso se ha definido un nuevo autoantígeno KU-MEL-1 que forma parte del HLADRB1 que pudiera tener gran importancia en la patogenia de la enfermedad.<sup>3,4</sup>

A continuación se presenta un caso clínico de un paciente masculino de 25 años de edad, quien consulta a la emergencia del servicio de oftalmología por presentar disminución de la agudeza visual bilateral acompañado de manifestaciones oculares, sistémicas y signos de meningismo. Lo interesante de este caso es que el paciente acudió al hospital a los dos días de iniciado los síntomas, lo cual nos permitió llegar a un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno con corticoterapia, evitando así las complicaciones tanto sistémicas como oftalmológicas que en ciertos casos puede ocurrir en los individuos afectados.

## EXPOSICIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 25 años de edad con antecedente patológico de linfoma de Hodgkin diagnosticado y tratado en la infancia. Consulta al servicio de oftalmología del hospital Teodoro Maldonado Carbo por presentar disminución de la agudeza visual bilateral de dos días de evolución, acompañado de micropsia, precedido de malestar general, cefalea holocraneana de alta intensidad, alza térmica no cuantificada e irritabilidad.

Al examen físico la presión arterial 110/80 mmHg, temperatura 37.9°C, frecuencia cardíaca

y respiratoria dentro de límites normales. Al examen físico general se observa al paciente irritable, Glasgow 15/15, sin alteraciones dermatológicas ni auditivas. Los exámenes de laboratorio como biometría hemática completa, parámetros bioquímicos y examen elemental de orina se encontraron dentro de rangos normales. Al mismo tiempo no se encontró cambios llamativos en la resonancia magnética de cerebro, ni en la radiografía estándar de tórax.

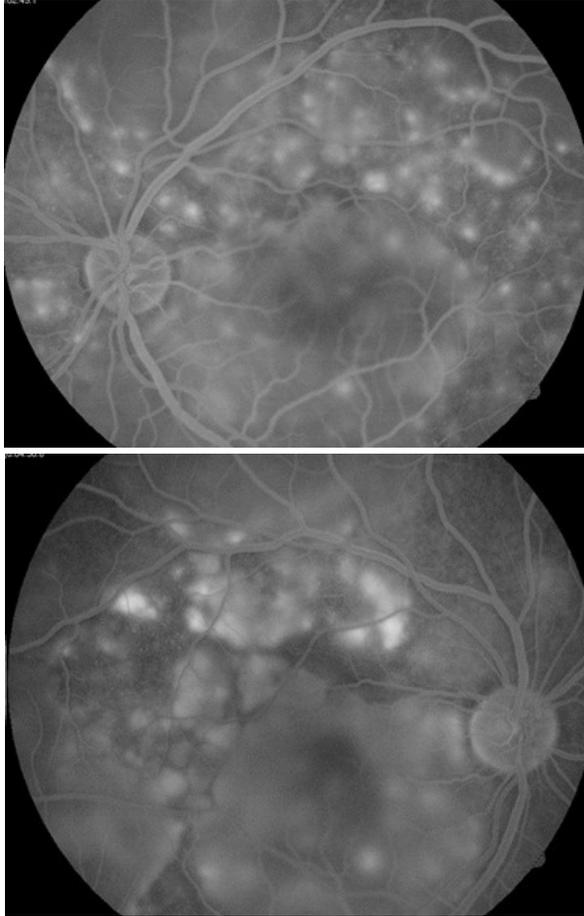
A la exploración oftalmológica el paciente presenta agudeza visual (medido con cartilla de Snellen) de su ojo derecho 20/30 y ojo izquierdo 20/100; la presión intraocular de ambos ojos fue 15 mmHg. En la biomicroscopía con lámpara de hendidura no se observaron alteraciones en el segmento anterior de los ojos. Al fondo ocular se evidenciaron áreas blanquecinas exudativas maculares y paramaculares con líquido subretinal, de predominio izquierdo (figura 1).



**Figura 1.** Retinografía de ojo derecho e izquierdo donde se observa desprendimiento exudativo de la retina.

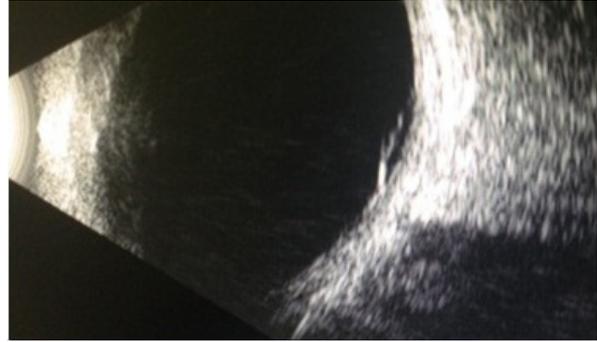
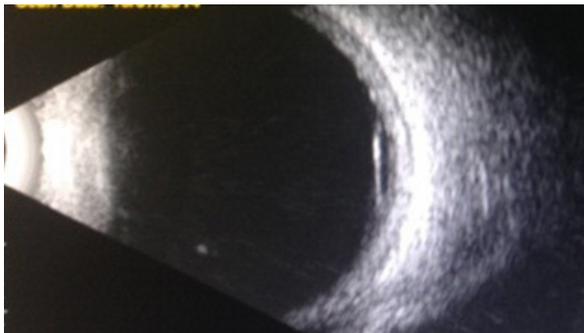
**Fuente:** servicio de Oftalmología hospital Teodoro Maldonado Carbo.

En la angiografía retinal fluoresceínica se observa separación de las capas de la retina exudativa de ambos ojos y múltiples áreas de fugas puntuales de hiperfluorescencia a la altura del epitelio pigmentario de la retina (figura 2).



**Figura 2.** Angiografía retinal fluoroscéinica de ojo derecho e izquierdo donde se observan múltiples áreas hiperfluorescentes de fuga en el polo posterior.  
**Fuente:** servicio de Oftalmología hospital Teodoro Maldonado Carbo.

En la ecografía ocular hubo engrosamiento corioideo posterior junto con desprendimiento de la retina con líquido subyacente bilateral (figura 3). Se interconsultó al servicio de Neurología para efectuar una punción lumbar, la cual reveló: proteinorraquia de 230 mg/dl y leucocitos 5/campo.



**Figura 3.** Ecografía ocular de ojo derecho e izquierdo donde se observa separación de las capas de la retina con líquido subyacente.

**Fuente:** servicio de Oftalmología hospital Teodoro Maldonado Carbo.

## DISCUSIÓN

Con el caso clínico presentado se recalca el beneficio del diagnóstico precoz en este tipo de patología, con la consecuente instauración del tratamiento oportuno evitando así las complicaciones, como la afectación en cámara anterior.

El diagnóstico es principalmente clínico, siendo necesario realizar el diagnóstico diferencial con oftalmia simpática, coriorretinopatía serosa central, tumores corioideos, síndrome de efusión uveal, epitelopatía pigmentaria placoidea multifocal aguda, entre otros.<sup>5-7</sup> Existen cinco criterios clínicos que ayudan a establecer las tres formas clínicas del síndrome VKH y permiten descartar los otros diagnósticos diferenciales, en dependencia de la presencia o ausencia de estos criterios (tabla).

### TABLA. CRITERIOS DIAGNÓSTICO PARA EL SÍNDROME DE VKH<sup>8</sup>

1. No antecedentes personales de trauma o cirugía ocular previos al cuadro uveal
2. No evidencias clínicas o de laboratorio de otras causas de uveítis
3. Condición ocular bilateral la cual puede presentarse como manifestaciones oculares precoces o tardías.
4. Hallazgos neurológicos o auditivos manifiestos en etapas iniciales o bien documentados como: meningismo, tinitus o pleocitosis en LCR.
5. Hallazgos cutáneos, que no anteceden al inicio de las alteraciones neurológicas, como alopecia, poliosis o vitiligo simétrico.

Por lo tanto se considera VKH completo cuando los cinco criterios están presentes; VKH incompleto, cuando los criterios del 1 al 3 se encuentran presentes obligatoriamente y del 4 al 5 pueden estar o no presentes; y por último VKH probable cuando se trata de una condición ocular aislada teniendo presentes solo los criterios del 1 al 3.<sup>9</sup> En el caso descrito en este artículo, el paciente no tenía antecedentes de trauma o cirugía ocular y tampoco hubo evidencias clí-

nicas o de laboratorio de otros tipos de uveítis; sin embargo, el paciente presentó manifestaciones oculares precoces comprobadas por angiografía retinal fluoresceínica y ecografía modo B, además de signos de meningismo; siendo por esto clasificado como síndrome de VKH incompleto.

Por otra parte, esta entidad clínica se divide en tres fases dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad: la prodrómica, oftálmica y de convalecencia. En la fase prodrómica los pacientes pueden presentar cefalea, náuseas, vértigo, fiebre y pleocitosis en LCR; dura de 1 a 4 semanas. Luego comienza la fase oftálmica con visión borrosa, disminución de la agudeza visual bilateral y hallazgos oculares, principalmente desprendimiento seroso de la retina bilateral, uveítis bilateral y puede haber un aumento de la presión intraocular; esta fase puede durar de 2 a 3 meses. Y por último la fase de convalecencia que suele aparecer a los 3 meses de la fase aguda y consiste principalmente en síntomas cutáneos, como canicie, poliosis, alopecia y vitiligo.<sup>10</sup>

El tratamiento indicado en el síndrome de VKH son los corticoesteroides tópicos como el acetato de metilprednisolona al 1 % indicado en colirio a dosis de una gota cada hora en ambos ojos, así como también el uso de corticoesteroides sistémicos de 60 a 100 mg (ajustado al peso del paciente a 1mg/kg) vía oral como dosis inicial y luego ir disminuyendo muy lentamente la dosis para evitar los efectos no deseados de la corticoterapia.

Es primordial individualizar la dosis inicial, duración y velocidad de retirada de los corticoides según lo necesita cada paciente basándose en la mejoría visual y la mejoría tanto de las manifestaciones oculares como sistémicas.<sup>11</sup> Hay que considerar el uso de inmunosupresores en pacientes que no pueden tolerar los corticoesteroides sistémicos o que no respondan a ellos.

Por último, es fundamental el uso de ciclopléjicos tópicos como tropicamida o atropina en casos de afectación importante de la cámara anterior o segmento anterior.<sup>11,12</sup> El uso de corticoides sistémicos e inmunosupresores ha mejorado sustancialmente el pronóstico visual de los pacientes con VKH cuando el diagnóstico es oportuno y precoz.

Las complicaciones se correlacionan con la duración de la enfermedad, el número de recurrencias y la edad del paciente en el momento del inicio de la enfermedad. Estas incluyen catarata, glaucoma, neovascularización coroidea y fibrosis retiniana, así como atrofia óptica y alteraciones pigmentarias de la retina. A pesar de que dichas complicaciones pueden ser manejadas mediante tratamientos médicos y quirúrgicos, el pronóstico visual de dichos pacientes puede verse afectado si no se tratan de manera oportuna.<sup>13</sup> Existen 3 factores predictivos de mal pronóstico visual según Rubsamen y Gass: la edad avanzada al inicio de la enfermedad, inflamación crónica que requiera tratamiento prolongado con corticoides y la presencia de neovascularización coroidea.<sup>14,15</sup>

## CONCLUSIONES

En el caso presentado se permitió instaurar el tratamiento de forma rápida y evitar el desarrollo de diferentes complicaciones. Se debe vigilar a los pacientes hasta dos años después de la fase aguda ya que puede existir en ciertos casos una fase crónica recurrente que puede ser resistente al tratamiento esteroideo. Existen criterios diagnósticos del VKH, y lo más importante es recordar que hay síntomas sistémicos, no solo oculares. Sin embargo, en las etapas iniciales las manifestaciones clínicas no son tan floridas y es de mayor relevancia la historia clínica junto con la valoración oftalmológica completa. El pronóstico visual de los pacientes es generalmente bueno si el diagnóstico es temprano y se prescribe un tratamiento con corticoesteroides sistémicos y tópicos adecuado de forma agresiva y mantenida en el tiempo, y recordar que los inmunomoduladores son una opción terapéutica.<sup>1</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Domingo B, Blanco M, Rodríguez C, Piñero A. Síndrome de Vogt Koyanagi Harada. Arch Soc Esp Oftalmol. 2008;83:385-90.
2. Martínez A, Eguiluz S, Artaraz J, Fonolfosa A. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada: descripción de diez casos. Rev Soc Med Interna Aragón Navar Rioja País Vasco. 2007;17-24.
3. Riveros Frutos A, Romera Romero P, Holgado Pérez S, Anglada Escalona JR, Martínez-Morillo M, Tejera Segura B. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Semin Fund Esp Reumatol. octubre de 2012;13(4):142-6.
4. Ramírez-Rosales A, Góngora-Rivera F, García-Pompemayer M, Rodríguez-Robles L, Velarde-Magaña G. Enfermedad

- de Vogt-Koyanagi-Harada: Reporte de un caso. *Rev Mex Neurocienc.* 2012;13(5):275-80.
5. Zanolli M, Oporto C, Castiglione C. Enfermedad de Vogt Koyanagi Harada en una serie clínica de pacientes Red de Salud UC: Clasificación y Evolución Clínica. *Rev Anacem.* 2007;1:40-3.
  6. Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis JAD.* 2014;41(1):61-8.
  7. Pérez Padilla C, Oñoz Gálves Y, Padierna Gonzáles N, Herrera Lazo Z, Pita Alemán N, Pérez Pérez R. Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada probable. Presentación de un caso pediátrico. *Mediciego.* 2013;19(2).
  8. Andreoli CM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46(2):111-22.
  9. Triana-Casado I, Molina-Cisneros C. Probable síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada; informe de un caso. *Rev Mex Oftalmol.* el 1 de julio de 2011;85(03):156-60.
  10. Castillo Castañeda AM, González Coraspe JA, Parada Sánchez E. Síndrome de Vogt Koyanagi Harada Incompleto: A propósito de un caso. *CIMEL Cienc E Investig Médica Estud Latinoam [Internet].* 2010 [citado el 21 de diciembre de 2015];15(2). Recuperado a partir de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71721155011>
  11. Rubsamen PE, Gass JD. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Clinical course, therapy, and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. mayo de 1991;109(5):682-7.
  12. Goto H, Rao NA. Sympathetic ophthalmia and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Int Ophthalmol Clin.* 1990;30(4):279-85.
  13. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-García L, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol.* mayo de 2001;131(5):647-52.
  14. Read RW, Rechodouni A, Butani N, Johnston R, LaBree LD, Smith RE, et al. Complications and prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol.* mayo de 2001;131(5):599-606.
  15. Al-Kharashi AS, Aldibhi H, Al-Fraykh H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. Prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol.* junio de 2007;27(2-3):201-10

# SECCIÓN TOTAL DEL NERVO NEUMOGÁSTRICO POSTERIOR A TRAUMA PENETRANTE DE CUELLO: DESCRIPCIÓN DE UN CASO

TOTAL SECTION OF THE VAGUS NERVE AFTER A PENETRATING NECK TRAUMA: A CASE REPORT

SECÇÃO TOTAL DO NERVO NEUMOGÁSTRICO APÓS TRAUMA PENETRANTE DO PESCOÇO: DESCRIÇÃO DE UM CASO

**JAMES NEIRA BORJA<sup>1</sup>, COLÓN MANZO VERDEZOTO<sup>1</sup>, BORIS CABALLERO PINEDA<sup>2</sup>, CARLOS LUIZ GUANOLUIZA<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

<sup>2</sup> Centro de Salud Pueblo Viejo, Los Ríos, Ecuador

<sup>3</sup> Centro de Salud Quinsaloma – IESS, Los Ríos, Ecuador

## Resumen

El cuello, cuya área representa aproximadamente el 1 % de la superficie corporal, es una región compleja con múltiples componentes anatómicos, casi todos con importancia vital, que están muy expuestos a diversos tipos de traumatismos como accidentes de tránsito, agresiones, y riesgos deportivos; ante lo cual hay que establecer prioridad de atención médica. Los traumas de cuello pueden ser contusos (o cerrados) causados en su mayoría, por accidentes de tránsito, en los que se deben valorar aspectos como aumento del volumen del cuello, edema o hematomas que pueden progresar y causar disnea, disfagia, enfisema subcutáneo y alteraciones de la voz; este mecanismo ha disminuido con el uso de los cinturones de seguridad. La segunda causa es penetrante o abierta, producida por agresiones con armas corto punzante en la cual el daño es limitado, y en menor medida por armas de fuego con consecuencias destructivas y desgarros secundarios. La actuación definitiva debe incluir realización de una cervicotomía lateral amplia con el fin de identificar las lesiones y proceder a repararlas precozmente, más que mantenerlos en observación. En este artículo se presenta el caso de sección total del nervio neumogástrico en un trauma penetrante de cuello con su manejo respectivo.

**PALABRAS CLAVE:** traumatismos del cuello, traumatismos del nervio craneal, nervio vago.

## Abstract

The neck, whose area accounts for about 1% of the body surface, is a complex region with multiple anatomical components, almost all with vital importance, which are heavily exposed to various kinds of injuries such as traffic accidents, assaults, and sports risks; to which there must be established priority health care. Neck traumas can be blunt (or closed) mostly caused by traffic accidents, in which aspects such as increased neck volume, edema or hematomas must be valued since they may progress and cause dyspnea, dysphagia, subcutaneous emphysema and voice alteration; this occurrence has decreased with the use of seat belts. The second cause is pervasive or open, produced by stabbing attacks with blade weapons in which the damage is limited, and to a lesser extent by firearms with destructive consequences and side tears. The second cause is pervasive or open, produced by stabbing attacks with blade weapons in which the damage is limited, and to a lesser extent by firearms with destructive consequences and side tears. The final performance must include a wide lateral cervicotomy in order to identify lesions and proceed to their early repair rather than monitoring them. The case of total section of the vagus nerve in a penetrating neck trauma and its respective procedure is presented in this article.

**KEYWORDS:** neck injuries, cranial nerve injuries, vagus nerve.

## Resumo

O pescoço, cuja área representa cerca de 1 % da superfície do corpo, é uma região complexa com múltiplos componentes anatómicos, quase todos com importância vital, que estão muito expostos a vários tipos de lesões como acidentes de trânsito, agressões e riscos desportivos; pelo que se tem que estabelecer a prioridade de atenção médica. Os traumas de pescoço podem ser contusos (ou fechados) causados principalmente por acidentes de trânsito, em que aspectos devem ser avaliados como o aumento do volume do pescoço, edema ou hematomas que podem progredir e causar dispnéia, disfagia, enfisema subcutâneo e alterações da voz; este mecanismo diminuiu com o uso dos cintos de segurança. A segunda causa é penetrante ou aberta, produzida por ataques com armas perfuro cortantes em que o dano é limitado; e em menor medida pelas armas de fogo com consequências destrutivas e rasgões secundários. A ação definitiva deve incluir a realização de cervicotomia lateral ampla com o objetivo de identificar as lesões e proceder à sua reparação precoce, mais do que manter a observação. Neste artigo apresentamos o caso da secção total do nervo neumogástrico em um trauma penetrante do pescoço com sua gestão respetiva.

**PALABRAS-CHAVE:** lesões do pescoço, traumatismos dos nervos cranianos, nervo vago.

## INTRODUCCIÓN

Los traumatismos penetrantes del cuello suponen aproximadamente el 2-3 % de la totalidad de las lesiones traumáticas penetrantes, con una mayor incidencia entre los varones y, son generalmente, originados por agresiones físicas.<sup>1</sup> La mayor parte de las lesiones afectan a la vena yugular, la arteria carótida y sus ramas, la vía aérea o digestiva, y en menor escala lesiones neurológicas como el neumogástrico. La mortalidad global de estas lesiones es de un 20 a 40 %.<sup>1,2</sup> La valoración del déficit neurológico es imprescindible, ya que nos aporta información referente a la irrigación cerebral. Los nervios neumogástricos, laríngeo recurrente, espinal accesorio, hipogloso y frénico pueden ser lesionados secundariamente en las heridas del cuello.<sup>2,3</sup>

El nervio vago se origina en la médula oblongada, una parte del tronco encefálico, que está localizado en la parte posterior inferior del cerebro.<sup>2-4</sup> Es uno de los nervios más largos del cuerpo, ya que va desde el cerebro hasta el colon. Suministra fibras nerviosas a la zona de la garganta, los pulmones, el corazón y los órganos digestivos. Es un nervio mixto: motor, sensitivo y vegetativo, que controla la respuesta inflamatoria. En el trayecto extracraneal puede ocurrir la lesión del nervio recurrente o laríngeo inferior, afectándose más el izquierdo por su recorrido más largo. El neurotransmisor acetilcolina es liberado por el nervio vago para disminuir la respuesta inmunológica antes de que cause daños colaterales.<sup>5</sup>

Los problemas que derivan de las lesiones en cuello son las muertes súbitas o tempranas y las complicaciones, que prolongan la estancia hospitalaria o comprometen la evolución de los lesionados de los compartimentos anterior o lateral de cuello, por lo que deben ser sometidos a exploración quirúrgica tempranamente.<sup>4,6,7</sup> A continuación se presenta el caso de una paciente de 32 años con herida por objeto corto punzante a nivel de cuello y compromiso de estructuras cercanas.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, 32 años de edad, sin antecedentes patológicos relevantes, es ingresada por familiares al servicio de emergencia del hospital Luis Vernaza por presentar cuadro clínico caracterizado por palidez generalizada, pérdida de continuidad de tejido a nivel cervical antero lateral derecho de la zona topográfica II y III (figura 1) sangrado profuso de una hora de evolución por sufrir herida corto punzante

de aproximadamente 15 cm de longitud, la misma que expone elementos anatómicos vasculonerviosos. Ingresada con signos vitales estables, presión arterial: 110/70, frecuencia cardíaca: 87, FR: 23, saturación de O<sub>2</sub>: 98 % y Glasgow: 15/15. Se realizan exámenes de laboratorio que incluyen biometría hemática y tiempos de coagulación con resultados dentro de parámetros normales (tabla 1).

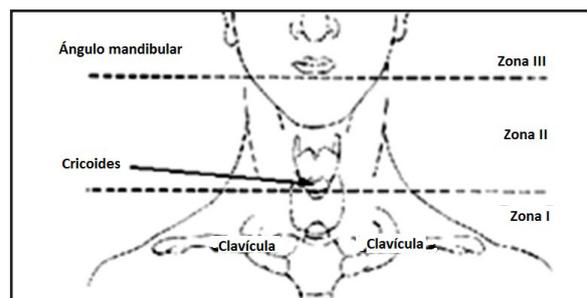


Figura 1. Clasificación de acuerdo al área topográfica afectada.<sup>8</sup>

TABLA 1. VALORES DE LABORATORIO EN EL SERVICIO DE EMERGENCIA

EXÁMENES DE LABORATORIO	
Leucocitos	6.23 K/uL
Neutrófilos	5.60 K/uL
Linfocitos	8.5 K/uL
Monocitos	1.6 K/uL
Eosinófilos	0.0 K/uL
Hemoglobina	12.1 g/dL
Hematocrito	37.1 %
Plaquetas	137 K/uL
TP	11.1 seg.
TPT	25.9 seg.

La paciente es ingresada con diagnóstico preoperatorio de trauma vasculonervioso de cuello. El servicio de Cirugía General decide la exploración quirúrgica inmediata, se realiza cervicotomía lateral amplia debido a que herida atravesó el músculo cutáneo del cuello, se efectuó exploración quirúrgica siguiendo los criterios de Ronn y Christensen (tabla 2) (figura 2).<sup>1,3</sup>



Figura 2. Lesión lateral del cuello por arma cortopunzante.

**TABLA 2. CRITERIOS DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA DE ROON Y CHRISTENSEN<sup>8</sup>**

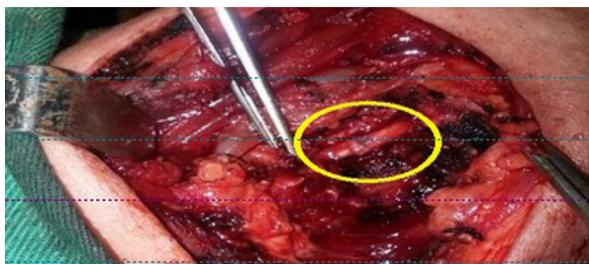
GRADO	PROFUNDIDAD DE LA LESIÓN	REQUERIMIENTO
Grado I	Herida penetrante del cuello que no sobrepasa la plastina	No cirugía
Grado II	Herida penetrante del cuello que sobrepasa la plastina sin signos y síntomas de lesión vascular o de la vía aérea	Cirugía después de evaluación secundaria
Grado III	Herida penetrante del cuello con lesión vascular o de la vía aérea con o sin signos neurológicos	Cirugía inmediata
Grado IV	Herida penetrante del cuello con hemorragia o asfixia inminente	No requiere fallece

Se evidencia del lado derecho sección total de músculos escalenos anterior y posterior, sección parcial de fascículo clavicular de esternocleidomastoideo, sección total del nervio neumogástrico a nivel de C4 (figura 3), sección total del nervio cervical superficial, y sección total de vena yugular externa.



**Figura 3.** Sección total del Nervio Neumogástrico Derecho (círculos amarillos).

Se procede a realizar una exploración vascular de cuello más ligadura de yugular externa derecha seccionada y rafia de los nervios neumogástrico y cervical superficial derecho totalmente seccionados (figura 4).



**Figura 4.** Anastomosis término terminal del Nervio Neumogástrico derecho con Prolene 6/0.

La lesión fue reparada con prolene 6/0, no se colocaron drenes y se procedió a cerrar por planos. Ingresó a post-operatorio y a las 24 horas pasó a sala de cirugía general. Cuarenta y ocho horas después toleró vía oral, no presentó ningún tipo de secuelas neurológicas, funcionales, ni infecciosas dándose de alta a los cinco días del procedimiento quirúrgico.

Se realizó electromiografía (EMG) encontrándose dentro de parámetros normales y se refiere al servicio de Medicina Física y Rehabilitación para continuar con su recuperación.

## DISCUSIÓN

Al momento del ingreso no se pudo observar ninguna complicación sistémica provocada por sección total del neumogástrico, la paciente no manifestaba síntomas o signos de lesión neurológica, y por la gravedad de la lesión anatómica sufrida era muy difícil identificar complicación alguna. La valoración del déficit neurológico es imprescindible, ya que nos aporta información referente a la irrigación cerebral. Los pacientes inestables, sin importar el nivel de compromiso, se llevan al quirófano inmediatamente. Los pacientes con trauma de cuello deben ser sometidos a exploración quirúrgica, de acuerdo a los Criterios de intervención quirúrgica de Roon y Christensen: Toda herida que atraviesa el músculo cutáneo del cuello debe someterse a exploración quirúrgica aun cuando el paciente no manifieste síntomas o signos de lesión.<sup>8</sup>

La tasa de éxito después de una reparación del neumogástrico, como de cualquier otra estructura anatómica del cuello, es cerca del 100% cuando se la realiza con la técnica adecuada. Un fracaso en la misma conlleva a secuelas definitivas de tipo irreversible. Por eso es de vital importancia para un cirujano conocer la región anatómica del cuello y las técnicas quirúrgicas adecuadas.<sup>9</sup>

Dado que el nervio vago inerva la garganta, un daño en él suele conllevar problemas para hablar y deglutir.<sup>10,11</sup> A menudo también se produce una pérdida del reflejo nauseoso. Este nervio envía fibras nerviosas al estómago, por lo que una lesión en él puede causar problemas digestivos como gastroparesia, provocando sensación de plenitud tras comer una pequeña cantidad de alimentos, la pérdida de peso, el ardor de estómago y las náuseas.<sup>6,9,12,13</sup> Puede darse también lesión en el nervio laríngeo recurrente provocando parálisis de cuerdas vocales, disfonía y voz ronca. Otra causa de daño en el nervio vago es que se produzca un traumatismo en él, esto puede estar causado por un golpe recibido por el cuerpo (a consecuencia de un accidente de automóvil) que ejerce una presión en parte del nervio vago. Las remisiones espontáneas son comunes en la neuralgia del vago asociada a la del glossofaríngeo. No hay que olvidar que el vago izquierdo tiene más probabilidad de lesionarse que el derecho

debido a su trayecto más largo (cinco veces más frecuente que el lado derecho). Es difícil saber con exactitud el porcentaje de cada tipo de causa, pero por traumatismo cervical es del 1%.<sup>13,14</sup>

El concepto que debe quedar es que el vago es el nervio que más tareas realiza. De tal manera que para descartar alguna complicación posterior a la anastomosis se realizó en la paciente una electromiografía (EMG) arrojando valores negativos para una posible hiperestesia pericicatrizal; de todas formas se sugirió que acuda al servicio de Medicina Física y Rehabilitación para su manejo.

De acuerdo a la revisión de la literatura universal no se pudo encontrar algún trabajo que reporte sección total del nervio neumogástrico sin lesión vascular interna. Por este motivo se comparte este caso de lesión nerviosa sin compromiso vascular secundario a trauma de cuello junto a las circunstancias que consiguieron un resultado favorable para el paciente.

### CONCLUSIONES

Las lesiones penetrantes en la región cervical son en su mayoría resultado de agresiones por armas de fuego, accidentes automovilísticos o armas punzocortantes.<sup>15,16</sup> El cuello es donde se ubican numerosas estructuras y órganos vitales. Las alteraciones mayormente encontradas en estos pacientes son lesión de estructuras vasculares, nerviosas, faringoesofágicas y laringotraqueales; siendo excepcionales las lesiones penetrantes que no comprometen ninguna de estas estructuras.<sup>17</sup> Resulta muy importante realizar la exploración quirúrgica aunque no existan signos de inestabilidad para conseguir un tratamiento precoz en caso de ser necesario y así evitar secuelas funcionales a largo plazo.<sup>18</sup>

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Flores J, Ortiz de la Peña J, Cervantes J. Trauma penetrante del cuello: ¿Es confiable la exploración física para el diagnóstico de lesiones? *An Méd.* 2000;45(1):6-12.
- Demetriades D, Asensio JA, Velmahos G, Thal E. Complex problems in penetrating neck trauma. *Surg Clin North Am.* agosto de 1996;76(4):661-83.
- Garantziotis S, Kyrmizakis DE, Liolios AD. Critical care of the head and neck patient. *Crit Care Clin.* enero de 2003; 19(1): 73-90.
- Pierre EJ, McNeer RR, Shamir MY. Early management of the traumatized airway. *Anesthesiol Clin.* marzo de 2007;25(1):1-11, vii.
- Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdés-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science.* el 7 de octubre de 2011;334(6052):98-101.
- Rathlev NK, Medzon R, Bracken ME. Evaluation and management of neck trauma. *Emerg Med Clin North Am.* agosto de 2007;25(3):679-94, viii.
- Reyes López D, Ibarra Guillén JA, Cabrera Rayo A, Morales Salas R, Sánchez Pompa M, Laguna Hernández G, et al. Lesión penetrante por objeto punzocortante en cuello. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Arch Med Urgenc México.* 2009;1(2):63-6.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia Int J Headache.* 2004;24 Suppl 1:9-160.
- Asensio JA, Valenziano CP, Falcone RE, Grosh JD. Management of penetrating neck injuries. The controversy surrounding zone II injuries. *Surg Clin North Am.* abril de 1991;71(2):267-96.
- Wood J, Fabian TC, Mangiante EC. Penetrating neck injuries: recommendations for selective management. *J Trauma.* mayo de 1989; 29(5): 602-5.
- Golueke PJ, Goldstein AS, Sclafani SJ, Mitchell WC, Shaftan GW. Routine versus selective exploration of penetrating neck injuries: a randomized prospective study. *J Trauma.* diciembre de 1984; 24(12): 1010-4.
- Bagheri SC, Khan HA, Bell RB. Penetrating Neck Injuries. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. agosto de 2008; 20(3): 3 93-414.
- Herrera FA, Mareno JA, Easter D. Management Of Penetrating Neck Injuries: Zone II. *J Surg Educ.* el 1 de marzo de 2007; 64(2): 75-8.
- Demetriades D, Theodorou D, Cornwell E, Weaver F, Yellin A, Velmahos G, et al. Penetrating injuries of the neck in patients in stable condition. Physical examination, angiography, or color flow Doppler imaging. *Arch Surg Chic Ill* 1960. septiembre de 1995; 130(9): 971-5.
- Rontal M, Rontal E. Lesions of the vagus nerve: diagnosis, treatment and rehabilitation. *The Laryngoscope.* enero de 1977; 87(1): 72-86.
- Perello J. Neuralgia of the superior laryngeal nerve caused by microsurgery. *An Otorrinolaringológicos Ibero-Am.* 1974; 1(3): 73.
- Taha JM, Tew JM. Long-term results of surgical treatment of idiopathic neuralgias of the glossopharyngeal and vagal nerves. *Neurosurgery.* mayo de 1995; 36(5): 926-30; discussion 930-1.
- Rushton JG, Stevens JC, Miller RH. Glossopharyngeal (vagoglossopharyngeal) neuralgia: a study of 217 cases. *Arch Neurol.* abril de 1981; 38(4): 201-5.

# USO DE MEMBRANA AMNIÓTICA COMO COBERTURA TEMPORAL EN PACIENTES CON QUEMADURAS DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA

USE OF AMNIOTIC MEMBRANE AS TEMPORARY COVERAGE IN BURN PATIENTS AT THE LUIS VERNAZA HOSPITAL

UTILIZAÇÃO DE MEMBRANA AMNIOTICA COMO COBERTURA TEMPORÁRIA EM PACIENTES COM QUEIMADURAS DO HOSPITAL LUIS VERNAZA

FERNANDO QUINTANA JEDERMANN<sup>1,2</sup>, STALIN DE LOOR ZAMBRANO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

<sup>2</sup> Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

## Resumen

El paciente con quemaduras demanda de un manejo complejo, y el uso de membrana amniótica como cobertura temporal conforma un método muy valioso para favorecer su evolución. Este método forma parte de las alternativas terapéuticas en la Unidad de Quemados del hospital Luis Vernaza (HLV). **Objetivos:** demostrar la eficiencia del amnios humano como cobertura temporal en pacientes con quemaduras. **Metodología:** se presenta una serie de 14 casos de pacientes con quemaduras de menos del 25 % de superficie corporal total, tratados en la Unidad de Quemados del HLV, donde se aplicó membrana amniótica humana. **Resultados:** el 100 % de los pacientes requirió solo de una aplicación, 9 pacientes fueron del sexo masculino (64 %) y 5 del femenino (36 %), con un rango de edades entre 25 y 86 años. La media de edad fue 45 años y mediana de 47 años, la causa de lesión más frecuente fue a causa de flama con 9 casos (64 %). El promedio de estancia hospitalaria postoperatoria fue de 9 días, con un límite inferior de 6 y superior de 13. En ningún paciente se observó signos de infección o rechazo inmunológico y en todos se observó re-epitelización de las lesiones. En la escala de valoración numérica del dolor (del 1 al 10), se confirmó que todos los pacientes referían menos dolor y posteriormente al día 7 desapareció en todos. **Discusión:** el uso de membrana amniótica humana en pacientes quemados evita la pérdida de líquidos, electrolitos y proteínas en las áreas cruentas, a modo de barrera artificial ayuda a prevenir las infecciones especialmente, como una membrana basal sustituta, sin desmerecer la importancia del efecto analgésico sobre las lesiones.

**PALABRAS CLAVE:** quemaduras, amnios, cicatrización de heridas.

## Abstract

Burn patients demand complex treatment and the use of amniotic membrane as temporary coverage forms a valuable method to favor their evolution. This method is part of the therapeutic alternatives in the Burn Unit of the Luis Vernaza Hospital (LVH). **Objectives:** to demonstrate the efficiency of human amnion as a temporary coverage in burn patients. **Methodology:** this research presents a series of 14 cases of patients with burns of less than 25% of the total body surface that were treated at the Burn Unit of LVH, where human amniotic membrane was applied. **Results:** 100% of patients required only one application, 9 patients were male (64%) and 5 female (36%), with an age range between 25 and 86. The mean age was 45 and the median was 47, the most common cause of injury was due to flame with 9 cases (64%). The average postoperative hospital stay was 9 days, with a lower limit of 6 and an upper limit of 13. No signs of infection or immune rejection were observed in any of the patients and all re-epithelialization of lesions was observed in all of them. On the pain scale (from 1 to 10), it was confirmed that all the patients reported less pain and later it completely disappeared on the 7th day. **Discussion:** the use of human amniotic membrane in burn patients prevents loss of fluids, electrolytes and proteins in the bloody areas, as an artificial barrier it especially helps prevent infections like a substitute basement membrane, without detracting from the importance of the analgesic effect on injuries.

**KEYWORDS:** burns, amnion, wound healing.

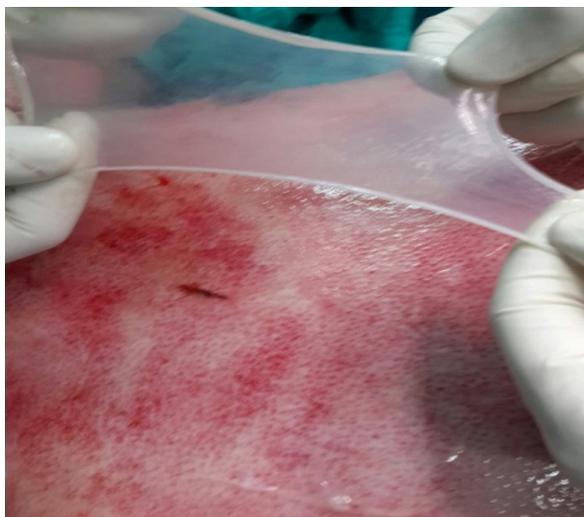
## Resumo

O paciente com queimaduras precisa de gestão complexa e o uso de membrana amniótica como cobertura temporária constitui um método valioso para favorecer a sua evolução. Este método é parte de alternativas terapêuticas na Unidade de Queimados do Hospital Luis Vernaza (HLV). **Objetivos:** demonstrar a eficiência do amnio humano como cobertura temporária em pacientes com queimaduras. **Metodologia:** apresenta uma série de 14 casos de pacientes com queimaduras de menos de 25 % da superfície corporal total, tratados na unidade de queimados do HLV, onde a membrana amniótica humana foi aplicada. **Resultados:** 100 % dos pacientes necessitaram de apenas uma aplicação, nove pacientes foram do sexo masculino (64 %) e cinco (5) do sexo feminino (36 %), com um faixa de idades entre 25 e 86 anos. A média de idade foi de 45 anos e mediana de 47 anos, a causa de lesão mais frequente foi a chama com 9 casos (64 %). A média de internação pós-operatória foi de nove dias, com limite inferior de seis e maiores de 13. Em nenhum paciente foi observado sinais de infecção ou rejeição imune e em todos foi observado re-epitelização das lesões. Na escala de valorção numérica da dor (1 a 10), foi confirmado que todos os pacientes tinham menos dor e posteriormente ao dia sete (7) desapareceu. **Discussão:** o uso de membrana amniótica humana em pacientes queimados impede a perda de fluidos, eletrólitos e proteínas nas áreas cruentas, a maneira de barreira artificial ajuda a prevenir infecções em particular como uma substituição da membrana basal, sem desmerecer a importância do efeito analgésico sobre as lesões.

**PALABRAS-CHAVE:** queimaduras, amnio, cicatrização.

## INTRODUCCIÓN

El amnios humano es una membrana fetal unida al corion constituyendo el saco amniótico que, lleno de líquido amniótico, brinda protección al feto y confiere un medio adecuado para su crecimiento. Es una membrana fina, semi transparente (figura 1), compuesta por una capa interna epitelial, una gruesa membrana basal y una capa estromal avascular de tejido conectivo fetal con escasa cantidad de fibroblastos<sup>1</sup>. Anatómicamente, la membrana amniótica humana (MAH) tiene 5 capas: 1) epitelio, 2) membrana basal, 3) capa compacta, 4) capa fibroblástica y 5) una capa esponjosa. Las últimas tres capas están compuestas de matriz del estroma.<sup>2,3</sup>

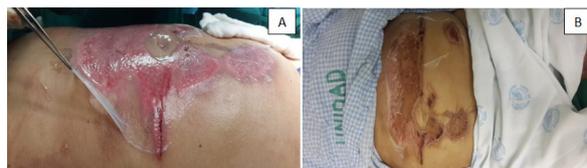


**Figura 1.** Aplicación de membrana amniótica en herida posterior a quemadura por flama en tórax anterior.

El uso de la membrana amniótica, fue puesto en práctica por el Dr. Davis en 1910, como trasplante de piel.<sup>4</sup> En 1913, Stern y Sabella al aplicar membrana amniótica sobre ulceraciones y quemaduras de la superficie cutánea observaron que no se producía infección de las heridas, había reducción del dolor y aumentó la velocidad de reepitelización.<sup>5,6</sup> Roth en 1940, sin resultados muy buenos, fue el primero en emplear membrana amniótica en enfermedades de superficie ocular.<sup>7</sup> Luego Sorsby y Col usaron la amnioplastia, MAH procesada químicamente, como recubrimiento temporal en tratamiento de quemaduras oculares. En 1995, Kim y Tseng, comunicaron el éxito de la MA preservada como sustrato para reconstruir córneas de conejo con deficiencia de hemocitoblastos límbicos.<sup>8</sup> Posteriormente el interés por su uso en oftalmología tuvo más acogida, y en la actualidad una gran lista de patologías de esa

índole, incluyendo quemaduras químicas de superficie ocular, son tratadas con este medio.<sup>7</sup>

Diversos estudios han establecido que la MAH regula el transporte hidroelectrolítico, disminuye el crecimiento bacteriano, presenta escasa inmunogenicidad, facilita la reepitelización, alivia el dolor, disminuye la inflamación e inhibe la apoptosis de las células epiteliales; además evita la vascularización y la fibrosis de la córnea, lo que la hace útil en el uso de heridas de superficie ocular.<sup>9-11</sup> El uso de membrana amniótica constituye una excelente alternativa en el tratamiento de quemaduras, en las que se necesita reconstruir superficies cruentas. Debido a sus propiedades permite su uso en diversas patologías. En la capa estromal existen factores liberadores, de proliferación y angiogénicos, que reducen la inflamación y modulan la cicatrización.<sup>12</sup> Esta MAH, asimismo, expresa el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento del hepatocito y factor de crecimiento del queratinocito.<sup>12,13</sup> La capa epitelial compuesta por un epitelio cúbico simple se asienta sobre una gruesa membrana basal rica en colágenos III y IV y laminina favorece la adhesión y migración celular, y por tal motivo estimula la reepitelización propiedad muy valorada (figura 2a, 2b y 3a, 3b). Otra propiedad de gran importancia es la ausencia de reacción inmune ante este tejido, evitando de esta manera una reacción inflamatoria.<sup>4</sup>



**Figura 2A.** Paciente femenino con quemaduras en región toracoabdominal por líquido caliente mientras se aplica amnios. **B.** Postoperatorio de 9 días.



**Figura 3A.** Preoperatorio de paciente masculino con quemaduras en tronco anterior. **B.** Postoperatorio de 9 días con membrana amniótica.



**Figura 4A.** Preoperatorio de lesión en miembro inferior izquierdo por líquido caliente. **B.** Postoperatorio de 10 días.

### RESULTADOS

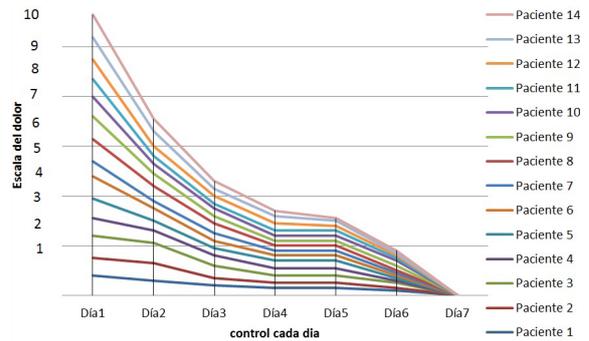
Con el análisis de los datos obtenidos se determinó una población de 14 pacientes, todos con quemaduras de segundo grado superficial hasta 25 % de superficie corporal quemada, a los que se les colocó amnios por única ocasión; 9 del sexo masculino (64 %) y 5 del femenino (36 %), con un rango de edades entre 25 y 86 años. La media fue 45 años y mediana de 47 años, las causas de las lesiones fueron: 9 casos por flama (64 %), 4 por líquido caliente (28 %), 1 por electricidad (8 %); las regiones anatómicas que se cubrieron fueron: 4 pacientes en miembros superiores y tórax anterior (28 %), 2 exclusivamente en tórax anterior (16 %), 4 solo en miembros superiores (28 %), 4 en miembros inferiores (28 %) como se observa en la (tabla).

**TABLA. DATOS DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y CAUSA DE LA QUEMADURA DE PACIENTES EN ESTUDIO**

EDAD AÑOS	SEXO	DÍAS POSOPERATORIOS	CAUSA	REGIONES ANATÓMICAS
58	F	13	Líquido caliente	Tórax
56	M	6	Flama por fuga de gas doméstico	Miembro superior derecho e izquierdo
25	M	6	Flama por fuga de gas doméstico	Miembro superior derecho e izquierdo
46	M	6	Electricidad cable alto	Miembro superior derecho
31	M	12	Líquido caliente	Tórax
51	M	12	Líquido caliente	Miembro inferior derecho
32	F	9	Flama por fuga de gas doméstico	Miembro inferior derecho e izquierdo
86	M	13	Flama por fuga de gas industrial	Miembro superior derecho y tórax
36	M	10	Flama por tanque de brea	Miembro superior derecho y tórax
28	F	13	Flama por fuga de gas doméstico	Miembros superiores y tórax
32	F	6	Flama por fuga de gas doméstico	Miembros superiores y tórax
51	M	6	Líquido caliente	Miembro inferior derecho
47	F	11	Flama por fuga de gas doméstico	Miembros inferiores
61	M	12	Flama por fuga de gas doméstico	Miembros superiores

El promedio de estancia hospitalaria postoperatoria fue de 9 días, con un límite inferior de 6 y superior de 13. En ningún paciente se observó signos de infección o rechazo inmunológico y en todos los casos se observó reepitelización de las lesiones, en la escala de valoración numérica del dolor (del 1 al 10), se confirmó que todos los pacientes referían menos dolor y

posteriormente al día 7 desapareció en todos los pacientes (figura 5).



**Figura 5.** Escala de valoración numérica del dolor del 1 al 10, se observa notable disminución de la intensidad del dolor al día 4 del postoperatorio.

### DISCUSIÓN

El uso de membrana amniótica ha sido reportado en varias patologías relacionadas a diversos campos: en lesiones de la superficie del globo ocular en oftalmología, en ginecología para reconstrucciones vaginales, en neonatología para reparaciones de onfalocelo y en cirugía plástica, especialmente en pacientes quemados, para cobertura transitoria de grandes áreas cruentas<sup>14</sup>. Las características histológicas y biofísicas del amnios permite ser aplicado a los defectos ya mencionados, favoreciendo la epitelización.

Al inhibir las proteasas brinda un efecto antiinflamatorio directo sobre las heridas mejorando su aspecto y evolución. Además, evita la pérdida de líquidos, electrolitos y proteínas en las áreas cruentas, siendo de gran ayuda en pacientes quemados; a modo de barrera artificial ayuda a prevenir las infecciones como una membrana basal sustituta, y tiene un importante efecto analgésico sobre las lesiones.

Procede confirmar que todas estas propiedades han sido observadas en los pacientes; en esta serie de casos se documentó de manera muy evidente el efecto analgésico y mejoría de la evolución de las heridas.

La constitución del epitelio de la MAH permite múltiples funciones especializadas, su membrana basal, contiene colágeno tipo IV y V, laminina e integrina, las cuales actúan en procesos ligados a la cicatrización e inflamatorios. La matriz estromal está conformada en su mayoría por fibroblastos, agentes celulares involucrados directamente en procesos de re-

paración y cicatrización de heridas. Inmediato a su uso como cobertura en heridas, facilita la migración epitelial, refuerza su adherencia, promueve la diferenciación celular y previene la apoptosis.

Un mecanismo de relevancia es la protección física que adquiere el tejido cruento con el uso de la MAH, proporcionando cobertura ante cualquier acción física de barrido en contra de la piel lesionada.<sup>15</sup> Este método funciona como una barrera entre la herida y el medio externo siendo una de sus causas de fracaso: su uso sobre tejido desvitalizado o necrótico. Se recomienda que las superficies contaminadas e infectadas deben ser desinfectadas previo a su colocación.<sup>16</sup>

Los resultados del uso del amnios fueron marcadamente favorables para los pacientes de este estudio; por lo tanto podemos concluir que este método de cobertura temporal de heridas, es eficaz y se sugiere su aplicación en casos necesarios como una alternativa para tratamiento de superficies cruentas las causadas por quemaduras.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sawhney CP. Amniotic membrane as a biological dressing in the management of burns. *Burns* 1989; 15: 339-42
2. Meller D, Pires RT, Mack RJ, Figueiredo F, Heiligenhaus A, Park WC et al. Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. *Ophthalmology* 2000; 107: 980-990.
3. Sippel Kimberly C. Amniotic membrane surgery. *Current opinion in Ophthalmology* 2001; 12(4): 269-28.
4. Davis JW. Skin transplantation with a review of 550 cases at Johns Hopkins Hospital. *Johns Hopkins Med. J.* 1910, 15:307
5. Stern M. The grafting of preserved amniotic membrane to burned and ulcerated surfaces, substituting skin grafts. *JAMA* 1913, 60:973
6. Sabella N. Use of the fetal membrana in skin grafting *Med. Rec. NY* 1913, 83:478
7. De Roth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrana. *Arch. Ophthalmol* 1940, 23:522-5
8. Li DQ, Lee SB, Gunja-Smith Z, et al. Over expression of collagenase (MMP-1) and stromelysin (MMP-3) by pterygium head fibroblasts. *Arch. Ophthalmol* 2001, 119:71-80
9. Fukuda K, Chikama T, Nakamura M, Nishida T. Differential distribution of subchains of the basement membrane components type IV collagen and laminin among the amniotic membrane, cornea, and conjunctiva. *Cornea* 1999; 18: 73-79.
10. Boudreau N, Sympson CJ, Werb Z et al. Suppression of ICE and apoptosis in mammary epithelial cells by extracellular matrix. *Science* 1995; 267: 891-893.
11. Hurme M, Lahdenpohja N, Santtila S. Gene polymorphisms of interleukins 1 and 10 in infectious and autoimmune diseases. *Ann Med* 1998; 30: 469-73
12. Sistani F, Erb C, Brockmann D et al. Human amniotic membrane after different cryopreservation methods. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: S269.
13. Koizumi N, Fullwood NJ, Bairaktaris G et al. Cultivation of corneal epithelial cells on intact and denuded human amniotic membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2506-2513.
14. Cerizola M, Fossati G. Diferentes aplicaciones del amnios en cirugía. *Cir Urug* 1984; 54:224-9
15. Van Herendael BJ, Oberti C, Brosens I. Microanatomy of the human amniotic membranes. A light microscopic, transmission, and scanning electron microscopic study. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 872-880.
16. Choi, Tae Hoon. Antiinflammatory effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders cornea 2001; 20(4): 408-413.

# PATOGÉNESIS DE DENGUE: CONSIDERACIONES MOLECULARES

PATHOGENESIS OF DENGUE: MOLECULAR CONSIDERATIONS

PATOGÊNESE DA DENGUE: CONSIDERAÇÕES MOLECULARES

**EDUARDO JURADO COBEÑA,<sup>1,2</sup> MARY REGATO ARRATA,<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, Guayaquil, Ecuador

<sup>2</sup> Programa de Biotecnología, Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

## Resumen

El virus dengue es el arbovirus de mayor importancia a nivel mundial; alrededor de 2 500 millones de personas viven en más de 100 países endémicos. Hasta 50 millones de infecciones ocurren anualmente con 500 000 casos de fiebre hemorrágica por dengue y 22 000 muertes principalmente entre niños. En el Ecuador el dengue es una enfermedad endémica y los cuatro serotipos se encuentran circulando. Este trabajo hace una breve revisión bibliográfica de las bases moleculares de la patogenicidad; así como también de las interacciones inmunológicas moleculares virus-huésped, haciendo énfasis en los hallazgos más importantes tanto a nivel experimental cuanto a nivel clínico, finalmente se discuten las perspectivas del conocimiento actual.

**PALABRAS CLAVE:** dengue, patogenicidad, patología molecular.

## Abstract

The dengue virus is the most important arbovirus worldwide; about 2500 million people live in more than 100 endemic countries. Up to 50 million infections occur annually with 500,000 cases of hemorrhagic fever caused by dengue and 22000 deaths mainly among children. In Ecuador dengue is endemic and the four serotypes are circulating. This paper is a brief bibliographic review of the molecular basis of pathogenicity; as well as of the immunological molecular virus-host interactions, with emphasis on the most important findings both experimentally and clinically. Finally the prospects of current knowledge are discussed.

**KEYWORDS:** dengue, pathogenicity, pathology molecular.

## Resumo

O vírus da dengue é a arbovirose de maior importância ao nível global; aproximadamente 2.500 milhões de pessoas vivem em mais de cem países endêmicos. Até 50 milhões de infecções ocorrem cada ano com 500 mil casos de dengue hemorrágica e 22 000 mortos principalmente entre crianças. No Equador, a dengue é uma doença endêmica e os quatro sorotipos circulam. Este documento faz uma breve revisão da literatura das bases moleculares da patogenicidade; bem como a interações imunológicas moleculares vírus - hospedeiro, com ênfase nos achados mais importantes tanto no nível experimental como no nível clínico, finalmente, se discutem as perspectivas do conhecimento atual.

**PALABRAS-CHAVE:** dengue, patogenicidade, patologia molecular.

## INTRODUCCIÓN

El Dengue es una enfermedad febril aguda causada por los virus dengue (DENVs), transmitidos por mosquitos (*Aedes aegypti*), conformados por cuatro serotipos (DENV 1 al 4), que son miembros de la familia *flaviviridae*, género *Flavivirus*.<sup>1</sup> Hoy el dengue se ubica como la enfermedad viral transmitida por mosquitos más importante del mundo. En los últimos 50 años la incidencia se ha incrementado 30 veces. Antes de 1970 tan solo nueve países habían experimentado casos de fiebre hemorrágica por dengue (FHD); desde entonces el número se ha incrementado en más de cuatro veces y continúa creciendo.<sup>2</sup>

Una publicación reciente, basada en análisis estadísticos de bases de datos de todo el mundo, estimó que el número de infecciones de dengue en el año 2010 a nivel mundial fue 390 millones, de los cuales 96 millones tuvieron una manifestación aparente (algún nivel de manifestación clínica de la enfermedad).<sup>3</sup>

En el Ecuador se encuentran circulando los cuatro serotipos de dengue. El serotipo 1 ingresó en 1988, el serotipo 2 en 1990, el serotipo 4 en 1992 y el serotipo 3 ingresó en el año 2000.<sup>4</sup>

## PECADO ORIGINAL ANTIGÉNICO

Este fenómeno fue descrito por primera vez por el Dr. Thomas Francis, Jr. en 1960 en su artículo "On the Doctrine of Original Antigenic Sin",<sup>5</sup> ya que él y sus colaboradores notaron que cuando un individuo se infectaba secuencialmente con diferentes cepas del virus de influenza, aparentemente cada una de las cepas dejaba su "huella", ya sea ligera o marcadamente. En otras palabras la primera exposición del individuo a una cepa particular del virus determinaba como serían las respuestas subsecuentes y moldeaban el patrón de anticuerpos contra influenza en ese individuo en particular.<sup>6</sup>

Luego Hoskins y colaboradores publicaron un estudio en la década del 70 desafiando la política anual de vacunar a las personas con cepas inactivadas de virus influenza basándose en un análisis de una campaña de vacunación en adolescentes de una escuela y cuatro brotes en el período comprendido entre los años 1970-76, concluyendo que las vacunaciones anuales repetidas no podrían conferir protección contra las epidemias de influenza en el largo plazo (lo que se conoce como 'Paradoja de Hoskins'). Una revisión de dichos estudios reveló, sin embargo,

que la mayoría de los sujetos del estudio no fueron vacunados consistentemente cada año y que gran parte de los datos presentados no fueron, por ende, relevantes al problema de la vacunación anual repetida contra influenza.<sup>7</sup>

El "pecado original antigénico" en infecciones secundarias con DENV es definida como la dominancia de anticuerpos que reaccionan de forma cruzada (o respuestas de células T) tanto a un primer serotipo infectante de DENV (el "antígeno original") como al serotipo infectante actual (serotipo de la infección secundaria).<sup>8</sup> El Incremento Dependiente de Anticuerpos (IDA) de la infección con DENV ha sido propuesto como el mecanismo temprano responsable de provocar Fiebre Hemorrágica de Dengue (FHD) así como también el Síndrome de Choque por Dengue (SCD).

Anticuerpos que reaccionan en forma cruzada contra los serotipos de dengue, que fueron producidos después de una primera infección con un determinado serotipo, oponen al virus de un segundo serotipo infectante para formar complejos inmunes infecciosos que ingresan a través de las células del huésped que tienen el receptor de Fragmento cristalizante (Fc). Esto resulta en un incremento del número de células infectadas y una mayor cantidad de partículas virales replicadas por cada célula infectada. Al final del ciclo de la enfermedad, altos niveles de citoquinas, posiblemente debido a la eliminación de células infectadas por parte de las células T, resulta en permeabilidad vascular, conduciendo a choque y a la muerte.<sup>9</sup>

Los tipos de Receptores de Fragmento cristalizante (FcR) involucrados en la infección mediada por inmuno-complejos DENV-anticuerpo, han sido investigados intensivamente y existe el consenso de que tanto FcRI (expresado en: macrófagos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y CD) como FcRIIa (expresado en macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, plaquetas, CD y Células de Langerhans), facilitan la infección mediada por IDA en células blanco naturales de DENV así como en líneas celulares susceptibles a DENV.<sup>10</sup>

## INVASIÓN DEL VIRUS Y CICLO DE VIDA

A pesar de las intensas investigaciones, la identidad de los receptores celulares que median la entrada de los flavivirus y la posterior infección son, hasta ahora, pobremente conocidos;<sup>11</sup> la tabla 1 resume los receptores propuestos a la fecha.

**TABLA 1. PROPIEDADES Y EXPRESIÓN DE LOS DIFERENTES RECEPTORES PARA FLAVIVIRUS PROPUESTOS A LA FECHA**

MOLÉCULA	PROPIEDADES	CÉLULAS	VIRUS
Sulfato de heparina	Glicosaminoglicanos	Mamífero	DENV, JEV, MEV, TBEV, YFV, WNV
GRP78/ HSP70/90	Proteínas de Choque Térmico	Mamífero, mosquito	DENV, JEV
DC-SIGN/L-SIGN	Lectinas Tipo C	Mamífero	DENV, WNV
Receptor de manosa.		Mamífero	DENV
CLEC5A		Mamífero	DENV, JEV
mosGCTL-1		Mosquito	WNV
Receptor Laminina	Receptor de Laminina de alta afinidad	Mamífero, mosquito	DENV, WNV
Prohibitin	Modulador de función mitocondrial y transcripción	Mosquito	DENV
Receptores TIM	Receptores de fosfatidilserina	Mamífero	DENV, WNV, YFV, DENV, WNV, YFV
Receptores TAM		Mamífero	
Integrina $\alpha\beta3$	Receptor de Vitronectina	Mamífero	DENV, WNV, JEV
Receptor carroñero Clase B type I	Receptor de lipoproteína de alta densidad	Mamífero	DENV
Claudin-1	Componente de las uniones estrechas (zonula occludens)	Mamífero	DENV
NKp44	Receptor activador de Células Asesinas Naturales (Natural Killer cells)	Mamífero	DENV, WNV

TIM: Dominio de mucina y de inmunoglobulina de células T; TAM: TYRO3, AXL y MER; DENV: Dengue virus; JEV: Virus de encefalitis Japonesa; MEV: Virus de la encefalitis de Murray; TBEV: Virus de encefalitis transmitido por garrapatas; YFV: Virus de fiebre amarilla; WNV: Virus del Nilo occidental.

(Tomado de Perera-Lecoin, Meertens, Carnec, & Amara, 2013)

La partícula de DENV está cubierta con una bicapa lipídica derivada del hospedador. El genoma del DENV es una molécula de ARN de sentido positivo, de once mil bases de largo que codifica diez proteínas virales: 3 proteínas estructurales, Cápside (C), Membrana (M), Envoltura (E), y 7 proteínas no estructurales (NS), NS-1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, y NS5. El DENV ingresa a las células del hospedador a través de endocitosis mediada por receptor.

La proteína E en la superficie viral es el principal actor para el acoplamiento viral, endocitosis, remoción de la cubierta viral y fusión con la célula del huésped. La proteína E contiene tres dominios funcionales (I, II y III). El dominio II contiene un péptido de fusión, mientras que el dominio III es considerado como un dominio

de unión que se liga a los receptores celulares y dirige a las partículas de DENV hacia los compartimentos endosomales de la célula del hospedador, donde ocurre la decapsulación viral, liberando al ARN viral en el citoplasma, este ARN tiene sentido positivo (mensajero), por lo que la traducción de proteínas es iniciada inmediatamente.

El ARN genómico viral inicialmente produce una poliproteína ininterrumpida la cual es subsecuentemente cortada en proteínas individuales en el lumen del Retículo Endoplásmico (RE). El corte de pre-cápside M (prM), E, NS1, and NS4B precede a aquellos de las otras NS y C. Las Proteasas de la célula huésped y proteasas virales NS2B-NS3 son requeridas para el corte de las proteínas virales; la NS3 es además una helicasa, la cual se une a NS5 (la ARN polimerasa dependiente de ARN), para habilitar la replicación de ARN viral en los denominados complejos de replicación viral (CR) cerca de las membranas celulares en el citoplasma de la célula.

Las recién sintetizadas proteínas E y PrM se insertan en la membrana del RE, mientras que el nuevo ARN sintetizado se asocia con C para formar la nucleocápside en el lado citosólico de la membrana del RE. Por medio de un mecanismo denominado "budding," los nucleocápsides se unen con la membrana acoplado a PrM y E, formando las partículas de progenie viral en la cisterna del RE. Esas partículas virales son transportadas al aparato de Golgi y luego son colocadas al interior de la vesícula secretoria hacia la superficie celular para su posterior liberación extracelular. Una furin proteasa localizada en el aparato de Golgi corta prM en un paso final de la replicación viral y la progenie madura de virión secretado extracelularmente contiene a la proteína M.<sup>12</sup>

La mayoría de proteínas de DENV juegan un rol crucial en las funciones biológicas y la patogénesis. La proteína de la Envoltura (E) del DENV es un receptor viral para unión y fusión a las células del huésped tales como monocitos (macrófagos), células dendríticas (CD), células B, células T, basófilos, células endoteliales, células epiteliales y hepatocitos.<sup>13</sup>

## DENGUE, PATOGÉNESIS

Modificadores de la magnitud de la respuesta hacia la enfermedad de dengue incluyen la secuencia específica de dos infecciones con DENV,

el intervalo entre infecciones y las contribuciones por parte del huésped humano; tales como, edad, grupo étnico, enfermedades crónicas y sus características genéticas.<sup>9</sup> Actualmente se ha demostrado que la glicosilación ligada a N afecta los procesos de invasión y replicación del genoma así como el empaquetamiento de viriones de la progenie de DENV,<sup>14</sup>; más sin embargo, las vías de biosíntesis de glicanos no requieren un templete genético. Las estructuras de glicano varían entre especies y son moduladas por factores que pueden diferir grandemente entre los distintos tipos celulares. Esos factores contribuyen a la dificultad de entender la naturaleza complicada de la glicosilación en virus,<sup>12</sup> tabla 2.

**TABLA 2. CÉLULAS HUMANAS Y SUS RECEPTORES INVOLUCRADOS EN LA INVASIÓN CELULAR DEL DENV.**

CÉLULA → RECEPTOR ↓	MONOCITOS	MΦ	CEL. DENDRÍTICAS	CEL. ENDOTELIALES	HEPATOCITOS
Hsp 70					X
Hsp 90					X
GRP 78					X
Sulfato heparina	X	X			X
CD205(Recept manosa)	X	X			
Proteína Asoc a CD14	X	X			
CLEC-5A	X	X			
DC-SIGN (CD209)	X	X	X*		
L-SIGN (CD209L)				(células sinusoidales endotel. del hígado)	

Adaptado de Sun & Kochel, 2013 (\*Células dendríticas inmaduras expresan en mayor cantidad este receptor).

En un estudio en el que se utilizó ratones humanizados como modelo, los investigadores reportaron que en adición a los monocitos/macrófagos, los leucocitos B y T fueron también infectados por DENV y podían ser detectados tan temprano como 24 horas posinfección en el bazo, pero más evidentemente en la médula ósea después de varios días; más sin embargo, no pudieron detectar anticuerpos en dicho modelo.<sup>15</sup>

La inmunopatogénesis de la infección por DENV involucra respuestas inmunes específicas del hospedador, incluyendo activación celu-

lar inmune, la liberación de citoquinas (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, factor inhibidor de migración de macrófago, Factor de crecimiento tumoral-β, FNT, e IFNs) y quimioquinas (IL-8, proteína-1 quimio atrayente de monocito, y células T), activación del complemento, producción de mediadores inflamatorios y autoinmunidad.

Recientemente, basados en estudios de asociación de genoma completo se ha determinado que los factores genéticos del hospedador, incluyendo los antígenos leucocitarios humanos, receptores de anticuerpos, mediadores inmunes o inflamatorios, moléculas de unión, citoquinas y otros factores inmunorreguladores, están asociados con la patogénesis de las formas severas de dengue (13 y referencias al interior).

La Infección de CD derivadas de monocitos humanos con aislados de DENV clínicos provenientes de un caso no fatal de dengue (Brasil en 2002) y un caso fatal (Paraguay en 2007), que presentó complicaciones viscerales, demostró que la cepa proveniente del caso fatal, exhibió una habilidad de replicación mucho más alta que aquella de la cepa proveniente del caso no fatal. Adicionalmente la cepa del caso fatal provocó el incremento de la producción de citoquinas proinflamatorias así como elevadas tasas de apoptosis celular.<sup>16</sup>

La apoptosis de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) fue examinada en estudios de cohorte de niños con FD y FHD. Alrededor de la defervescencia, la apoptosis de CMSP fue alta en niños con FHD en comparación con niños con FD y niños de casos febriles que no eran dengue. Linfocitos T CD8+ comprendieron al menos la mitad del pico apoptótico de CMSP en los niños. Apoptosis fue también encontrada en células T CD8+ específicas de péptido DENV en pacientes con enfermedad aguda. Un mecanismo posible de muerte celular programada en células T es la apoptosis de células presentadoras de antígeno infectadas con DENV (células dendríticas, macrófagos, etc.) los cuales causan apoptosis de células T.<sup>12</sup>

La proteína no estructural NS1 en su forma soluble se une a una variedad de tipos de células las cuales son posibles blancos para infección, incluyendo hepatocitos y células endoteliales; el reclutamiento de la proteína de unión C4b (C4BP, por sus siglas en inglés) que es el regu-

lador primario de la fase líquida de las vías de activación del complemento clásica y de lectina, hacia células infectadas por NS1 podría hacer que la lisis por complemento sea más difícil y permitir una producción de viriones sostenida.<sup>17</sup>

Marinho y colaboradores<sup>18</sup> encontraron que los pacientes infectados con DENV mostraron elevados niveles en el plasma de SC5b-9 (parte del complejo de ataque a membrana o MAC por sus siglas en inglés), especialmente en pacientes con alto riesgo de desarrollar sangrado y extravasación de fluidos. Por lo que sugieren a SC5b-9 como un marcador predictivo.

### CÉLULAS T

La asociación entre el nivel de células T Invariantes Asesinas Naturales (iNKT por sus siglas en inglés) activadas y la severidad de la infección por DENV en datos obtenidos en humanos, sugiere que las células iNKT activadas podrían contribuir a la patogénesis de formas severas de dengue en infecciones secundarias.<sup>19</sup>

Rivino y colaboradores<sup>20</sup> demostraron que las células T CD4+ y CD8+ específicas de DENV se especializan en distintas proteínas virales. Las células T CD4+ se dirigen contra las mismas proteínas que se cree son reconocidas por las células B, las cuales están presentes en la partícula viral (E y CAP) o que son secretadas/presentadas en la superficie de las células infectadas (NS1). En contraste las células T CD8+ reconocen principalmente las proteínas no estructurales NS3 y NS5.

### IMPLICACIONES PARA POLIMORFISMOS DE ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO (HLA)

Los epítomos de células T son de ~10-20 aminoácidos de longitud, presentados en la superficie de células presentadoras de antígeno, que se unen al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) en la superficie de células T.<sup>8</sup>

Las células T reconocen los componentes de un epítomo derivado de un patógeno particular presentado por una molécula MHC específica. Por ello un epítomo dado elicitará una respuesta en individuos que expresan moléculas MHC capaces de unirse a ese epítomo en particular. Las moléculas MHC son extremadamente polimórficas, con varios miles de variantes conocidas en humanos. Cada variante está presente con una frecuencia variable, dependiendo del linaje étnico y localidad geográfica.<sup>21</sup>

Weiskopf et al.<sup>22</sup> encontraron que la magnitud de la respuesta de las células T que está asociada con los tipos de Antígeno Leucocitario Humano (HLA por sus siglas en inglés) es lo que se relaciona con la susceptibilidad a la enfermedad.

HLA-A\*24 y -B\*57 fueron positivamente asociadas con pacientes chinos e indios que presentaron dengue con signos de alarma, mientras A\*03 podría ser protectoro en los malasio (habitantes de Malasia). HLA-A\*33 fue además positivamente asociado en pacientes con signos de alarma cuando fueron comparados con aquellos que solo presentaron FD.<sup>23</sup>

Pereira-Monteiro y colaboradores<sup>24</sup> encontraron una asociación entre alelos HLA clase I y FHD en pacientes brasileños. Luego del análisis estadístico respectivo, el alelo HLA-A\*01 se considera un factor de riesgo para desarrollar FHD, mientras que el alelo HLA-A\* 31 sugirió un rol protectoro potencial contra FHD, el cual ellos sugieren debe ser posteriormente investigado.

Un estudio en pacientes venezolanos basado en el análisis de la frecuencia de alelos HLA clase I y II observó una susceptibilidad incrementada a la fiebre del dengue clásico (FD) en pacientes con alelo HLA-B\*57,; una susceptibilidad disminuida al desarrollo de la FHD en pacientes HLA-A\*03 y una susceptibilidad incrementada al desarrollo de la FHD en pacientes con HLA-B\*40. Así también, individuos con HLA-DRB1\*15 podrían ser más susceptibles a la infección con DENV.<sup>25</sup>

### IDA, ANTICUERPOS MATERNALES

Observaciones epidemiológicas tempranas reportaron que infantes nacidos de madres inmunes a DENV estuvieron expuestos a un riesgo mayor de desarrollar las formas severas de la enfermedad al momento de ser infectados con cualquiera de los serotipos de DENV. A partir de esas observaciones emergió la hipótesis del Incremento Dependiente de Anticuerpos (IDA) en la severidad de la enfermedad, por ello los anticuerpos maternos adquiridos anti-DENV reaccionan de forma cruzada pero fallan en neutralizar las partículas de DENV, resultando en viremias mayores, lo que está correlacionado con severidad incrementada de la enfermedad.

A pesar de que experimentos tanto In vivo como In vitro han respaldado indirectamente la hipó-

tesis de IDA, evidencia experimental directa ha sido escasa. Por ello un modelo de ratón de IDA, en el que la infección con DENV-2 de ratoncitos jóvenes nacidos de madres inmunes a DENV-1 condujo a muerte temprana, presentando una alta viremia y extravasación incrementada, en comparación con ratoncitos infectados con DENV-2 nacidos de madres que nunca habían sido expuestas al antígeno de DENV (naive) ratifica esta teoría.

En ese modelo (IDA) los autores demostraron el rol de TNF- $\alpha$  en extravasación inducida por DENV de capilares sanguíneos. Más aún, al momento de la infección con una cepa mutante atenuada de DENV-2, los ratoncitos nacidos de madres inmunes a DENV-1 desarrollaron enfermedad letal acompañada con pérdida vascular mientras que los ratoncitos infectados nacidos de madres naive a la infección no mostraron manifestación clínica alguna.<sup>26</sup>

Según Richter y colaboradores<sup>27</sup> los anticuerpos si incrementan la infectividad de partículas inmaduras de DENV en macrófagos.

#### TRATAMIENTO

A pesar de la carencia de evidencia convincente de sus beneficios, ensayos con corticosteroides en dengue continúan, basados en que el desmejoramiento de una respuesta inmune sobre activa, podría prevenir o tratar formas de dengue severas en las que una profunda extravasación de líquidos ocurre. Hay poca evidencia actualmente respecto de los efectos de los corticosteroides sobre los complejísimos mecanismos inmunológicos que ocurren en dengue. Sin embargo, los efectos benéficos aparentes de los corticosteroides administrados durante casos de choque severo no pueden ser ignorados, debido a la alta mortalidad asociada con las formas más severas de dengue.<sup>28</sup>

Luego de hacer un análisis utilizando herramientas bioinformáticas, Senthilvel y colaboradores<sup>29</sup>, encontraron que el flavonoide quercetina extraído a partir de hojas de papaya (*Carica papaya*) tiene actividad anti dengue significativa al formar enlaces hidrógeno con el complejo proteasa NS2B-NS3 de DENV tipo 2.

La inhibición de la entrada del DENV para evitar la infección, es un enfoque atractivo para desarrollar antivirales potentes y

específicos. Dichas moléculas harán efecto sin tener que ingresar a las células, evitando así las limitantes químicas y estructurales que requieren otro tipo de moléculas que sí requieren ingresar a la célula para cumplir su efecto terapéutico.

Así también tendrán la ventaja adicional de potencialmente limitar la hiper activación del sistema inmune del hospedador que conduce a formas severas de dengue<sup>30</sup>. Sin embargo es importante considerar si tales alternativas terapéuticas podrían tener un impacto clínico positivo, ya que el pico de la viremia típicamente ocurre en las primeras 48 horas de enfermedad lo cual es antes de que la mayoría de los pacientes busquen atención médica.<sup>31</sup>

#### PERSPECTIVAS

Khadka y colaboradores triplicaron el número de interacciones reportadas entre proteínas de humanos y proteínas de DENV e identificaron 93 proteínas humanas que no habían sido previamente vinculadas a la replicación de DENV, 60 de las cuales no habían sido relacionadas a ningún otro virus.<sup>32</sup> Investigaciones posteriores para dilucidar la naturaleza molecular compleja de los receptores de DENV son requeridas.<sup>33</sup>

Yeo y colaboradores observaron una amplia regulación negativa de los genes involucrados en la respuesta de defensa del hospedador (tanto innata como adaptativa) en individuos asintomáticos cuando los compararon con individuos con síntomas; así también observaron una sobre regulación selectiva de algunos genes.

Los genes regulados negativamente incluyen: TNF $\alpha$  (TNF), IL8 (quimioquina producida por monocitos estimulados, capaz de causar granulación de neutrófilos), C1S (parte del sistema del complemento), factor B (CFB, vía alterna del complemento), IL2, IL3, IL4, IL5, IL8, IL9, IL10, IL13, CD80, CD28 (la cual es expresada en células T para proveer señal co-estimuladora para activación de células T al momento de unirse a CD80, que también fue regulada negativamente), IL18, MMP8, MMP10, MMP12, MMP15, MMP16 y MMP24 (MMPs son una familia de proteínas que cortan la mayoría de constituyentes de la matriz extracelular).

Los genes sobre regulados incluyen: RANTES (CCL5) que es una quimioquina que recluta

células T, eosinófilos y basófilos al sitio de infección, MIP-1a (CCL3L1/CCL3L3), MIP-1b (CCL4L1), TGF $\beta$  (TGFB) que es una citoquina multifuncional que puede actuar como pro-inflamatoria o anti-inflamatoria dependiendo de su concentración, y TIMP1 la cual es un inhibidor de MMPs. También determinaron que las moléculas presentadoras de antígeno a células T (MHC clase I, encontrada en todas las células nucleadas; y MHC clase II, expresada en células B, macrófagos y células dendríticas), fueron sobre reguladas en los pacientes asintomáticos.<sup>34</sup>

Buscando correlaciones de “virulencia”, muchos investigadores comparan las propiedades genotípicas o fenotípicas de virus que han sido aislados de casos clínicos de enfermedad que varían en severidad. Sin embargo este enfoque ignora la única medida disponible de virulencia viral, la tasa de incidencia de enfermedad sobre el total de infecciones. Para infección secundaria con DENV, esto significa el ratio de enfermedad clínica debida a una cepa viral específica sobre el total de infecciones secundarias de DENV con dicha cepa. La virulencia es reconocida cuando los ratios con virus genotípicamente o fenotípicamente distintos no son los mismos.<sup>35</sup>

La patogénesis de DENV no está bien entendida, parcialmente debido a la ausencia de buenos modelos animales. Las medidas de control del vector son la única arma contra el dengue hoy en día, mientras se espera por mejoras en el diagnóstico, tratamiento clínico y una vacuna efectiva.<sup>36</sup> Con respecto al tema de control del vector, una cepa transgénica del principal vector del DENV, *Aedes aegypti*, designada como OX3604C, fue diseñada por ingeniería genética para que las hembras presenten un fenotipo sin alas.<sup>37</sup>

### CONCLUSIONES

Tomados juntos, estos estudios revelan que las asociaciones entre la genética del hospedador, DENV y las resultantes clínicas son complejas. La pregunta de cuántos genes contribuyen a la susceptibilidad a dengue, como éstos interactúan para causar manifestaciones severas, y el extenso al cual los mecanismos de patogénesis podrían ser genéticamente predichos, permanece desconocido. Todavía es un desafío el identificar epítomos apropiados para vacunas y exploración posterior es necesaria para identificar medicinas candidato específicas.<sup>38</sup>

### AGRADECIMIENTOS

A la Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT) y a la comunidad mundial de investigadores por su continuo aporte científico.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Westaway, E. G. et al. Flaviviridae. *Intervirology* 24, 183-192 (1985).
- WHO | Impact of Dengue. WHO at <<http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/>>
- Bhatt, S. et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 496, 504-507 (2013).
- Álava, A., Mosquera, C., Mosquera, C., Vargas, W. & Real, J. Dengue en el Ecuador 1989-2002. *Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop.* 42, 11-34 (2005).
- Francis, T. J. On the doctrine of original antigenic sin. *Proc. Am. Philos. Soc.* 104, 572-578 (1960).
- Paul, J. R. Thomas Francis, Jr., 1900-1969: A Biographical Memoir. (National Academy of Sciences, 1974).
- Beyer, W. E., de Bruijn, I. A., Palache, A. M., Westendorp, R. G. & Osterhaus, A. D. The plea against annual influenza vaccination? ‘The Hoskins’ Paradox’ revisited. *Vaccine* 16, 1929-1932 (1998).
- Zompi, S. & Harris, E. Original antigenic sin in dengue revisited. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 8761-8762 (2013).
- Guzman, M. G., Alvarez, M. & Halstead, S. B. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch. Virol.* 158, 1445-1459 (2013).
- Modhiran, N., Kalayanaraj, S. & Ubol, S. Subversion of Innate Defenses by the Interplay between DENV and Pre-Existing Enhancing Antibodies: TLRs Signaling Collapse. *PLoS Negl Trop Dis* 4, e924 (2010).
- Perera-Lecoin, M., Meertens, L., Carnec, X. & Amara, A. Flavivirus Entry Receptors: An Update. *Viruses* 6, 69-88 (2013).
- Sun, P. & Kochel, T. J. The Battle between Infection and Host Immune Responses of Dengue Virus and Its Implication in Dengue Disease Pathogenesis. *Sci. World J.* 2013, (2013).
- Tsai, T.-T. et al. An emerging role for the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in dengue virus infection. *J. Biomed. Sci.* 20, 40 (2013).
- Mondotte, J. A., Lozach, P.-Y., Amara, A. & Gamarnik, A. V. Essential Role of Dengue Virus Envelope Protein N Glycosylation at Asparagine-67 during Viral Propagation. *J. Virol.* 81, 7136-7148 (2007).
- Mota, J. & Rico-Hesse, R. Dengue Virus Tropism in Humanized Mice Recapitulates Human Dengue Fever. *PLoS ONE* 6, e20762 (2011).
- Silveira, G. F. et al. Dengue Virus Type 3 Isolated from a Fatal Case with Visceral Complications Induces Enhanced

- Proinflammatory Responses and Apoptosis of Human Dendritic Cells. *J. Virol.* 85, 5374-5383 (2011).
17. Avirutnan, P. et al. Binding of flavivirus nonstructural protein NS1 to C4b binding protein modulates complement activation. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 187, 424-433 (2011).
  18. Marinho, C. F. et al. Down-Regulation of Complement Receptors on the Surface of Host Monocyte Even as In Vitro Complement Pathway Blocking Interferes in Dengue Infection. *PLoS ONE* 9, (2014).
  19. Matangkasombut, P. et al. Invariant NKT Cell Response to Dengue Virus Infection in Human. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 8, (2014).
  20. Rivino, L. et al. Differential Targeting of Viral Components by CD4+ versus CD8+ T Lymphocytes in Dengue Virus Infection. *J. Virol.* 87, 2693-2706 (2013).
  21. Weiskopf, D. & Sette, A. T-cell immunity to infection with dengue virus in humans. *Front. Immunol.* 5, 93 (2014).
  22. Weiskopf, D. et al. Comprehensive analysis of dengue virus-specific responses supports an HLA-linked protective role for CD8+ T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, E2046-E2053 (2013).
  23. Rathakrishnan, A. et al. Clinical and Immunological Markers of Dengue Progression in a Study Cohort from a Hyperendemic Area in Malaysia. *PLoS ONE* 9, (2014).
  24. Monteiro, S. P. et al. HLA-A\* 01 allele: a risk factor for dengue haemorrhagic fever in Brazil's population. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 107, 224-230 (2012).
  25. Fernández-Mestre, M. et al. HLA Alleles and Dengue Virus Infection in Venezuelan Patients: A Preliminary Study. *Inmunología* 28, 96-100 (2009).
  26. Ng, J. K. W. et al. First Experimental In Vivo Model of Enhanced Dengue Disease Severity through Maternally Acquired Heterotypic Dengue Antibodies. *PLoS Pathog.* 10, (2014).
  27. Richter, M. K. S. et al. Immature Dengue Virus Is Infectious in Human Immature Dendritic Cells via Interaction with the Receptor Molecule DC-SIGN. *PLoS ONE* 9, (2014).
  28. Rajapakse, S., Rodrigo, C., Maduranga, S. & Rajapakse, A. C. Corticosteroids in the treatment of dengue shock syndrome. *Infect. Drug Resist.* 7, 137-143 (2014).
  29. Senthilvel, P. et al. Flavonoid from *Carica papaya* inhibits NS2B-NS3 protease and prevents Dengue 2 viral assembly. *Bioinformation* 9, 889-895 (2013).
  30. De La Guardia, C. & Leonart, R. Progress in the Identification of Dengue Virus Entry/Fusion Inhibitors. *BioMed Res. Int.* 2014, (2014).
  31. Whitehorn, J. et al. Dengue Therapeutics, Chemoprophylaxis, and Allied Tools: State of the Art and Future Directions. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 8, (2014).
  32. Khadka, S. et al. A Physical Interaction Network of Dengue Virus and Human Proteins. *Mol. Cell. Proteomics* 10, M111.012187 (2011).
  33. Hidari, K. I. P. J. & Suzuki, T. Dengue virus receptor. *Trop. Med. Health* 39, 37-43 (2011).
  34. Yeo, A. S. L. et al. Lack of Clinical Manifestations in Asymptomatic Dengue Infection Is Attributed to Broad Down-Regulation and Selective Up-Regulation of Host Defence Response Genes. *PLoS ONE* 9, (2014).
  35. Guzmán, M. G. et al. Dr. Guzmán et al. Respond to Dr. Vaughn. *Am. J. Epidemiol.* 152, 804-804 (2000).
  36. Back, A. T. & Lundkvist, A. Dengue viruses -an overview. *Infect. Ecol. Epidemiol.* 3, (2013).
  37. Valdez, M. R. W. de et al. Genetic elimination of dengue vector mosquitoes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 4772-4775 (2011).
  38. Lan, N. T. P. & Hirayama, K. Host genetic susceptibility to severe dengue infection. *Trop. Med. Health* 39, 73-81 (2011).

# PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y ESTRATEGIA PICOT

RESEARCH QUESTION AND PICOT STRATEGY

PERGUNTA DE PESQUISA E ESTRATÉGIA PICOT

**CARLOS PEÑAHERRERA OVIEDO<sup>1</sup>, JAIME SORIA VITERI<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

## Resumen

Cuando se observa un problema en la atención de la salud, y se desea encontrar la forma de solucionarlo, se origina una pregunta de investigación. Es esta interrogante la que dicta posteriormente cómo se llevará a cabo la investigación, qué diseño de estudio es el más adecuado para responderla y qué resultados se espera obtener. Por este motivo, es fundamental que todo investigador esté familiarizado con las estrategias para elaborar una pregunta de investigación, pues cada uno de sus componentes debe definirse. En la presente revisión se realizará una descripción sobre las características de una buena pregunta de investigación y su construcción mediante la estrategia conocida como PICOT. Además, se brinda una descripción de los posibles diseños epidemiológicos que pueden derivarse de esta pregunta, sus ventajas y desventajas. Esta información será importante para la correcta aplicación de la medicina basada en evidencia.

**PALABRAS CLAVE:** investigación operativa, diseños de investigaciones epidemiológicas, medicina basada en la evidencia.

## Abstract

When a problem in health care is observed and a way to solve it is needed, a research question originates. It is this question which then dictates how research will be conducted, what study design is best suited to answer it and what results are expected. For this reason, it is essential that every researcher is familiarized with strategies to develop a research question, as each one of its components must be defined. In this review a description of the characteristics of a good research question and its construction by the strategy known as PICOT will be made. In addition, this paper provides a description of possible epidemiological designs that can be derived from this question, its advantages and disadvantages. This information will be important for the correct application of evidence-based medicine.

**KEYWORDS:** operations research, epidemiologic research design, evidence-based medicine.

## Resumo

Quando há um problema em matéria de cuidados de saúde e se deseja encontrar a maneira de resolvê-lo, origina-se uma pergunta de pesquisa. É esta questão que dita posteriormente como efetuar a pesquisa, que desenho de estudo é o mais adequado para responder e quais resultados espera se obter. Por este motivo, é fundamental que qualquer pesquisador esteja familiarizado com as estratégias para desenvolver uma pergunta de pesquisa, porque cada um de seus componentes deve ser definido. Na presente revisão será efetuada uma descrição das características de uma boa pergunta de pesquisa e sua construção pela estratégia conhecida como o PICOT. Além disso, fornece-se uma descrição dos possíveis modelos epidemiológicos que podem ser derivados de esta questão e de suas vantagens e desvantagens. Esta informação será importante para a correta aplicação da medicina baseada em evidência.

**PALABRAS-CHAVE:** pesquisa operacional, projetos de pesquisa epidemiológica, medicina baseada em evidências.

## INTRODUCCIÓN

La investigación clínica está orientada a resolver dudas con el objetivo de obtener nuevos conocimientos, por lo que a continuación se presentará un análisis sobre la pregunta de investigación y cómo construirla. Los médicos se plantean entre 0,7 y 18,5 preguntas por cada 10 pacientes que atienden, de las cuales muchas quedan sin resolver y otras llevan al desarrollo de una investigación.<sup>1</sup> El principal objetivo de la investigación científica es encontrar respuesta a la pregunta planteada, con el fin de compartir la información con el resto de los profesionales en salud,<sup>2-4</sup> mediante publicaciones, artículos científicos, textos, etc.

La pregunta de investigación es el motivo de toda publicación. De ella depende el diseño de la investigación, la población que debe ser seleccionada, el abordaje de la discusión, la consulta bibliográfica sobre el tema, etc. Define las características que constituyen el artículo investigativo y como objetivo del mismo está una respuesta a dicha pregunta.<sup>2,5,6</sup> Por esto, es imperativo que aquellos que deseen iniciar una investigación con miras a la publicación de los resultados, estén familiarizados con la completa estructuración de la pregunta de investigación.

## LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Una investigación necesita sostenerse en base a una pregunta concisa. Los problemas clínicos que surgen durante la práctica diaria originan preguntas que llevan al desarrollo de un proyecto investigativo.<sup>7</sup> En la práctica de la medicina basada en evidencia (tabla 1), la formulación de la pregunta aparece muy temprano en el proceso, sólo después de la identificación de un problema.<sup>8</sup> La pregunta no debe confundirse con el título de la investigación; el título trata de resumir e introducir al proyecto, motivo por el que suele originarse la pregunta de investigación.<sup>3</sup> Además la pregunta debe ser clara, tanto que debería poder ser identificada fácilmente por toda persona que lea el artículo.<sup>6</sup>

**TABLA 1. ETAPAS DE LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA<sup>8</sup>**

1. Identificación de un problema clínico.
2. Formulación de una pregunta de investigación relevante y específica.
3. Búsqueda de la evidencia científica.
4. Evaluación de la evidencia encontrada.
5. Evaluación de la aplicabilidad clínica de la evidencia.
6. Implementación de la evidencia en la atención de pacientes.
7. Evaluación de los resultados obtenidos.

El tipo de investigación y el diseño del estudio se derivan del tipo de pregunta que se plantea el autor y sobre lo que se busca responder.<sup>6</sup> Así, si tenemos una pregunta relacionada al diagnóstico de una enfermedad, se realizará un estudio de cohorte o transversal; mientras que si la pregunta es sobre etiología lo mejor será un estudio de casos y controles o de cohorte; este último también resolverá preguntas sobre pronóstico clínico. Finalmente, en caso de tener una pregunta sobre tratamiento, vamos a construir un ensayo clínico controlado y aleatorizado.<sup>4,9</sup> No se puede decidir un diseño investigativo sin haber formulado primero la pregunta, pues ésta podría cambiar la intención inicial del autor sobre el tipo de estudio a realizar. Una buena pregunta debe cumplir ciertos requisitos para determinar su utilidad y el grado de aporte científico que brindará. Para esto, se utilizan los criterios FINER (tabla 2).<sup>5,6</sup> Si la pregunta cumple con estos requisitos, se puede dar paso a la investigación. Nuevamente, la pregunta debe estar correctamente estructurada, para luego poder evaluarla según estos criterios.<sup>10</sup>

**TABLA 2. CRITERIOS FINER PARA EVALUAR LAS PROPIEDADES DE UNA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN<sup>6</sup>**

COMPONENTE	ESTRATEGIAS PARA EVALUAR
¿Es factible la investigación?	Realizar un estudio piloto, modificar criterios de inclusión, conseguir colaboradores y opiniones de expertos, utilizar diseños menos costosos, buscar resultados comunes
¿Es interesante?	Analizar si la investigación interesa al investigador, a los colaboradores, a los financiadores
¿Es novedosa?	Conocer la literatura, obtener la guía de un experto en investigación o un mentor
¿Es una investigación ética?	Estar familiarizado con la declaración de Helsinki, Buenas Prácticas Clínicas (GCP), etc., obtener aprobación de Comité de Ética
¿Es relevante para el conocimiento científico o futuras investigaciones?	Estar al día con la literatura, guiarse con un experto en investigación, conocer acerca del peso global de la enfermedad estudiada

Existen formas distintas de construir una pregunta de investigación. Una forma es utilizando las proposiciones: quién, cuándo, dónde, qué, cómo y por qué. Estos componentes deben estar correctamente definidos y reconocidos en la pregunta.<sup>5</sup> Por ejemplo: “¿Por qué una parte

de los pacientes con diabetes en la ciudad de Guayaquil no se adhieren al tratamiento con hipoglicemiantes orales en los primeros años del diagnóstico?”. Otro método es el propuesto por Bordage y Dawson,<sup>11</sup> que consta de ocho pasos y 28 preguntas, de los cuales el primer paso (y sus correspondientes nueve preguntas) se enfoca exclusivamente en la construcción de la pregunta de investigación. Por último, tenemos la estrategia PICOT, un método que es a la vez completo y simple de seguir.<sup>2</sup>

### LA ESTRATEGIA PICOT PARA CONSTRUIR PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Descrito por primera vez por Richardson y cols. en 1995,<sup>12</sup> el acrónimo PICO (al que luego se le agregó la letra T para establecerlo como PICOT), es ampliamente recomendado para la elaboración de la pregunta de investigación.<sup>6</sup> El uso rutinario de esta estrategia permite que la construcción contenga todos los componentes necesarios para establecer las características del estudio.<sup>8</sup> La estrategia PICOT ayuda a establecer el tipo de evidencia necesaria para resolverla, e incluso a mejorar la búsqueda de información de bases de datos como PubMed.<sup>1,8,13</sup> Los componentes básicos de la pregunta según la estrategia PICOT se muestran en la tabla 3.

**TABLA 3. COMPONENTES DEL ACRÓNIMO PICOT<sup>2,4-6,8,9</sup>**

P	Población o problema de interés	Puede ser una población o un solo paciente, o un problema de salud. En el caso de poblaciones, los participantes suelen compartir características generales.
I	Intervención	Es la condición que se va a estudiar. Puede ser un tratamiento administrado, una medida de prevención, un método diagnóstico, una enfermedad, un factor de riesgo.
C	Comparación	El grupo con el que se compara a la intervención, no presenta la condición estudiada. Ejemplos: pacientes que reciben tratamiento estándar o ningún tratamiento, un grupo de controles sanos, individuos no expuestos a un factor de riesgo.
O	Outcome (resultado)	Es el resultado que se espera obtener de la investigación, tanto en la Intervención como en su comparación.
T	Tiempo o tipo de estudio	Describe el marco de tiempo en el que se realiza la investigación, o el tiempo esperado para la aparición del resultado. Los diferentes tipos de estudio (transversal, cohorte, ensayo clínico, etc.) se ajustan al marco de tiempo necesario para encontrar el resultado. No siempre es requerido, pero es recomendable.

La mejor forma de aprender la forma de construir preguntas de investigación es con un ejemplo que muestre el proceso de formulación

desde el inicio. Supongamos que en un servicio hospitalario se observa una incidencia alta de embolismo cerebral en pacientes con fibrilación auricular a pesar del tratamiento con warfarina, y los médicos desean empezar a evaluar otro tratamiento, como el dabigatrán, para intentar obtener mejores resultados. La pregunta inicialmente surge como “¿Dabigatrán es mejor que warfarina en la fibrilación auricular?”. Falta detalle en esta pregunta inicial, pues no se ha definido adecuadamente todos los componentes en esta pregunta. Por lo tanto, el diseño del estudio y la búsqueda inicial de bibliografía pueden resultar poco eficiente. Si, por otro lado, se establece primero cada componente del PICOT para luego construir la pregunta, como se observa en la figura, obtendremos una pregunta completa y detallada que nos lleve a una metodología adecuada del estudio a realizar.

P: pacientes con fibrilación auricular  
 I: dabigatrán  
 C: warfarina  
 O: prevención de embolismo cerebral  
 T: primeros 5 años de tratamiento

*En pacientes con fibrilación auricular, ¿qué eficacia el dabigatrán, comparado con la warfarina, en la prevención de embolismo cerebral en los primeros 5 años de tratamiento?*

**Figura.** Ejemplo de la construcción adecuada de una pregunta de investigación utilizando el sistema PICOT. Peñaherrera, 2015.

El ejemplo mostrado plantea una pregunta sobre tratamiento, por lo cual el tipo de estudio o diseño recomendado será un ensayo clínico controlado. La eficiencia de la utilización de la estrategia PICOT para elaborar la pregunta que da inicio de los estudios experimentales se ha demostrado en reportes que correlacionan el número de parámetros respetados del PICOT, con la calidad del artículo publicado.<sup>14-16</sup> En el caso de los estudios observacionales, el componente “intervención” de la pregunta será el factor de riesgo o la enfermedad estudiada versus la “comparación” que será un grupo de individuos que no presenten esa característica.<sup>9,12</sup> El acrónimo PICOT es ideal para construir preguntas sobre terapéutica, mientras que para diagnóstico, causalidad o pronóstico, podría ser necesario modificar sus componentes.<sup>1</sup> Es común que ciertos estudios transversales que investigan prevalencia o métodos diagnósticos, no reporten un parámetro de comparación, pero es recomendable hacerlo para mejorar la calidad del manuscrito.

**CONCLUSIONES**

Como se ha expresado, es vital la elaboración de una pregunta de investigación adecuadamente construida, como primer paso para el inicio de todo tipo de estudio. Una investigación no puede desarrollarse si no tenemos claro qué duda queremos responder. Así mismo, la pregunta nos orientará hacia el tipo de estudio que debemos realizar, el tipo de estudio o diseño y marco de tiempo en el que se lo realizará. La estrategia PICOT es una forma eficaz y sencilla de elaborar una buena pregunta de investigación e iniciar un proyecto debidamente fundamentado en una interrogante clara.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a Knowledge Representation for Clinical Questions. *AMIA Annu Symp Proc.* 2006;2006:359-63.
- Riva JJ, Malik KMP, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Can Chiropr Assoc.* 2012 Sep;56(3):167-71.
- Day RA. *Como Escribir Y Publicar Trabajos Científicos.* 3rd ed. Washington D.C.: Pan American Health Org; 2005. 271 p.
- Martín Rodero H, Galindo Villardón MP. *Medicina Basada en la Evidencia y meta-análisis: una aproximación conceptual, histórica y metodológica* [Internet] [Máster en Análisis Avanzado de Datos Multivariantes]. [Salamanca]: Universidad de Salamanca; 2011 [cited 2015 Jul 8]. Available from: <http://gredos.usal.es/jspui/handle/10366/123467>
- Martínez-González A, Sánchez-Mendiola M. La pregunta de investigación en educación médica. *Investig En Educ Médica.* 2015 Jan;4(13):42-9.
- Thabane L, Thomas T, Ye C, Paul J. Posing the research question: not so simple. *Can J Anaesth J Can Anesth.* 2009 Jan;56(1):71-9.
- Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. Evidence based clinical practice. Part 1: well structured clinical questions. *Rev Assoc Médica Bras.* 2003 Jan;49(4):445-9.
- Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2007 Jun;15(3):508-11.
- Echevarria IM, Walker S. To make your case, start with a PICOT question. *Nursing (Lond).* 2014 Feb;44(2):18-9.
- Fernández SP. Elementos básicos en el diseño de un estudio. *Cad Aten Primaria.* 1996;3(2):83-5.
- Bordage G, Dawson B. Experimental study design and grant writing in eight steps and 28 questions. *Med Educ.* 2003 Apr;37(4):376-85.
- Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club.* 1995 Dec;123(3):A12-3.
- Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2007 Jun 15;7:16.
- Rios LP, Ye C, Thabane L. Association between framing of the research question using the PICOT format and reporting quality of randomized controlled trials. *BMC Med Res Methodol.* 2010 Feb 5;10(1):11.
- Borg Debono V, Zhang S, Ye C, Paul J, Arya A, Hurlburt L, et al. A look at the potential association between PICOT framing of a research question and the quality of reporting of analgesia RCTs. *BMC Anesthesiol.* 2013;13(1):44.
- Cruz Pareja E, García Santibáñez R, Soria Viteri J. Jerarquía de los diseños epidemiológicos. Revisión de las publicaciones de los 17 años de la. *Rev Ecuat Neurol.* 2009;18(1-2):111-6.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos al equipo de trabajo que hace posible que la revista Medicina se publique regularmente, manteniendo los estándares de calidad que son requeridos para la revisión científica.

Al asesor y encargado del soporte técnico en informática, Ing. Roberto García Sánchez, por colaborar con los autores y solucionar los problemas de la plataforma web.

A los miembros del comité de arbitraje, tanto nacional como extranjero, por su asesoramiento en el proceso editorial.

Al equipo de revisores que valoran la estructura de los artículos, doctores y médicos: Carlos Peñaherrera Oviedo, Carolina Duarte Martínez, Daniel Moreno Zambrano, Diego Vásquez Cedeño, María del Alma Cordovez Navas, Eduardo Molina Varas, Esteban Tamariz Amador, Jorge Luis de Vera Gutiérrez, Olivier Moscoso Miranda, Xavier Andrade González, Rocío Santibáñez García, Raúl Villacreses García, Eduardo Viteri Solórzano y Odont. Jenny Chávez Regato.

A quienes colaboran traduciendo los resúmenes al inglés y portugués, Lic. Sara Rivadeneira Enríquez y Biol. Juan Pablo Aguilar Cabezas, respectivamente.

Al Señor Carlos Ceballos, por su colaboración en la verificación del cumplimiento de las normas de autor.

A los editores que realizan la revisión final de todos los artículos publicados: doctores Xavier Landívar Varas y Jaime Soria Viteri, entre otros.

A la Lic. Janet Lara Mora, por sus aportes en la revisión ortográfica y gramatical.

A la Sra. Ingrid Cedeño Villena por colaborar en el diseño, diagramación y maquetación de los trabajos publicados.

A la Sra. Ashley Cumbe Cedeño y Johnny Zambrano Escudero en la coordinación de la distribución de la revista.

Cabe destacar que todos los artículos cumplen con el proceso editorial.

El Director.

## **FE DE ERRATAS**

### **REVISTA MEDICINA, AÑO XX VOL.18Nº4 (2014)**

Corresponde realizar la siguiente rectificación al artículo “NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS. REPORTE DE CASO” donde uno de los autores es el médico Cosme Parrales Orellana y no la Dra. Susana Parrales Chiquito, expresamos nuestras disculpas al autor y a nuestros distinguidos lectores.

Página 266.

### **REVISTA MEDICINA, AÑO XX VOL.18Nº3 (2014)**

Corresponde realizar la siguiente rectificación al artículo “SÍFILIS EN BOGOTÁ DE 1907 a 2013” donde los Dres. Pilar Muñoz y Carlos Jaramillo Tobón, son autores del mismo. Filiación de autores: Laboratorio de Salud Pública, Sección Vigilancia de enfermedades Infecciosas, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, Colombia. Expresamos nuestras disculpas al autor y a nuestros distinguidos lectores.

Página 200.

# NORMAS PARA AUTORES

---

La Revista Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil (revista.medicina@cu.ucsg.edu.ec) publica trabajos originales, de investigación científica, reportes de casos, artículos de revisión, artículos especiales, editoriales y otros trabajos relacionados con la salud pública y la administración sanitaria. Tiene como misión ser un órgano de difusión científica de predominio nacional, fomentar la investigación relacionada a la salud (médica, odontológica, nutricional, psicológica, enfermería, etc.) y elevar el nivel de las publicaciones en el Ecuador.

El autor debe enviar sus trabajos a la revista Medicina ingresando a la dirección [www.rmedicina.ucsg.edu.ec](http://www.rmedicina.ucsg.edu.ec). Todos los trabajos recibidos pasarán por un programa que verificará la originalidad (The URKUND system®) y se someterán a evaluación por el Comité Editorial y por revisores internos y externos. Se aceptan únicamente trabajos que no han sido publicados previamente, en caso de que algún otro medio desee reproducir un artículo publicado en esta revista deberá solicitar el consentimiento escrito del comité editorial.

El autor cede los derechos de explotación de los trabajos publicados a la revista Medicina; que se reserva el derecho de editar los artículos aceptados, cuya versión final se enviará al autor correspondiente para la aprobación final, quienes dispondrán de 48 horas para revisarlo. El autor no pierde los derechos morales de propiedad intelectual y es el responsable del contenido del mismo. Los editores no son responsables de las opiniones expresadas por los contribuyentes en sus trabajos a la revista Medicina.

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su versión de julio de 2012, disponible en español: [http://rmedicina.ucsg.edu.ec/Requisitos\\_de\\_Uniformidad.pdf](http://rmedicina.ucsg.edu.ec/Requisitos_de_Uniformidad.pdf), y ajustarse a las instrucciones que constan en este documento.

Todos los artículos que se envíen a la revista Medicina deben ir acompañados de **una carta declaratoria de responsabilidad de autoría, con datos y firmas digitalizadas de todos los autores en el que consta que se trata de un trabajo original (no estar publicado) y manifiesta los posibles conflictos de intereses** de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de intereses pueden ser de diversa índole:

- **Laborales** (persona editora o revisora que trabaja en el mismo centro donde se ha

realizado el estudio), de investigación (tener un proyecto similar a punto de ser finalizado, una colaboración cercana o un antagonismo con alguno/a de los/las autores/as).

- **Económicos** (acciones o derechos sobre acciones en compañías, financiación de estudios por entidades comerciales, recepción de pagos por consultoría, ponencias o pertenencia a consejos de dirección).
- **Morales** (reparos religiosos con el aborto, la sexualidad y el fin de la vida).

**Responsabilidades éticas:** la revista Medicina, observará fielmente, los principios universales que rigen el comportamiento ético del equipo de salud que incursione en el ámbito de la investigación en ciencias de la salud y velará que se respete su cumplimiento, tanto en el desarrollo de la investigación como de la escritura científica que deriva esta actividad; por tanto los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y especialmente autonomía y dignidad humana, serán los pilares que sustenten la moral filosófica.

**Autoría:** la autoría supone básicamente una contribución intelectual significativa en el artículo. Para todos los artículos, el autor para la correspondencia debe especificar las contribuciones de cada uno de los firmantes. La revista Medicina vigilará especialmente que se cumplan los criterios de autoría en los manuscritos con más de seis autores. En un manuscrito con más de seis autores es más difícil que se cumplan los criterios de autoría propuestos por el International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/#author>) que en uno con menos autores/as.

## Proceso Editorial

El equipo editorial de la revista Medicina, con la asistencia del comité científico y de los revisores, realizará una evaluación preliminar de los trabajos recibidos. Los manuscritos que superen esta selección inicial son asignados a un editor asociado que realiza una evaluación más detallada previo a enviarlo a los evaluadores externos.

En caso de solicitar una revisión del manuscrito, los autores deben remitir, en el plazo que el Comité Editorial establezca, la nueva versión del manuscrito con los cambios que se hayan realizado, destacados en negrita, resaltado, control de cambios o con un color de fuente distinto al utilizado para el resto del documento. Además, deberán enviar en carta y en digital la respuesta a cada uno de los comentarios recibidos por parte de la editor asociado y los evaluadores externos.

Estos documentos deberán ser enviados en formato digital, a través de la página web de la revista (<http://rmedicina.ucsg.edu.ec>). Los autores deberán ser cuidadosos en su revisión. El envío del artículo revisado y modificado no significa su aceptación, y además puede enviarse de nuevo a revisión externa. La decisión final sobre la aceptación o no de un manuscrito es resultado de un proceso de evaluación en el que contribuyen el equipo editorial, los editores asociados, los revisores, así como la calidad y la capacidad de respuesta de los autores a las sugerencias recibidas tanto por el Comité Editorial como por parte de los revisores externos.

El proceso de revisión que se sigue en la revista Medicina es doble ciego. Los autores no conocen la identidad de los evaluadores externos quienes a su vez no conocen la identidad de los autores. No obstante, el Comité Editorial no pone ninguna objeción a aquellos evaluadores que quieran firmar sus comentarios. En estos casos, la evaluación del manuscrito será enviada a los autores junto con la identidad de quien haya evaluado el trabajo.

Tras la aceptación definitiva del manuscrito, la revista Medicina, se reserva el derecho a realizar cambios editoriales de estilo o introducir modificaciones para facilitar su claridad o comprensión, incluyendo la modificación del título y del resumen, sin que de ello se deriven cambios en su contenido intelectual.

Una vez realizado el proceso técnico, los autores recibirán las pruebas de impresión del manuscrito editado, que deberán revisar y aprobar en un plazo de 48 horas. En esta fase de la edición, las correcciones introducidas en el trabajo deben ser mínimas; solamente se admitirán modificaciones en relación con la sintaxis y la comprensión semántica del texto. El Comité Editorial se reserva el derecho de admitir o no las correcciones efectuadas por los autores en la prueba de impresión. Si los autores desean realizar algún cambio importante (por ejemplo, en los resultados, en el texto, en el orden de los autores), deberán mandar un escrito a la revista, justificando el pedido; el mismo deberá ser firmado por todos los autores del trabajo. El Comité Editorial valorará la posibilidad de incluir estos cambios.

Los manuscritos que sean aceptados para su publicación, quedarán en poder permanente de la revista Medicina, y no podrán ser reproducidos total ni parcialmente sin su permiso. Los juicios y las opiniones expresadas en los artículos y las comunicaciones que aparecen en la revista son de exclusiva responsabilidad de las personas que los firman. El Comité Editorial de la revista Medicina, declina cualquier responsabilidad sobre los contenidos de los trabajos publicados. Además prohíbe cualquier publicidad de productos de cualquier índole, o críticas a cualquier centro u organización.

## Elaboración de manuscritos

### Normas generales

1. El Consejo Editorial de la Revista se reserva el derecho de efectuar correcciones de forma con el propósito de asegurar una presentación uniforme.
2. Todo el texto, referencias, leyendas de figuras y tablas deben ir con doble espacio en documento electrónico (preferiblemente Microsoft Word). El texto debe ser con letra Arial Narrow.
3. Las figuras pueden estar al final del texto o como documentos separados. Máximo se recomienda usar en total 6 tablas o figuras.
4. Las figuras deben estar correctamente centradas, de alta calidad (al menos 5 megapíxeles) y sin que pueda reconocerse al paciente, en caso de que se lo pueda identificar hay que anexar el permiso firmado por parte del paciente para publicar la foto.
5. Se deben numerar todas las páginas del manuscrito en la parte inferior central de cada hoja, en forma consecutiva, empezando por la portada.
6. Se deberá enviar la versión digital del manuscrito en formato Microsoft Word por medio de la página web de la revista (<http://rmedicina.ucsg.edu.ec>). La versión digital no debe tener el nombre de los autores en ella.

### Tipos de artículos

#### Trabajos originales

Debe contar con un máximo de 2700 palabras, 6 tablas o figuras, entre 15 y 35 referencias bibliográficas, y máximo seis autores.

**Título:** no debe contener siglas, debe tener hasta 160 caracteres y en lo posible especificar el tipo, lugar y fecha del estudio.

**Resumen:** debe ser estructurado, presentado con el mismo contenido en idioma inglés y español, y no debe tener más 275 palabras con los siguientes encabezamientos e informaciones: Introducción, Propósito y/u Objetivos: debe expresar claramente el objetivo principal del estudio y la hipótesis planteada. Materiales y métodos: expondrá todos los aspectos esenciales de la metodología y materiales usados para la investigación. Resultados: describir los principales resultados y señalar el nivel exacto de significación estadística. Destacar aquellos resultados alcanzados que sean novedosos. Discusión: explicando los resultados y su relevancia terminando con las conclusiones primarias y sus implicaciones y sugerir qué investigaciones futuras deberán realizarse, si lo considera pertinente.

**Palabras clave:** deberán establecerse mínimo tres y máximo cinco, de acuerdo a los descriptores DeCS/ Mesh, para lo que los autores deberán remitirse a la siguiente dirección electrónica: <http://regional.bvsalud.org/php/decsws.php>.

**Introducción:** debe contener, un máximo de tres párrafos, el primero con información sobre el contexto, los antecedentes del estudio o información ya conocida sobre el tema. El segundo

párrafo debe enunciar la naturaleza del problema y su importancia o lo que se desconoce del tema; y, el último, debe especificar el propósito, objetivo o hipótesis de la investigación que se pone a prueba en el estudio u observación.

Se incluirán las referencias bibliográficas estrictamente pertinentes. Todos los comentarios o ideas expuestas en la introducción deben tener su referencia bibliográfica. Excluir datos o conclusiones del trabajo que se presenta.

**Materiales y métodos:** identificar los métodos y procedimientos con suficiente detalle para permitir a otras personas reproducir la investigación. Especificar el lugar y la fecha en que se realizó el estudio; incluir el diseño, condición a estudiar, definición de la población (describir de manera detallada la selección de los sujetos, objeto de observación, criterios de selección y exclusión), técnica de muestreo, tamaño de la muestra. En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados, las técnicas de enmascaramiento utilizadas, las variables y los procedimientos estadísticos empleados. Operacionalización de las variables, es decir definir como se midieron y justificar su relevancia. Las mediciones deben usar medidas convencionales, de preferencia las del Sistema Internacional.

Describir los métodos estadísticos con suficiente detalle para permitir que los resultados que se presentan puedan ser comprobados. Según el caso, cuantificar los hallazgos y presentarlos con los indicadores de medida de error o de incertidumbre adecuados (como los intervalos de confianza), presentar valores de pruebas de comprobación de hipótesis estadísticas (como valores  $p$ ). El valor  $p$  usualmente debe ser a dos colas, si es mayor de 0,01 debe reportarse con dos decimales, aquellos entre 0,01 y 0,001 con tres decimales y los menores a 0,001 se reportan como  $p < 0,001$ . Definir los términos estadísticos, abreviaturas y la mayoría de símbolos. Especificar el software utilizado.

Se termina esta sección comentando si el estudio cumplió las normas éticas, siguió las recomendaciones de la declaración de Helsinki, si se utilizó el consentimiento informado y si fue aprobado por un comité de ética de investigación en seres humanos.

Para el consentimiento informado los/las autores/as deben mencionar en la sección de Métodos que los procedimientos utilizados y las pruebas o exploraciones realizadas en las personas participantes en el estudio se han realizado tras obtener el correspondiente consentimiento informado. En caso de que el tipo de estudio no requiera ese consentimiento, los autores deben justificarlo razonadamente.

NOTA: Los materiales complementarios (hoja de recolección de datos, encuestas, etc.) y los detalles técnicos pueden adjuntarse como anexo.

**Resultados:** presentar los resultados siguiendo una secuencia lógica en el texto, resumir o resaltar

las observaciones más importantes; de ser el caso hacer referencia de las tablas y figuras con su numeración. En los resultados numéricos no sólo deben presentarse los derivados (por ejemplo, porcentajes), sino también los valores absolutos a partir de los cuales se calcularon, y especificar los métodos estadísticos utilizados para analizarlos. Limitar el número de tablas y figuras máximo a seis para ilustrar el tema del artículo. Usar gráficos como alternativa a las tablas con muchas entradas, no duplicar datos en los gráficos y tablas. Evitar el uso no técnico de términos estadísticos.

**Discusión:** resumir brevemente los principales resultados, a continuación, explorar los posibles mecanismos o explicaciones de dichos hallazgos, comparar y contrastar los resultados con los de otros estudios relevantes, exponer las limitaciones del estudio, y exponer las implicaciones de los resultados para futuras investigaciones y para la práctica clínica. Destacar los aspectos más novedosos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se deducen, las cuales deben estar debidamente respaldadas por los datos, contextualizándolos en el conjunto de las evidencias más accesibles. No presentar afirmaciones sobre aspectos de la investigación que no se hayan llevado a término. Es posible establecer nuevas hipótesis cuando tengan base, calificándolas claramente como tales. Todos los comentarios o ideas expuestas en la discusión deben tener su referencia bibliográfica.

**Recomendaciones y conclusiones:** relacionar las conclusiones (escritas en máximo un párrafo) con los objetivos del estudio, evitando hacer afirmaciones rotundas que no estén debidamente respaldadas por los datos.

**Referencias bibliográficas:** enumerar entre 15 y 35 referencias bibliográficas de los artículos relevantes que han sido utilizados en el documento. La numeración debe hacerse de forma consecutiva, siguiendo el orden en que se mencionan las reseñas por primera vez en el texto. Citar las referencias de acuerdo a los "Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas (ICMJE)" establecidos, los autores deben remitirse a las instrucciones que se encuentran en la siguiente dirección electrónica: <http://alturl.com/c6nhq>. Identificar las referencias del texto, las tablas y las leyendas con números arábigos entre paréntesis. Las referencias que sólo se citan en tablas o en leyendas de figuras deben numerarse en función de la secuencia establecida por la primera identificación del texto de una tabla o figura concreta. Los títulos de las revistas deben abreviarse conforme se hace en la lista de Revistas Indexadas para MEDLINE, expuesta en la siguiente dirección: <http://1.usa.gov/ikcSxf>. Los autores son responsables de comprobar que ninguna de las referencias corresponda a artículos retractados.

Para las referencias bibliográficas se utilizan las normas de Vancouver. Enumere a todos los autores

si son menos de seis autores, cuando son siete o más enliste los primeros tres seguido por “et al” o “y col”. Se coloca algunos ejemplos:

1. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230-8.
2. Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's headache and other head pain*. 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2001:57-72.
3. Kuczmariski RJ, Ogden CL, Grammer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics. No. 314. Hyattsville, Md.: National Center for Health Statistics, 2000. (DHHS publication no. (PHS) 2000-1250 0-0431.)
4. U.S. positions on selected issues at the third negotiating session of the Framework Convention on Tobacco Control. Washington, D.C.: Committee on Government Reform, 2002. (Accessed March 4, 2002, at [http://www.house.gov/reform/min/inves\\_tobacco/index\\_accord.htm](http://www.house.gov/reform/min/inves_tobacco/index_accord.htm)).

**Tablas:** numerar las tablas consecutivamente siguiendo el orden de la primera vez que son citadas en el texto y asignarles un título concreto. Cada columna debe ir encabezada por un título breve o abreviado. Las explicaciones del contenido se incluyen en notas al pie de la tabla, no en el título. En caso de ser necesario, usar los siguientes símbolos en este orden: \* † ‡ § || ¶ \*\* †† ‡‡. §§, ||||, ¶¶. Explicar, en dichas notas, las abreviaturas no habituales. En el texto cada tabla debe tener su correspondiente cita. Las tablas adicionales que contengan datos de apoyo demasiado extensos pueden ser publicadas en un apéndice o ponerse a disposición de los lectores a través de los autores.

**Figuras:** las figuras deben ser de alta calidad, claras y explicativas. Las letras, números y símbolos de las figuras deben ser fáciles de interpretar, totalmente uniformes y de tamaño suficiente para que al incorporarlos al documento para su publicación, sigan siendo legibles. Deben numerarse consecutivamente según el orden de su aparición en el texto. Las fotografías de personas potencialmente identificables deben ir acompañadas de la correspondiente autorización escrita para usarlas. Para radiografías, escáneres y otras imágenes de técnicas diagnósticas, así como para fotografías de imágenes de muestras patológicas o microfotografías, deben ser nítidas, en blanco y negro o en color y en formato digital. Se debe incluir: número, título, descripción de la figura, explicación de los símbolos, flechas, números o letras que se utilicen para identificar partes de las ilustraciones. Las figuras deben estar correctamente centradas, de alta calidad (al menos 5 megapíxeles).

### Reportes o series de casos clínicos

Debe contar con un máximo de 2000 palabras, 6 tablas o figuras, entre 15 y 25 referencias bibliográficas, y máximo 4 autores.

#### Se aceptan los reportes de casos que cumplan las siguientes condiciones:

- Condición o enfermedad nueva.
- Condición rara, infrecuente y poco comunicada; o una enfermedad previamente erradicada que reemerge.
- Presentación inusual o atípica de una enfermedad común.
- Asociación inesperada entre síntomas o signos infrecuentes.
- Impacto de una enfermedad en la evolución de otra.
- Evolución inusual o evento inesperado en el curso de una observación.
- Impacto del tratamiento de una condición en otra.
- Complicaciones inesperadas de procedimientos o tratamientos (efectos colaterales no descritos).
- Describir una rara o nueva reacción adversa a droga. Describen una complicación de algún tratamiento o fármaco.
- Describir el efecto de una droga en el embarazo o lactancia.
- Tratamiento o procedimientos diagnósticos nuevos y únicos. Dan ejemplo de un enfoque práctico y novedoso para el diagnóstico o el manejo de una enfermedad.
- Reporte de nuevos errores médicos o errores en la medicación de un paciente.
- Reporte de malfuncionamiento de un dispositivo médico que produce daño en el paciente.
- Variación posicional o cuantitativa de estructuras anatómicas.
- Muestran alguna aplicación clínica importante.
- Ayudan a aclarar la fisiopatología de la enfermedad.
- Relacionan la fisiopatología con la presencia de signos y síntomas no descritos.
- Muestran una relación no descrita previamente entre dos enfermedades.
- Representan aspectos psicosociales esenciales en el enfoque, manejo, o prevención del problema o enfermedad.
- Evalúan los costos de un mal enfoque diagnóstico o terapéutico.
- Ilustran síndromes que no se han reconocido o son de baja prevalencia pero de gran importancia.

**Título:** no debe contener siglas, debe tener hasta 160 caracteres y en lo posible especificar que es un reporte de caso, lugar y fecha del estudio.

**Resumen:** debe tener una extensión entre 100 y 200 palabras, que incluya de forma narrativa la introducción, objetivo, presentación del caso con los datos más importantes que generen interés en el mismo, discusión y conclusión.

**Introducción:** debe tener entre dos o tres párrafos, con información concisa sobre el tema a tratar, objetivo o propósito de la investigación, antecedentes, justificación del valor o relevancia del caso explicando por qué este es novedoso o amerita su difusión. En una o dos frases describir el caso clínico generando interés para su lectura. No se recomienda escribir un resumen de los artículos publicados sobre el tema ni descripción extensa de la enfermedad en esta sección. Todos los comentarios o ideas expuestas en la introducción deben tener su referencia bibliográfica.

**Reporte del Caso:** realizar una síntesis del caso en forma narrativa cuidando que los acontecimientos guarden un orden cronológico y relación causal. Citar datos demográficos (edad, sexo, peso, talla y otros, si son pertinentes como raza, ocupación, etc.) y el centro y fecha donde se estudió el caso. Evitar la identificación del paciente. Describir el motivo de consulta, enfermedad actual, historia familiar y social pertinentes, antecedentes patológicos, lista de medicaciones (dosificación, forma farmacéutica y fechas de administración) antes de la admisión y durante la evolución del caso (que incluya las hierbas, vacunas, inyecciones de depósito, con y sin medicación) y el estado del paciente al recibirlas. Examen físico, valores de laboratorio con valores de referencia, que apoyan el caso.

Procedimientos de diagnóstico que sean pertinentes. Incluir fotografías del paciente con el permiso correspondiente, histopatología, estudios de imágenes u otras que guarden relación con el caso. Omitir detalles innecesarios. Finalmente explicar el desenlace del caso, tiempo de hospitalización y condiciones en que se encontraba el paciente cuando se le dio de alta; de ser posible agregar tiempo máximo de seguimiento y evolución o manejo posterior al alta.

**Discusión:** explicar la importancia del caso y utilidad que tiene para los lectores. Realizar una breve síntesis de la literatura publicada previamente y revisada con la que se puedan establecer comparaciones y contrastar los matices del caso. Explicar o justificar las similitudes y diferencias. Reforzar la importancia del caso ya señalada. Justificar la singularidad del caso. Todos los comentarios o ideas expuestas en la discusión deben tener su referencia bibliográfica.

**Recomendaciones y conclusiones:** deben ser breves (máximo un párrafo), justificadas y basadas en la información presentada previamente. Describir cómo el conocimiento adquirido mediante el caso clínico se puede aplicar a futuras intervenciones.

**Referencias bibliográficas:** se aplican las normas establecidas previamente en este texto.

#### Otros tipos de diseño

**Artículos de revisión:** usualmente son solicitados por el editor, pero también se consideran las revisiones inéditas recibidas. Son escritas para el médico general, no para el especialista. Debe contar con un máximo de 3000 palabras, 6 tablas o figuras, entre 25 y 40 referencias bibliográficas y máximo tres autores.

**Metaanálisis:** son de alto interés para la revista y se consideran todos los recibidos. Debe contar con un máximo de 3000 palabras, no hay límite en tablas o figuras ni en referencias bibliográficas. Máximo seis autores.

**Guías o protocolos de atención médica:** son de alto interés para la revista y se consideran todos los recibidos. Deben ser guías o protocolos originales aceptados o reconocidos por un hospital o sociedad médica en el Ecuador. Debe contar con un máximo de 3000 palabras, no hay límite en tablas o figuras ni en referencias bibliográficas. Máximo seis autores.

**Editoriales:** usualmente son solicitados por el editor, pero ocasionalmente se consideran los editoriales inéditos recibidos. Debe contar con un máximo de 750 palabras, sin tablas ni figuras y pueden llevar máximo de 10 referencias bibliográficas. Máximo un autor.

**Artículos especiales:** son aquellos que no incluidos en las clasificaciones previamente utilizadas. Usualmente son solicitados por el editor, pero también se consideran los artículos inéditos recibidos. Debe contar con un máximo de 2700 palabras, 6 tablas o figuras, entre 15 y 35 referencias bibliográficas y máximo seis autores.

#### Fe de erratas y retractación

Esta sección publica correcciones tras haber detectado errores en los artículos ya publicados o retractarse cuando se haya advertido algún tipo de fraude en la preparación o en los resultados de una investigación publicada. La retractación del manuscrito será comunicada a los/las autores/as y a las autoridades o directivos/as de la institución a que pertenezcan.

#### Respuesta a los casos de fraude científico

La revista Medicina se manifiesta públicamente en contra del fraude en las publicaciones científicas y está dispuesta a actuar en su contra, para lo cual necesita de la colaboración de las y los autores y lectores. Dependiendo de la gravedad de cada caso, la revista Medicina actuará con una gradación de acciones que pueden ir desde la advertencia a las personas autoras, la denuncia a las personas responsables legales de la institución donde trabajan los/las autores/as investigados/as y finalmente hasta la retractación pública del artículo, dando a conocer toda la información relevante en una nota editorial. Para esta última acción se requerirá el apoyo de todo el comité editorial, mientras que las dos primeras acciones pueden ser tomadas por la dirección de la revista. La conducta del comité editorial ante una sospecha de fraude científico se basará en las normas de la Office of Research Integrity de Estados Unidos (Analysis of Institutional Policies for Responding to Allegations of Scientific Misconduct, disponible en:

[http://ori.hhs.gov/documents/institutional\\_policies.pdf](http://ori.hhs.gov/documents/institutional_policies.pdf), consultado el 11/07/2011).

Los hechos potencialmente fraudulentos pueden ser deliberados, o producidos por ignorancia o premeditación. Sólo se considerarán fraudes los casos en que se documente acción deliberada, mala fe e intención de engañar a las personas lectoras de la revista Medicina, incluyendo:

- a.- Falsificación de datos.
- b.- Plagio.
- c.- Autoría inapropiada.
- d.- Manipulación en el análisis de los datos.
- e.- Actuación inapropiada y sesgada como revisor/a o editor/a.
- f.- Violación de las regulaciones sobre investigación.

#### Plagio

El plagio es un fraude científico que supone el uso de ideas, publicadas o no, de otros/as sin atribución de autoría, cita bibliográfica, ni permiso, presentando el trabajo como nuevo y original, más que derivado de otra fuente. Con el plagio se intenta y se consigue (si no se detecta) confundir a las y los lectores, y que acepten a la persona plagiadora como autora. El autoplagio es la práctica de usar partes de trabajos ya publicados por el/la propio/a autor/a, sin especificarlo con una referencia bibliográfica. Si los editores/as de la revista Medicina detectan plagio o autoplagio, rechazarán el artículo en cuestión. Si se llegara a publicar, la dirección de la revista debe informar a las partes interesadas y publicar una retracción, facilitando todo lo posible la investigación judicial si la hubiera.

#### Publicación redundante o duplicada

Los/las autores/as deben informar en la carta de presentación acerca de envíos o publicaciones previas del mismo trabajo, en su totalidad o parcialmente, que puedan considerarse publicación redundante o duplicada. Es necesario citar e incluir la referencia bibliográfica de estas publicaciones previas en el nuevo manuscrito.

Junto al manuscrito debe incluirse también una copia de estas publicaciones previas. Los/las autores/as son responsables de obtener los permisos para reproducir parcialmente materiales (texto, tablas o figuras) de otros trabajos publicados. Estos permisos deben solicitarse tanto al/a la autor/a responsable como a la editorial de la publicación. No se considerará publicación redundante si el trabajo ha sido presentado previamente en un congreso.