

Avances Biomedicina

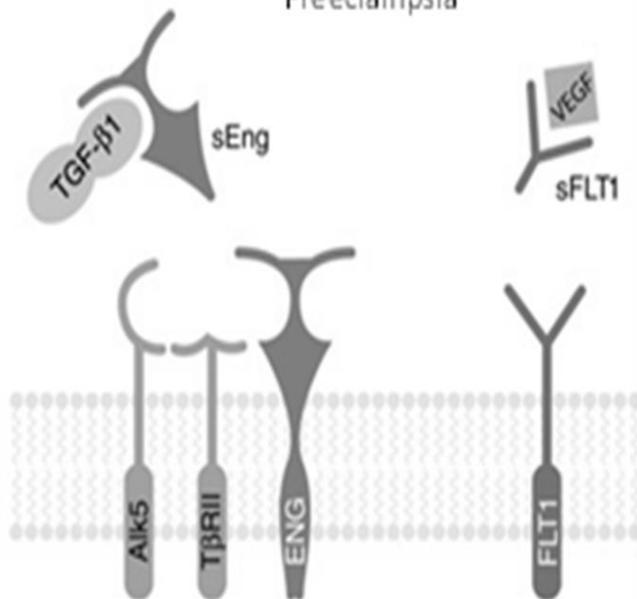
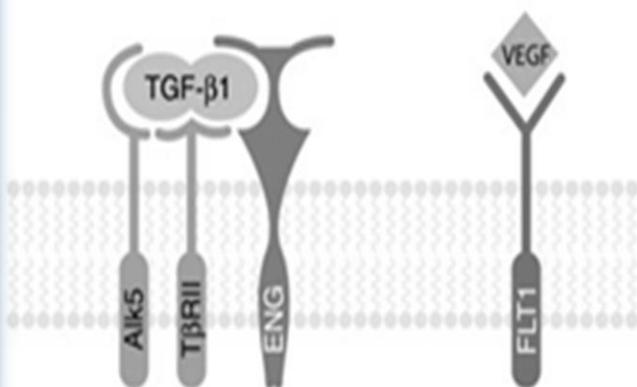


abril 2018 volumen 7 número 1

<http://revistas.saber.ula.ve/biomedicina>

Normal

Preeclampsia



Salud endotelial
Relajación



Disfunción endotelial
Alteración de la relajación



Depósito Legal: ppi201102ME3935

ISSN: 2477-9369



Sobre la Portada

La portada resalta papel de sFLT-1 y sEng durante la disfunción endotelial, antagonizando la señalización de VEGF y TGF-beta1 durante la preeclampsia, discutida en la revisión presentada por Reyna-Villasmil, en este número

Autoridades ULA

Dr. Mario Bonucci

Rector de la Universidad de los Andes

Dr. Patricia Rosenzweig Levy

Vicerrector Académico

Dr. Manuel Aranguren

Vicerrector Administrativo

Dr. José María Andérez

Secretaría

Dr. Gerardo Tovitto

Decano de la Facultad de Medicina

Dra. Siham Salmen Halabi

Directora del Instituto de Inmunología Clínica

Consejo Editorial

Director Editorial

Siham Salmen Halabi, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Editores Adjuntos

Lisbeth Berrueta Carrillo, Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Boston MA, USA

Guillermo Terán-Ángel, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Comité Editorial

Morella Bouchard, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Nubia H Silva, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Yelibeth Méndez, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Comisión de Arbitraje

Carmen Mazei de Dávila, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Darrell L Peterson, Virginia Commonwealth University,
Richmond, VA, USA

Diego F Dávila Spinetti †, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Jesús Alfonso Osuna, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

José H Donis, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Librado Ortiz-Ortiz, Hospital General del Centro Médico Nacional,
México DF, México

Comité de Redacción y Estilo

Astrid Cantor, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Juan Carlos Gabaldón, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Victoria Bellorín, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

Avances en Biomedicina es el órgano divulgativo oficial del Instituto de Inmunología Clínica – ULA. Esta publicación periódica busca la promoción, difusión y discusión del impacto de los trabajos realizados por los miembros de la comunidad científica regional, nacional e internacional. Pretende además fomentar la actividad científica de difusión de resultados en los investigadores noveles, tanto en el área de pregrado como de postgrado.

Es una revista científica online, con una periodicidad cuatrimestral y cuenta con las siguientes secciones: Revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones rápidas; y dos secciones destinadas a los investigadores noveles y a los pioneros en los diferentes campos de las ciencias de la medicina, biología y biotecnología. Esta revista cuenta con sistema de arbitraje, llevado a cabo por al menos dos revisores expertos en el área, seleccionados por el Consejo Editorial.

Avances en Biomedicina no se hace responsable del contenido, opiniones, aplicaciones o material que sea suministrado por los autores. Además, se asume que todas las publicaciones recibidas se rigen por las normas de honestidad científica y ética profesional, por lo que la revista no se hace responsable en el caso de que algún autor incurra en la infracción de las mismas.

Indizada en:

1. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
2. REVENCYT código: RV A040.
3. National Library of Medicine (NLM) Catalog.
4. ISI-WEB of Science de Thomson Reuters.
5. Emerging Sources Citation Index.
6. Directory of Open Access Journals (DOAJ).
7. Index Copernicus International.
8. Redalyc.
9. Latindex.
10. Inbiomed.
11. REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico).
12. DIALNET.
13. Directory of Research Journal Indexing (DRJI).
14. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología).
15. SHERPA/RoMEO.

VOLUMEN 7, N°1, ABRIL 2018

DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935

ISSN: 2477-9369

Red:

Correos electrónicos:

avanbiomed.idic@ula.ve, avanbiomed.idic@gmail.com

Acceso online:

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>

<http://www.revencyt.ula.ve>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>

<http://science.thomsonreuters.com>

<https://doaj.org>

<http://journals.indexcopernicus.com>

<http://www.redalyc.org>

<http://www.latindex.org>

<http://www.imbiomed.com.mx>

<https://www.redib.org>

<https://dialnet.unirioja.es>

<http://www.worldcat.org>

<http://sjournals.net>

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo>

Agradecimiento:

Financiada parcialmente por **CDCHT-ULA**.

Instituto de Inmunología Clínica:

Dirección: Edificio Louis Pasteur, al lado del Hospital Universitario de Los Andes.
Av. 16 de Septiembre, Sector Campo de Oro. Mérida 5101. Venezuela.

Copyright:

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

Tabla de contenido

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 1-6 **La Terminología Anatómica Internacional (TAI). Su importancia en la cirugía tiroidea**
The International Anatomical Terminology (IAT). Importance in thyroid surgery
Juan C Araujo-Cuauro.
- 7-16 **Estreptococos betahemolíticos en escolares sanos del municipio Francisco Linares Alcántara, estado Aragua, Venezuela.**
Betahemolytic streptococci in healthy schoolchildren from Francisco Linares Alcántara municipality, Aragua state, Venezuela
Vianellys Hernández-Aguilera, Carlos Rodríguez-Leo, Luis Pérez-Ybarra, Clara Nancy Gutiérrez.
- 17-22 **Heavy metals in soft tissue of blue crab (*Callinectes sapidus*) of Puerto Concha, Colon Municipality, Zulia State**
*Metales pesados en tejidos blandos de cangrejo azul (*Callinectes sapidus*) de Puerto Concha, municipio Colón, estado Zulia*
Luis V. Gutiérrez-Peña, David Picón, Iserlis A. Gutiérrez, Milton Prada, Pablo E. Carrero, Yelitza J. Delgado-Cayama, Ever O. Gutiérrez, Miguel Morón, Carlos E. González, Nelva D. Lara, José R. Vielma Guevara.

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 23-34 **Factores anti-angiogénicos y preeclampsia**
Anti-angiogenic factors and preeclampsia
Eduardo Reyna-Villasmil

CASOS CLÍNICOS

- 35-40 **Torsión anexial y uterina en mujer postmenopáusica con quiste ovárico gigante**
Adnexal and uterine torsion in a postmenopausal woman with a giant ovarian cyst
Jorge Cea García, M^a del Pilar Guadix Martín, Isabel Corrales Gutiérrez, Alfredo Polo Velasco, Nieves Gaitán Quintero, Belén García Monte, Inmaculada Rodríguez Jiménez
- 41-47 **Diagnóstico de tumor ovárico de células esteroideas, sin otra especificación, en una mujer postmenopáusica con hiperandrogenismo grave**
Diagnosis of an ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, in a post-menopausal woman with severe hyperandrogenism
Jorge Cea García, Inmaculada Rodríguez Jiménez, Francisco Márquez Maraver, Belén García Monte, Enrique Rodríguez Zarco
- 48-52 **Adamantinoma: Una patología infrecuente en la edad pediátrica**



- Adamantinoma: Rare pathology in pediatric age*
Oriana Castanedo-Rodríguez, Daniela Bravo-Araujo, Pierina Petrosino-Tepedino, Frances Stock-Leyton
- 53-57 **Ependimoma primario bulbomedular en adulto. A propósito de un caso.**
Primary bulbo-medullary ependymoma in an adult patient. Report of a case
Carla D. García-Garrido, Daniel A. Ramos-Rubio, Sambra F. Rivas-Cabello, Mitziguey E. Rincón-Velazco, Lorena M. Arditi-Zambrano, Jesús A. Puente-García
- 58-63 **Enterococcus sp. como agente causal de Síndrome de Mondor: Reporte de caso**
Enterococcus sp. as causal agent of Mondor's Syndrome: Case Report
Mikhael Chidiak, Diana Izurieta, Oscar Valero, Yorlenis Uzcategui, José Javier Salinas, David Ruíz
- 64-69 **Migraña hemipléjica familiar: diagnósticos diferenciales y revisión de la literatura. Reporte de caso**
Familial hemiplegic migraine: differential diagnosis and literature review.
Case report
Maria Alejandra Montufar 1, Augusto Colina
- 70-71 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 72-73 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 74-75 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**



La Terminología Anatómica Internacional (TAI). Su importancia en la cirugía tiroidea. (The International Anatomical Terminology (IAT). Importance in thyroid surgery)

Juan C Araujo-Cuauro ¹✉

¹ Catedra de Anatomía Humana. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Universidad del Zulia (LUZ). Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 20 de Agosto de 2017.
Aceptado: 29 de Octubre de 2017.
Publicado online: 17 de Abril de 2018

[ARTÍCULO ORIGINAL]
PII: S2477-9369(17)0701-O

Resumen (español)

El concepto, así como la percepción del lenguaje anatómico tradicional sobre la región del cuello debió cambiar para acompañar las nuevas tácticas quirúrgicas sobre todo las que tienen que ver con el área tiroidea. La anatomía quirúrgica es parte de esa ciencia básica que, a disimilitud de la anatomía sistémica, esta hace énfasis en las regiones corporales con una visión tridimensional de las disposiciones y en las conexiones entre los elementos y estructuras. El propósito es evaluar a través de una encuesta el conocimiento de los términos anatómicos en la exposición de la región del cuello en especial del área tiroidea por los especialistas y residente de posgrado de cirugía general fundamentada en el uso de la bibliografía actualizada por la Terminología Anatómica Internacional (TAI), en el período de enero 2017/mayo 2017. La encuesta arrojó como resultado, que la mayoría de los encuestados (80.0%), no conocen que existe un listado oficial para el estudio de la terminología anatómica del área tiroidea y desconocen la terminología anatómica internacional, empleando vocablos erróneos, equivocando las estructuras anatómicas empleando nomenclatura anatómica y bibliografía no actualizada. Los médicos especialistas como lo médico residentes de posgrado tienen dificultades al momento de aplicar los términos e identificar las diversas estructura y elementos anatómicos del área tiroidea según la terminología anatómica internacional actualizada.

Palabras clave (español)

Principios anatómicos, terminología anatómica, región tiroidea, cirugía.

Abstract (english)

The concept as well as the perception of the traditional anatomical language about the neck region should change to accompany the new surgical techniques, especially those that have to do with the thyroid area. The surgical anatomy is part of that basic science that dissimilarity of the systemic anatomy, this emphasis on the bodily regions with a three-dimensional vision of the provisions and in the and in the connections between the elements and structures. The aim of this work was to assess through a survey the knowledge of the anatomical terms in the exposure of the neck region in particular the thyroid in the specialist area and resident of postgraduate general surgery based on the use of the updated literature by the International Anatomical Terminology (IAT), in the period from January 2017/may2017. The survey revealed that as a result, the majority of respondents (80.0%), do not know that there is an official list for the study of the anatomical terminology of the thyroid area and are unaware of the international anatomical terminology, using words wrong, wrong anatomical structures using anatomical nomenclature and out-of-date bibliography. Physicians as graduate medical residents have difficulties at the time of apply the terms and identify the various anatomical structure and elements of the

thyroid area according to the updated international anatomical terminology.

Keywords (english)

Principles of anatomy, anatomical Terminology, thyroid surgery.

Introducción

La anatomía como ciencia básica, en el aprendizaje del lenguaje anatómico es de gran trascendencia en el área quirúrgica debido a que los cirujanos bajo esa percepción del uso de un lenguaje anatómico tradicional sobre la región del cuello, se han visto en la imperiosa necesidad de cambiar dicho lenguaje a la par de la nueva nomenclatura anatómica internacional y por ende así de las nuevas tácticas quirúrgicas sobre todo las que tienen que ver con el área tiroidea.

La anatomía quirúrgica es parte de esa ciencia básica que, a disimilitud de la anatomía sistémica, esta hace énfasis en las regiones corporales con una visión tridimensional de sus disposiciones y en las relaciones entre estructuras (1).

La anatomía y la patología de la región del cuello son, por un lado, evidentemente complejas y por el otro lado, no es menos cierto que en excesivas ocasiones son los propios cirujanos quienes la vuelven difícil o complicadas producto del propio quehacer de este al no estar actualizado en el conocimiento anatómico.

La cirugía de la región del cuello es una especialidad de la cirugía general que se ocupa del manejo terapéutico sobre todo del quirúrgico de las patologías benignas y/o malignas localizadas en esta región o zona anatómica (2).

La anatomía de la región del cuello es única, es así que ninguna otra parte del cuerpo humano existen tantas estructuras vitales todas reunidas, ni tantos sistemas interrelacionados.

Es por esto que es la zona anatómica con mayor densidad de elementos anatómicos; venas yugulares, plexos, nervios, arterias carótidas, vertebras, la laringe y la parte superior de la tráquea, la parte inferior de la faringe y la superior del esófago, así como la glándula tiroidea, paratiroideas y submandibular. Se considera a esta región como el istmo entre la base del cráneo y la parte superior de tórax (1-3).

Debió haber sido por ello, que desde épocas muy antiguas se consideraban a las heridas cortantes del cuello por armas blancas, como la forma más eficaz para sacar rápidamente al enemigo del combate, así

como las incursiones quirúrgicas en dicha región, bien sea para la extirpación de tumores, donde se hacía un gran hincapié sobre todo en las recomendaciones en gran cuidado que se tenía que tener con los elementos vasculonerviosos, esto data desde los años 1500 a.C, el cual se encuentra registrado en el Papiro de Ebers en Egipto, en la antigua India, por el cirujano Susruta Samhita (1000 años a.C y en el medio oriente en Arabia aparece Albucahis (1100 años a.C) (3).

Es por lo antes expuesto que la cirugía del cuello se ha estimado de elevada complejidad y dificultad es producto de esto es que se requiere de un complejo y profundo conocimiento de la anatomía con una terminología anatómica con términos actualizados. Para el estudio de la anatomía de dicha región, se hace imprescindible y necesario el empleo de términos especiales que permitan el reconocimiento y la descripción de todas aquellas estructuras o componentes anatómicos que constituyen un área particular de la cirugía de cuello como lo es la glándula tiroidea.

Esto se debe a que todavía muchos cirujanos y residentes de posgrado en cirugía general, siguen empleando términos ambiguos que hacen arduo y confuso el entendimiento de la anatomía del cuello y del compartimiento tiroideo que fueron aprendidos en las de diferentes escuelas de medicina, basada en una obsoleta terminología que utilizaban sus profesores, sin un cuestionamiento sensato, o por desactualización, o por ignorancia o desconocimiento de la nomenclatura de la Terminología Anatómica Internacional (TAI) (4-6).

Esta terminología anatómica fue diseñada bajo una estructuración del método analítico y del razonamiento adecuado con la finalidad de constituir un lenguaje lo más objetivo posible y lejano de toda ambigüedad del área quirúrgica de la región del cuello (7-9).

Debido a que algunos términos científicos pueden caer en desuso debido a su escasa o nula descripción del elemento o estructura morfológica estudiada, como lo es la anatomía de la glándula tiroidea, se viene implementando en todos los casos una nomenclatura anatómica actualizada por la Federación Internacional de Asociaciones de Anatomistas (International Federation of Associations of Anatomists - IFAA), que busca como objetivo

transmitir con una mejor precisión y claridad en la denominación de las diversas estructuras del cuerpo en especial la descripción de la región del cuello y de la glándula tiroidea.

Las ideas y reflexiones expresadas se corresponden con simposios Ibero latinoamericano de terminología (SILAT), creados en el 2009 por la Asociación Panamericana Anatomía (APA) se estudian los términos médicos utilizados en el campo de las ciencias morfológicas: Anatomía, Histología y Embriología. El objetivo de SILAT es unificar en esta región las denominaciones de las estructuras morfológicas que a su vez son las bases de las ciencias médicas con el fin de lograr un lenguaje científico común y facilitar el aprendizaje y la comunicación entre profesionales.

Además, estudia, analiza, traduce, divulga y fomenta la terminología morfológica internacional de asociaciones de anatomista (IFAA). Como resultado de estas reuniones surgieron tres terminologías internacionales: La anatómica, la histológica y la embriológica reunidas en cada uno de los libros de la FCAT;1998; FICAT;2008; FICAT;2011; FITAT;2013.

Sin embargo, existen problemas con algunos términos imprecisos que se utilizan en la práctica quirúrgica profesional y también con las numerosas denominaciones que se atribuyen a una misma estructura en publicaciones medicas actuales, por lo que los términos inadecuados llegan a una visión alterada de la realidad morfológica y desorientan a estudiantes de pregrado, posgrado, cirujanos y profesores (7).

Es por lo antes expuesto es que indispensable y justificable que los cirujanos generales, las otras especialidades quirúrgicas que abordan el cuello, así como los médicos en formación quirúrgica empleen el uso de una terminología anatómica basada en la nómima o nomenclatura internacional ya que en las publicaciones internacionales así demanda su uso (10).

La anatomía quirúrgica en la cirugía tiroidea, se basa en los modernos conocimientos anatómicos de la región del cuello, es por ello que TAI promueve el uso de términos descriptivos, haciendo más semejante, uniforme y universal el lenguaje anatómico, teniendo presente que la anatomía a ser aplicada por los cirujanos generales, es de gran relevancia en el proceso formativo del profesional, es por ello que el conocimiento, así como el dominio de la terminología anatómica internacional cobra cada día más relevancia en el campo medico como en las ciencias afines (11-14).

El objetivo de esta investigación es aportar en una aproximación general los puntos más relevantes que deben considerarse en la cirugía de tiroides, incluyendo, no solamente el área tiroidea propiamente dicha, sino las demás áreas del cuello basada en los modernos y actualizados conocimientos de la Terminología Anatómica Internacional, así como de los principios anatómicos en la técnica quirúrgica.

Materiales y métodos.

Tipo de investigación. En esta investigación es prospectiva descriptiva, analítica, observacional, no experimental. El universo poblacional estuvo constituido por 150 médicos entre especialistas y residentes del posgrado de Cirugía General, de la residencia de posgrado universitario de los diferentes hospitales donde se cursa la especialidad adscrito a la División de Estudios para Graduados de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela.

Recolección de los datos. Se confeccionó y se utilizó una encuesta anónima estructurada en un cuestionario que se operacionalizó mediante una serie de preguntas elaboradas coherentemente que presta particular atención a los detalles anatómicos basados en el conocimiento de la nomenclatura anatómica internacional, así como la actualización bibliográfica sobre la descripción de la región del cuello haciendo hincapié en el área tiroidea, que permitieron evaluar el conocimiento de los especialistas y de los residentes en cirugía general, sobre el estudio y la aplicación de los términos anatómicos en la descripción de la anatomía quirúrgica de la glándula tiroidea actualizada según la TAI.

Delimitación de la investigación. La investigación se ejecutó en el período comprendido de enero de 2017 a junio de 2017, en los diferentes Servicios de Cirugía de los hospitales con residencia programada de posgrado en Cirugía General adscrito a la División de Estudios para Graduados de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia Maracaibo-Venezuela.

Análisis estadístico. Los datos de la encuesta se expresaron como valores absolutos del análisis de las variables cuantitativas se describe en porcentajes y se presentaron en gráficos.

Resultados

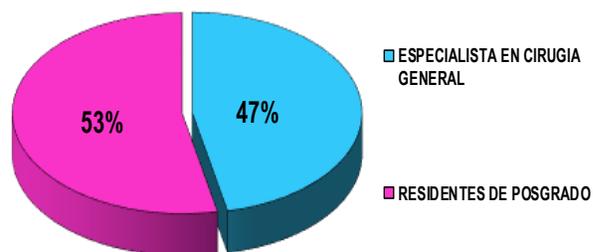


Figura 1. Resultado según el grupo de médicos encuestados.

De los 150 médicos encuestados, 70 (53.3%) eran especialista, 80 (46.6%) médicos residentes del posgrado de cirugía general (Figura 1).

De los médicos especialistas y residentes de posgrado 120 (80.0%), desconocían de un listado anatómico oficial actualizado por el Comité Federativo Internacional de la descripción anatómica del cuello particularmente del área tiroidea. Mientras que 30 (20.0%), tenían conocimiento de un listado oficial actualizado sobre el área tiroidea, pero no eran específicos, no se acordaban o era inexacto su nombre. (Figura 2).

Del 80.0% (120) de los médicos encuestados que desconocían la existencia de un listado oficial de nombres de estructuras o elementos anatómicos actualizados según la TAI, de la descripción del área tiroidea, el 43.3% (65), eran especialista en cirugía general, 36.6% (55), eran residentes de posgrado (Figura 3).

Del 20.0% (30), de los médicos encuestados que tenían conocimiento sobre la existencia de un listado oficial (TAI) actualizado sobre la anatomía de la descripción del área tiroidea, el 12.0% (18)

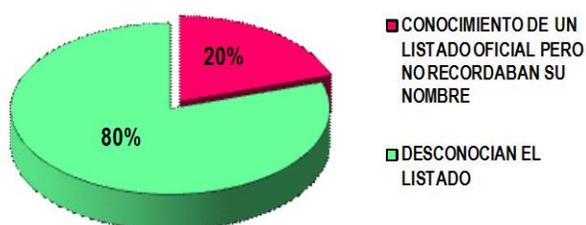


Figura 2. Conocimiento de listado oficial de nombres de estructuras anatómicas por médicos especialistas y residentes.

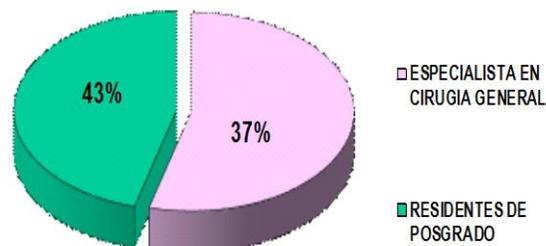


Figura 3. Desconocían la existencia de un listado oficial de la descripción anatómica del área tiroidea.

presentaron inconveniente para la designación del respectivo listado, eran del grupo de especialista, y el 8.0 % (12) en el grupo de los residentes de posgrado (Figura 4).

Desempeñaban actividad quirúrgica en patología de la región anatómica del cuello específicamente del área tiroidea solo el 40% realizaban cirugía electiva o programada (Figura 5).

Cuando se les pidió en el cuestionario que identificaran según denominación actualizada de la descripción del área tiroidea con respecto a la identificación de los pliegues cutáneos anatómicos (inferior, medio y superior) para la selección del sitio de la incisión quirúrgica, así como los reparos anatómicos para la extensión de la incisión, en relación con los músculos del cuello del área tiroidea, arterias, drenaje venoso, nervios laríngeos, glándulas paratiroides y componentes ganglionares solo 13.3 % (20) del total, que identificaron la anatomía de la glándula tiroides según la Terminología Anatómica Internacional (Figura 6).

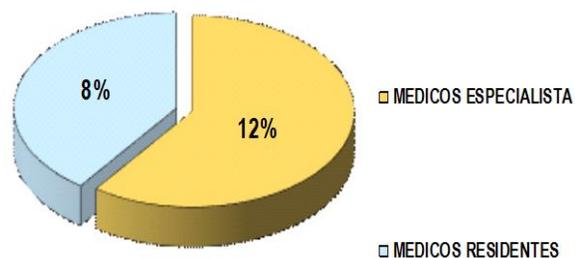


Figura 4. Presentaron dificultades en la denominación del listado oficial de estructuras anatómicas del área tiroidea.

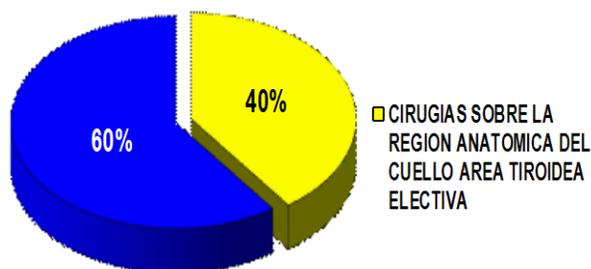


Figura 5. Desempeñan actividad quirúrgica en patología de la región del cuello área tiroidea.

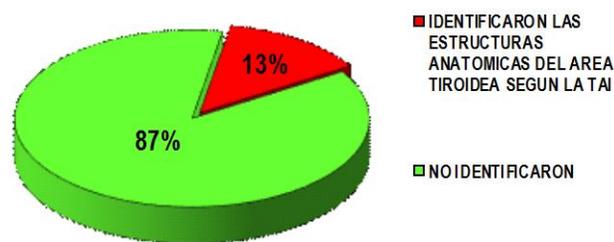


Figura 6. Identificaron estructura anatómica del área tiroidea según listado oficial (TAI).

Discusión

La anatomía es sin duda alguna la base morfológica sobre la cual se sustentan los estudios médicos, ya que ésta siempre va de la mano acompañándolo en su aprendizaje, a través del aporte de herramientas imprescindibles para el avance en campos como; la anatomía microvascular, la cirugía endoscópica y mínimamente invasiva, la imagenología en todas sus expresiones, así como en el campo de lo quirúrgico, es por ello que la anatomía lejos de ser una ciencia estática, desde su principio y en todas las épocas, esta debió evolucionar y adaptarse a ser una ciencia dinámica.

Es por ello que la percepción tradicional de cómo se concebía la región anatómica del cuello, de una manera estática, por lo que debió evolucionar para acompañar al desarrollo de las nuevas tácticas quirúrgicas sobre la región del cuello específicamente en el área tiroidea.

La cirugía del tiroides requiere, por tanto, de un buen conocimiento de la anatomía del cuello, por su situación anatómica, ya que la glándula tiroides se encuentra en relación con importantes elementos nobles que deben evitarse, tanto vasculares, como la arteria carótida y la vena yugular interna; nerviosos como los nervios laríngeos superior e inferior, la tráquea, así como las glándulas paratiroides, y para ello es imperante ejecutar una técnica quirúrgica metódica y bien reglada, en cuanto a la disección para reconocer cada uno de estos elementos y asegurar así su preservación (13,14).

La correcta utilización de la terminología morfológica es importante en la comunicación científica. Estas terminologías deben ser claras y precisas y, además, concordantes entre ellas. La necesidad de unificar criterios, debido a que es prioritario unificar y actualizar los términos

morfológicos y, además, proponer soluciones y plantear desafíos para mejorar las diferentes terminologías (15).

La terminología del lenguaje médico, que incluye la terminología anatómica, se encuentra referida en libros, atlas y diccionarios terminológicos en los que están descritos entre cuarenta mil y cien mil vocablos, en la que se incluye una anatomía descriptiva macroscópica, de los cuales los estudiantes de medicina del área pregrado y posgrado, así como los médicos especialistas tanto clínicos como quirúrgicos deben aprender alrededor de quince mil de ellos. Este lenguaje es internacional y no incluye vocablos comunes, pues con estos es prácticamente imposible referirse con precisión y de forma concisa a un significado.

A pesar de la evolución en los estudios de una ciencia morfológica, tan compleja como lo es la anatomía humana, todavía se encuentran muchas diferencias y alteraciones en las descripciones clásicas y modernas, de una misma estructura anatómica de la región del cuello en especial del área tiroidea en diferentes textos, compendios o tratados clásico con lo que se estudia hoy en día la anatomía humana, sin tener presente el listado oficial de nombres anatómicos en vigencia que es el de la Terminología Anatómica Internacional (TAI), gestado por el Programa Internacional Federativo de Terminología Anatómica

(FIPAT Federative International Programme for Anatomical Terminology), el cual se fijó como objetivo la unificación del lenguaje anatómico (16, 17).

Entonces se puede concluir; que el quehacer quirúrgico anatómico en la cirugía del área tiroidea requiere, por tanto, de un buen conocimiento de la anatomía del cuello para desplegar así una buena técnica quirúrgica metódica y bien reglada a pesar que puede haber variaciones metodológicas en situaciones especiales. El proceder técnico anatómico

basado en la nomenclatura internacional la cual se recomienda y que está diseñado para prevenir las complicaciones mayores descritas en la cirugía tiroidea.

Conflictos de interés

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Testut L, Latarget A. Tratado de anatomía humana. Barcelona: Salvat Editores, 1951.
2. Rouviere, H y Delmas, A. Anatomía humana. Descriptiva, topográfica y funcional. 11ª Ed. España: Editorial Masson. 2005.
3. Fernández Russo, GA. Anatomía clínica y quirúrgica del cuello. Rev Arg Anat Online. 2012; 3(supl.3): 7-113.
4. Reyes T, Núñez T. Nomenclatura anatómica internacional. México: Editorial Médica Panamericana, 1998.
5. Schnell B, Rodríguez N. La terminología: nuevas perspectivas y futuros horizontes. ACTA. 2008; 38: 47-54. [\[Google Scholar\]](#).
6. Algieri RD. Pró EA, Forlizzi V, Ferrante MS. Reseña de la evolución histórica de los términos anatómicos. Rev Arg Anat Online. 2011; 2: 106-11. [\[Google Scholar\]](#)
7. Losardo RJ, Valverde Barbato de Prates NE, Arteaga-Martínez M, Halti Cabral R, García Peláez MI. Terminología morfológica internacional: Algo más que anatomía, histología y embriología. Int J Morphol. 2015; 33: 400-7. [\[Google Scholar\]](#).
8. Álvarez O, Campo Hermoso O. Evolución histórica conceptual de la terminología Anatómica. Rev Cuad. 2007; 52: 113-7. [\[Google Scholar\]](#).
9. Acuña M, Sinagra A, Pérez M, Macchia E, Manganiello S, Conesa HA. Acerca de la terminología anatómica. Rev Neurocir. 2007; 9: 114-7. [\[Google Scholar\]](#)
10. Díaz Rojo J, Barcia Goyanes J. (1901-2003), estudioso de la historia del lenguaje anatómico. Panace. 2003; 4 (13-14): 74-82.
11. Salgado AGE, Trujillo HE. Terminología: Historia e importancia en el desarrollo de las ciencias morfológicas. Forensic Oral Pathol J. 2010; 1:9-11.
12. Forlizzi Valeria A, Pró Eduardo A. Complementos y actualizaciones de anatomía. Terminología anatómica internacional. Buenos Aires Ursino. Textos médicos, 2011.
13. Peralta R, Fleites G, Cassola J, Guerra J, Callado J. Cirugía tiroidea: principios anatómicos y técnicos para reducir complicaciones. Rev Cubana Oncol. 1999; 15: 81-8. [\[Google Scholar\]](#).
14. Sanabria A, Chala A, Ramírez A, Álvarez A. Anatomía quirúrgica cervical de importancia en cirugía tiroidea. Rev Colomb Cir. 2014; 29: 50-8. [\[Google Scholar\]](#).
15. Vázquez B, del Sol M. Terminología anatómica and terminología histológica. A meeting point between morphologists. Int J Morphol. 2015; 34: 1585-90.
16. Federative International Programme on Anatomical Terminologies (FIPAT). Terminología Anatómica. International Anatomical Terminology. 2ª ed. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2011.
17. Comité Federal sobre Terminología Anatómica (FCAT). Terminología Anatómica. Terminología Anatómica Internacional. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2001.

Como citar este artículo: Araujo-Cuauro JC. La Terminología Anatómica Internacional (TAI). Su importancia en la cirugía tiroidea. *Avan Biomed* 2018; 7: 1-6.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



Estreptococos betahemolíticos en escolares sanos del municipio Francisco Linares Alcántara, estado Aragua, Venezuela

(Betahemolytic streptococci in healthy schoolchildren from Francisco Linares Alcántara municipality, Aragua state, Venezuela)

Vianellys Hernández-Aguilera ^{1,2}✉, Carlos Rodríguez-Leo ^{1,2}, Luis Pérez-Ybarra ^{1,3}, Clara Nancy Gutiérrez ^{1,2}

¹Laboratorio de Investigaciones Microbiológicas “Dr. Carlos Palacios”. Facultad de Ciencias de la Salud. Sede Aragua. Universidad de Carabobo. Maracay. Venezuela. ²Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Sede Aragua. Universidad de Carabobo. Maracay. Venezuela. ³Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Sede Aragua. Universidad de Carabobo. Maracay. Venezuela.

Recibido: 2 de Agosto de 2017.

Aceptado: 16 de Abril de 2018.

Publicado online: 25 de Junio de 2018.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(17)0702-O

Resumen (español)

Los estreptococos betahemolíticos (EBH) del grupo A, C y G son causantes de faringitis en el humano, pero en ocasiones, pueden colonizar la faringe de personas sin causar sintomatología. Existen factores que determinan el estado de portador, y es importante su control para evitar la diseminación de la infección. Por ello se planteó detectar portadores asintomáticos de EBH en escolares sanos de 6 a 9 años del municipio Francisco Linares Alcántara (FLA) por métodos bacteriológicos, así como determinar los títulos de anticuerpos antiestreptolisina O (ASTO) por aglutinación (pasiva) indirecta. El 21,47% de los pacientes fueron portadores asintomáticos de EBH, siendo el EBH del grupo C el más frecuente, el cual comparte características antigénicas con el del grupo A. Los factores asociados al estado de portador fueron la procedencia de escuela pública y el uso de chupón. Al obtener los títulos de ASTO, se obtuvo que 97,8% de los escolares tuvo títulos iguales o menores a 400UI/mL, por lo que este pudiera ser considerado el valor referencial para la población en estudio. Los valores referenciales de los equipos comerciales, son datos usualmente obtenidos en otros países y que pudieran no ser aplicados a la población venezolana, lo que pudiera afectar en el tratamiento de los pacientes y desencadenar secuelas importantes. Investigaciones de este tipo son importantes ya que permiten caracterizar epidemiológicamente, la presencia de EBH en la población, permitiendo así encontrar posibles focos y crear políticas de medidas de control y descolonización que disminuyan el reservorio de bacterias patógenas.

Palabras clave (español)

Faringitis bacteriana, *Streptococcus pyogenes*, portador asintomático, aglutinación, título de Antiestreptolisina O.

Abstract (english)

Betahemolytic streptococci (BHS) group A, C and G are causing pharyngitis in humans, but occasionally, they can colonize

the pharynx of people without causing symptoms. There are factors that determine the carrier status, and its control is important to prevent the spread of the infection. Therefore, it was proposed to detect asymptomatic carriers of BHS in healthy schoolchildren from 6 to 9 years old in the municipality of Francisco Linares Alcántara (FLA) by bacteriological methods, as well as to determine the antistreptolysin O (ASTO) antibody title by indirect (passive) agglutination. The 21.47% of the appendixes were asymptomatic carriers of BHS, with BHS group C being the most frequent, which shares antigenic characteristics with group A. The factors associated with the carrier state were the origin of public school and the use of pacifier. When obtaining the titles of ASTO, it was obtained that 97.8% of the students had titles equal to or less than 400UI/mL, so this could be considered the reference value for the population under study. The reference values of commercial kits, are data usually obtained in other countries that may not be applied to the Venezuelan population, which could affect the treatment of patients and trigger important sequelae. Investigations of this type are important since they allow to characterize epidemiologically, the presence of BHS in the population, allowing to find possible foci and create policies of control and decolonization measures that decrease the reservoir of pathogenic bacteria.

Keywords (english)

Bacterial pharyngitis, Streptococcus pyogenes, asymptomatic carrier, agglutination, Antistreptolysin O title.

Introducción

El género estreptococos está conformado por bacterias esféricas grampositivas, que se disponen en pares o cadenas y son exigentes en cuanto a requerimientos nutricionales, por lo que necesitan para su crecimiento in vitro de medios enriquecidos y una atmósfera de oxígeno reducida (microaerofilia). El estreptococo betahemolítico del grupo A (EBHGA) o *Streptococcus pyogenes* se ha asociado a patologías que pueden ser de tipo supurativas, causadas por la invasión del microorganismo o por sus factores de virulencia, entre estas tenemos la faringitis, erisipela, celulitis, fascitis necrosante, fiebre puerperal, bacteriemia, fiebre escarlatina y choque tóxico. El otro tipo de enfermedad es de tipo no supurativa o postestreptocócica, donde se ubica la fiebre reumática y la glomerulonefritis aguda, las cuales son de evolución crónica y de difícil tratamiento e incluso pueden comprometer órganos o ser recidivantes, por lo que hay que tener un control permanente de estos pacientes (1).

La faringitis estreptocócica es una infección frecuentemente causada por el EBHGA. Diversos factores clínicos y epidemiológicos pueden ayudar al diagnóstico, el cual debe ser confirmado por métodos de laboratorio. Los pacientes con faringitis por EBHGA a menudo se quejan de odinofagia, fiebre, adenomegalia cervical y fatiga. En niños puede verse además, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Las amígdalas están enrojecidas y en casos agudos el paladar presenta lesiones petequiales finas (2). La faringoamigdalitis estreptocócica es más común en niños con edades comprendidas entre 5 y 10 años,

siendo la vía de transmisión a través de gotitas expelidas al toser, hablar o estornudar (3,4).

Existen diferentes factores asociados que pueden favorecer la infección por estreptococos, entre estos tenemos la edad, sexo, condición de fumador pasivo, hacinamiento, ausencia de lactancia materna, tratamiento con esteroides, antimicrobianos o inmunosupresores, así como el antecedente de enfermedades del tracto respiratorio superior (infecciosas o alérgicas) (5). Todos estos factores promueven la transmisión de patógenos respiratorios, predisponen así a infecciones frecuentes y recurrentes que impiden a su vez, la recuperación completa de los tejidos afectados y conducen a una enfermedad severa (6). En ocasiones, individuos sanos pueden portar la bacteria en la faringe sin que ésta les cause ninguna patología. A esas personas se les conoce como portadores sanos o asintomáticos del microorganismo, y son de relevancia en el mecanismo de contagio de la infección (7,8), debido a que pueden transmitir la bacteria a personas susceptibles a desarrollar la infección. Es evidente la importancia de detectar a los portadores asintomáticos de estreptococos, ya que estos desempeñan un papel clave en la transmisión de la infección, la cual puede ir desde una faringitis hasta una secuela postestreptocócica, que requiere un control de por vida del paciente para evitar recaídas (8).

En ocasiones el cultivo bacteriológico puede arrojar falsos negativos, ya sea porque el paciente se encuentra en tratamiento con antibióticos o porque la infección es crónica y la bacteria ya no se encuentra a nivel faríngeo. En estos casos, el diagnóstico serológico es la alternativa aplicada. Para el estudio serológico se determinan los anticuerpos producidos como respuesta del cuerpo humano a las proteínas propias

del EBH. De ellos, el ampliamente utilizado es la determinación de anticuerpos antiestrepolisina O (ASTO), que es producido como respuesta a la estrepolisina O, la cual es una proteína inmunógena producida principalmente por EBHGA, aunque también se ha asociado a otros grupos de estreptococos (9).

En Venezuela, una de las técnicas más empleadas para la determinación de ASTO es la prueba de aglutinación (pasiva) indirecta, la cual se fundamenta en la utilización de partículas de látex recubiertas con estrepolisina O, las cuales formarán grumos visibles al reaccionar con los anticuerpos ASTO presentes en el suero del paciente. Debido a su bajo costo, fácil realización y disponibilidad en el mercado, es la prueba más utilizada en los laboratorios de rutina del país (10).

Es necesario comparar los resultados obtenidos en la determinación de los títulos de ASTO de cada paciente, con los valores referenciales establecidos, de esta forma el médico tratante sabrá si el paciente presenta valores alterados. Los valores referenciales empleados en Venezuela, para la técnica de aglutinación con partículas de látex, es de menos de 200 Unidades Internacionales/mL (UI/mL). Estos valores son obtenidos en otros países con poblaciones que presentan diferentes condiciones socioeconómicas y geográficas, por lo que quizás no se ajustan a las condiciones propias del país. Existen estudios cuyos valores referenciales de los títulos de ASTO difieren con los empleados en el país o región. En Bangladesh, al sur de Asia, una investigación realizada en niños aparentemente sanos, con edades comprendidas entre 5 y 14 años, evidenció un título superior normal de ASTO de 390 UI/mL (11). En Venezuela, una investigación realizada en el municipio Francisco Linares Alcántara, con individuos de 10 a 15 años de edad, obtuvo un valor referencial para la técnica de aglutinación (pasiva) indirecta de hasta 400 UI/mL, lo cual supera al doble de lo reportado en el inserto del equipo comercial y pudiera llevar al médico tratante a un diagnóstico erróneo de infección (10).

Los valores referenciales deben ser establecidos para los individuos de cada región, ya que diversos factores pueden ejercer efectos sobre los valores de laboratorio de cada individuo. La determinación de los valores de referencia, se utilizan para comparar e interpretar los datos analíticos obtenidos en pacientes, mediante criterios unificados para su obtención y nomenclatura tal como lo recomienda el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (12). Con la determinación de los valores referenciales, los médicos contarán con valores propios de la región, y así podrán interpretar de forma

más idónea los resultados de los pacientes con sospecha de faringitis o secuelas postestrepocócicas.

En la presente investigación se plantea detectar los portadores asintomáticos de EBH en faringe de escolares provenientes de instituciones públicas y privadas del municipio Francisco Linares Alcántara, estado Aragua, Venezuela, lo cual permitirá conocer el comportamiento epidemiológico de la bacteria y de esta manera detener la cadena de contagio del mismo. Así mismo se plantea determinar los títulos de ASTO por el método de aglutinación (pasiva) indirecta para de esta forma establecer un posible valor referencial que se ajuste mejor a las condiciones propias de la región, y obtener un diagnóstico más certero y oportuno de las infecciones por este microorganismo, evitando así la medicación innecesaria que, generalmente, tiende a traer consecuencias como el desarrollo de resistencia por parte de las bacterias.

Materiales y métodos

Población

La investigación fue de tipo descriptivo y de corte transversal. La población estuvo constituida por niños y niñas que asisten a tres (3) escuelas públicas y cuatro (4) privadas ubicadas al noroeste del municipio Francisco Linares Alcántara en el estado Aragua.

Para la selección de la muestra estadística se siguió el procedimiento establecido por el protocolo C28 A3 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (12), por lo que participaron 181 individuos que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: ser escolares con edades comprendidas entre 6 y 9 años, sin síntomas de infección faríngea actual, sin tratamientos con antibióticos en los últimos 15 días, acudir a la recolección de la muestra en ayunas y sin realizar aseo bucal, y cuyo representante estuviera de acuerdo en que su representado participara en la investigación. Todos los representantes fueron debidamente informados de los objetivos de la investigación y a cada uno de ellos se le solicitó por escrito su consentimiento y voluntad de participación, aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Carabobo de acuerdo a oficio CBIIB(UC)-2013-1.

Así mismo, los representantes de los niños debían completar una encuesta donde se recolectaron datos referentes a factores que pudieran estar relacionados directamente con la presencia de la bacteria en faringe de los niños estudiados y descartar individuos con enfermedades de base o que no

cumplieran los criterios de inclusión ya mencionados. Los factores estudiados fueron edad, sexo, tipo de colegio, estado de fumador pasivo, uso de chupón y tetero en la infancia, condiciones de la vivienda, número de personas por habitación en el hogar, ausencia de lactancia materna, tratamiento con esteroides, antimicrobianos o inmunosupresores, así como el antecedente de enfermedades del tracto respiratorio superior (infecciosas o alérgicas), signos clínicos como tos, fiebre, rash, pus, dolor de garganta, malestar general, cefalea, adenopatía, inapetencia o si fue operado de las amígdalas.

Procedimiento Experimental

Para detectar portadores asintomáticos de EBH se recolectó una muestra de exudado faríngeo. Inmediatamente, se colocó el hisopo dentro de un tubo con caldo Todd-Hewitt el cual enriqueció el crecimiento de estreptococos. Este tubo se incubó durante 4 horas a 35°C en aerobiosis para posteriormente realizar la siembra en agar sangre de carnero al 5% y se incubó durante 24 horas a 37°C en microaerofilia. La primera lectura se realizó a las 24 horas para evidenciar el crecimiento de las colonias betahemolíticas. Si no se había desarrollado esta característica, se procedió a incubar nuevamente hasta las 48 horas. A partir de las colonias betahemolíticas se realizaron pruebas de identificación presuntiva tales como la coloración de Gram, prueba de la catalasa, susceptibilidad a la bacitracina (taxo A) y trimetoprim-sulfametoxazol (SXT) (9). Posteriormente, se realizó la identificación definitiva de grupos serológicos empleando la técnica de aglutinación (pasiva) indirecta reversa de partículas de látex (OXOID®). Para el control de calidad de los reactivos empleados, se utilizó el suero polivalente incluido en el equipo comercial.

Para determinar los títulos de ASTO se extrajo sangre por punción venosa de la parte anterior del antebrazo de cada escolar sano, al que previamente se le había recolectado la muestra para exudado faríngeo. La sangre completa extraída, se colocó en un tubo estéril sin anticoagulante y centrifugó a 2000 r.p.m. por 10 minutos con la finalidad de separar el suero del paquete globular. A partir del suero se realizó la determinación cualitativa de antiestreptolisina O en la muestra utilizando un kit de la casa comercial TECO®. En caso que la muestra resultara positiva, se realizaron diluciones del suero 1:2, 1:4, 1:8 en buffer o glicina salina y se volvió a realizar la reacción para reportar el título de ASTO, siguiendo las recomendaciones de la casa comercial.

Se reportó el título el cual fue la máxima dilución que muestre aglutinación macroscópica. Posteriormente se reportó la concentración relativa que se obtiene al multiplicar el inverso del título (2, 4, 8) por 200 obteniendo 400 UI/ml, 800 UI/ml y 1600 UI/ml, respectivamente.

Análisis estadístico

Se calculó el percentil 95 (P95) para los títulos de la prueba de aglutinación, tal como está establecido para la determinación de valores referenciales en una población (12).

Se construyeron las tablas de contingencia y se aplicó la prueba de independencia χ^2 , para verificar si existe asociación entre los títulos de la prueba de aglutinación, los portadores y las variables consideradas en el estudio. Adicionalmente, se aplicó la prueba de Zelen para las tablas de dimensión 2x2 y la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel [CMH] para las tablas de mayor dimensión a fin de verificar si hay homogeneidad en las tablas de contingencia en las escuelas públicas y privadas. Para verificar si hay diferencia significativa entre los grupos de portadores y no portadores se aplicó la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para las variables cualitativas ordinales. Por otro lado, para verificar si hay concordancia entre los resultados del cultivo y la prueba de aglutinación (pasiva) indirecta, se calculó el coeficiente de concordancia κ (kappa) y se construyó el intervalo al 95% de confianza [IC95%(κ)]. Se calcularon los odds-ratios [OR] y sus correspondientes intervalos al 95% de confianza [IC95%(OR)] para las tablas de contingencia de dimensión 2x2 con la finalidad de caracterizar la asociación presente. Las pruebas se consideraron significativas siempre que $p \leq 0,05$, ya que se trabajó con un nivel de significación de 5%. Los datos fueron procesados utilizando los programas estadísticos Statistix 9.0, Minitab 16.0 y Statxact 9.0, todos bajo ambiente Windows.

Resultados

Características demográficas de los estudiantes muestreados

La muestra estuvo constituida por 181 individuos del mismo grupo etario, siendo los más frecuentes los de ocho años (55/181; 30,3%) y del sexo femenino (91/181; 50,2%). La distribución por tipo de escuela fue 49% de los niños fueron de instituciones privadas y 51% de públicas.

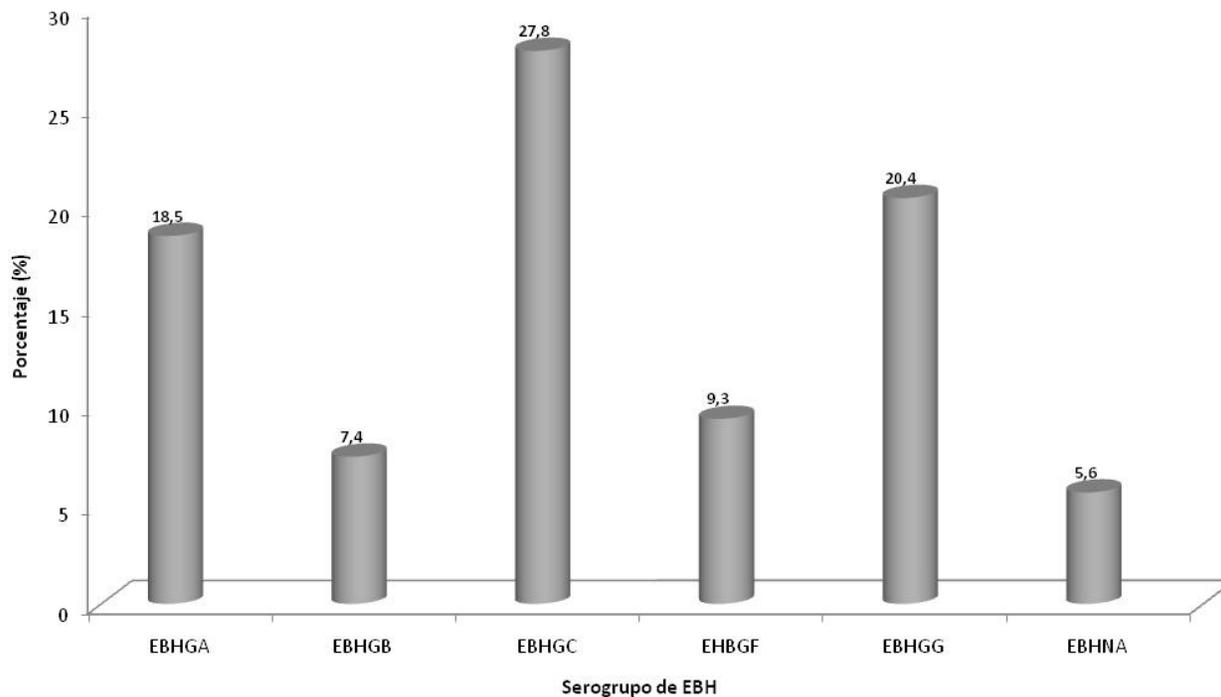


Figura 1. Distribución de estreptococos beta hemolíticos aislados en los escolares del municipio Francisco Linares Alcántara, estado Aragua.

Presencia de estreptococos beta hemolíticos en escolares asintomáticos

Al realizar el cultivo bacteriológico a partir de exudado faríngeo, se obtuvo que en 49 individuos (49/181; 27,7%) se aisló EBH. En la Figura 1, se presenta la distribución de los EBH aislados en los escolares de las diferentes instituciones, donde se observó un predominio de estreptococos beta hemolíticos del grupo C (EBHGC, n=15; 27,8%), seguido del grupo G (EBHGG, n=11; 20,4%) y del grupo A (EBHGA, n=10; 18,5%), y con una menor frecuencia encontramos los estreptococos beta hemolíticos del grupo B (EBHGB, n=4; 7,4%), los del grupo F (EBHGF, n=5; 9,3%) y por último los no agrupables (EBH No Agrupables, n=4; 5,6%).

Factores de riesgo considerados para el estado de portador de estreptococos beta hemolíticos de acuerdo al resultado del cultivo

Al analizar los resultados de las pruebas de Zelen, CMH y χ^2 para las variables consideradas en el estudio, se observó que en general las escuelas públicas y privadas presentan un comportamiento homogéneo dentro del municipio, excepto para el sexo (Zelen=1,23; p=0,0260), en donde hubo asociación con los portadores asintomáticos en las escuelas públicas según la prueba de independencia de χ^2 (p=0,0499)

pero no en las privadas; asimismo, en las escuelas públicas se encontró un OR=2,81, IC95% (OR)=(1,16; 6,84), lo cual indica que es más frecuente la presencia de portadores asintomáticos de sexo femenino.

La prueba no paramétrica para dos muestras independientes de Wilcoxon-Mann-Whitney mostró que no hay diferencias para la edad en la cual el paciente dejó el chupón (p=0,1365), ni para el tiempo transcurrido desde la última infección (p=0,7422) al ser clasificados según su condición de portador asintomático o no. Finalmente, se observa que si bien el comportamiento de las escuelas privadas y públicas es homogéneo según la prueba de Zelen-CMH para todas las variables consideradas, se lograron detectar asociaciones entre la condición de portador asintomático y el uso del chupón, donde se encontró asociación inversa (p=0,0306), OR=0,31; IC95% [OR] =(0,10; 0,93), lo cual sugiere que el uso de chupón disminuye la probabilidad de ser portador asintomático.

Títulos de antiestrepolisina O en escolares, mediante la técnica de aglutinación con partículas de látex

La distribución porcentual de los títulos de ASTO hallados mediante la prueba de aglutinación,

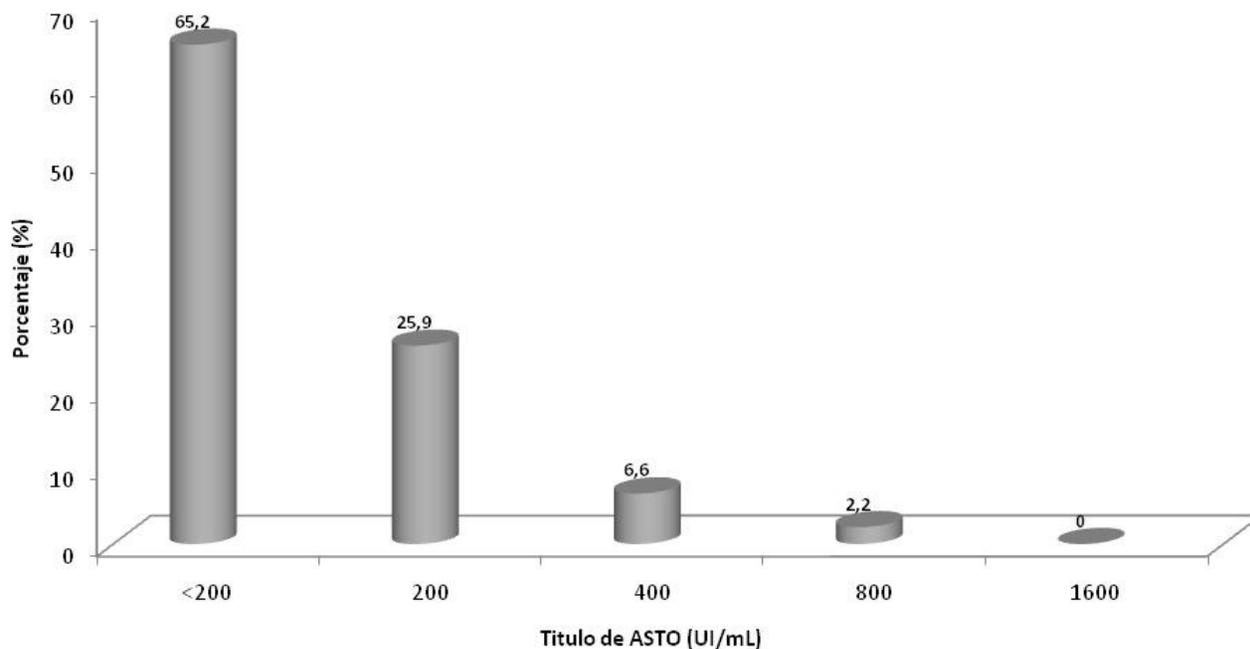


Figura 2. Distribución de títulos de antiestreptolisina O por el método de aglutinación con partículas de látex.

reveló que el 97,8% (n=177/181) de los escolares examinados presentaron títulos iguales o menores a 400 UI/mL (Figura 2). El percentil 95 para los títulos de ASTO, por el método de aglutinación, en niños del municipio Francisco Linares Alcántara, fue de 400 UI/mL, lo cual indica que se puede utilizar este título como valor referencial en este municipio.

Asociación entre los títulos de la prueba de aglutinación (pasiva) indirecta y los resultados de los cultivos

El coeficiente κ de Cohen mostró que no hay concordancia entre los resultados del cultivo de exudado faríngeo y los resultados de la prueba de aglutinación (pasiva) indirecta ni en las escuelas privadas ($\kappa = 0,1950$; $p = 0,0941$), ni en las escuelas públicas ($\kappa = -0,0176$; $p = 1,0000$), ni considerando la información de ambas instituciones ($\kappa = 0,0736$; $p = 0,3888$). Estos resultados indican que la prueba de aglutinación (pasiva) indirecta no mide adecuadamente la presencia de infección estreptocócica en pacientes sanos y portadores asintomáticos para la muestra en estudio. Los valores tan bajos para el coeficiente κ se debe a la presencia de resultados discordantes en las escuelas privadas, escuelas públicas y en el total general en ambos casos.

Discusión

Para el diagnóstico de infecciones causadas por estreptococos betahemolíticos, el cultivo bacteriológico es el método de elección, ya que demuestra la presencia directa de la bacteria en la anatomía del paciente y permite ensayar antibióticos que puedan ser utilizados para el tratamiento (3,13). De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo, el 27,7% de la población estudiada portan EBH a nivel faríngeo, siendo EBHGC el grupo más frecuente aislado con 27,8%, seguido por el EBHGG con 20,4% del total de aislamientos obtenidos. Estos porcentajes difieren a los reportados por otros autores, quienes señalan que el EBHGC es recuperado entre el 0,8 y el 13,5% de la población estudiada (7,14-16), mientras que el EBHGG si se ha reportado con una frecuencia similar (14,17). Un estudio previamente realizado, también en el municipio Francisco Linares Alcántara con individuos de 10 a 15 años, arrojó al EBHGG como el mayormente aislado con 42% de frecuencia en comparación con los otros grupos serológicos (18). Los EBHGG han sido considerados como estreptococos tipo piógenos ya que comparten con *S. pyogenes* factores de virulencia como hemolisinas, enzimas extracelulares y proteínas M, es por ello que no extraña que haya evidencia que

sugiera que estos organismos pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis postestreptocócica, lo que le da importancia desde el punto de vista clínico. Investigaciones realizadas en el continente australiano reportaron una alta tasa de portación de EBHGC y EBHGG en una población aborigen con altos índices de fiebre reumática pero baja incidencia de enfermedad por EBHGA (19).

El EBHGA, tradicionalmente, ha sido considerado el EBH más común y principal agente causal de faringitis estreptocócica; sin embargo, en el presente estudio fue aislado con una frecuencia de 18,5%, porcentaje similar a lo reportado en Assam, al norte de India (14) y en el estado Zulia, Venezuela (17), pero es dos veces superior a lo reportado en Brasil (1,6%) y España (6,0%) e incluso en otra región de la India (8,4%) (7,20,21) y es notablemente inferior a lo reportado en Turquía (75,4%) (16). En el presente estudio, el predominio del grupo C y G por encima del EBHGA puede ser debido a que los grupos C y G han sido reportado en mayor frecuencia en países tropicales y subtropicales como Venezuela (7,22).

El EBHGB estuvo representado por 7,4%, porcentaje similar al reportado por González-Lama y cols. 2000 (7), quienes obtuvieron una recuperación de 11%. Este resultado difiere a los obtenidos en otras investigaciones como la de Devi y cols. (3,77%) (14), Irfan y Murat (3,3%) (16) y Romero y cols. (28,24%) (17). Desde 1947, el EBHGB está relacionado con infecciones en recién nacidos, ya que su reservorio es el tracto gastrointestinal y a partir de aquí, se coloniza de forma intermitente el tracto genital inferior (23), por lo que el recién nacido se infecta al pasar por el canal de parto, asociado a factores como bajos niveles de anticuerpos en la madre, bajo nivel socioeconómico y alta densidad de colonización, así como la rotura prolongada de membranas, bajo peso y fiebre intraparto. En niños mayores y adultos la infección por EBHGB está asociada a pobres medidas de higiene o enfermedades de base como diabetes y hepatopatías, pudiendo desarrollar infecciones de piel y tejidos blandos, bacteriemia sin foco séptico, endocarditis, meningitis, infecciones urinarias y osteoarticulares (24).

Los microorganismos aislados con menor frecuencia fueron los EBHGF y los EBH no agrupables. El aislamiento del EBHGF difiere de otras investigaciones donde fue reportado en porcentajes entre 19 y 53% (14,17). En cuanto a los EBH no agrupables, ya han sido reportados por otros autores resultados similares a lo encontrado en la presente investigación (17).

Gunnarsson y cols. (25), en su investigación sobre la prevalencia de bacterias potencialmente patógenas en muestras nasofaríngeas de niños y adultos sanos reportan que la prevalencia de EBHGA en niños de 7 a 15 años fue mayor durante el verano que en el invierno, lo que difiere del estudio realizado por Nandi y cols. (4), donde reportan que la incidencia fue significativamente mayor durante el invierno y los meses lluviosos. Sin embargo, nuestro país no se caracteriza por tener estaciones bien definidas, y en este estudio no fue tomada en cuenta la estación climática para la recolección de la muestra.

Además de las condiciones geográficas y climatológicas, diversos son los factores de riesgo que favorecen el estado de portador. Todos estos factores promueven la transmisión de patógenos respiratorios, predisponen así a infecciones frecuentes y recurrentes que impiden a su vez la recuperación completa de los tejidos afectados y conducen a una enfermedad severa (26). El conocer los factores asociados a la colonización de faringe por EBH permitiría establecer medidas de control para estos microorganismos los cuales pueden desencadenar consecuencias crónicas en la población infantil, además de los gastos económicos para las familias y los prestadores de servicio de salud.

Estudios reportan que no encontraron asociación significativa para el estado de portador y el género del paciente (4,5,27). Sin embargo, en el presente estudio se encontró que la presencia de portadores asintomáticos es más frecuente en estudiantes de sexo femenino de las escuelas públicas del municipio Francisco Linares Alcántara. Este municipio se ubica en la región centro norte del estado Aragua, es el más pequeño de la entidad (23km²) pero el de mayor densidad poblacional de Venezuela (6.029,91 hb/km²) (28), a pesar de que las escuelas donde se recolectaron las muestras se ubican en el área urbana del municipio, en los alrededores se encuentran invasiones y zonas donde habitan personas con bajos recursos económicos y condiciones de higiene deficientes que pueden favorecer la transmisión de microorganismos, siendo estos los niños que generalmente asisten a instituciones educativas públicas. Esto difiere de una investigación donde se reporta que el tipo de educación no mostró evidencia de asociación con el riesgo de ser portador para el EBHGA (27).

Por otro lado, se evidenció que el hábito de usar chupón, disminuye la probabilidad de ser portador asintomático, lo cual contradice lo hasta ahora reportado en este aspecto. El chupón es un objeto que se utiliza para evitar que los niños se succionen los dedos u otros objetos, y como ayuda

para el destete. El uso del chupón varía en diferentes contextos socioculturales, existiendo opiniones confrontadas en el uso del mismo. Investigaciones científicas del tema, han demostrado que el uso del chupón es beneficioso al prevenir el riesgo de Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL), pero tiene las desventajas de acortar el periodo de lactancia materna, problemas de mala oclusión y la aparición de infecciones gastrointestinales o del tracto respiratorio, sin embargo de este último aspecto son pocas las investigaciones concluyentes (29). Otras infecciones también han sido asociadas al uso del chupón, en contraste a lo hallado en la presente investigación, tal como lo es la otitis media aguda donde se reporta que es 33% más frecuente en niños que usan chupón. Es por ello que diferentes instituciones de salud recomiendan evitar el uso de biberones y chupones, y optar por la lactancia materna para evitar las infecciones en lactantes (30). Estudios previos demuestran que niños cuyas madres recibieron promoción de lactancia materna, y que por tanto se amamantaron con mayor frecuencia y durante más tiempo, tuvieron un riesgo disminuido para contraer enfermedad infecciosa y eczema atópico. La lactancia materna protege a los niños frente a la diarrea y las infecciones respiratorias y estimula su sistema inmunitario (31).

Finalmente, ninguno de los síntomas constitucionales estudiados tuvo asociación significativa con el estado de portador sano. Una de las limitaciones para comparar los hallazgos fue la inclusión de todos los niños de las instituciones y su clasificación en asintomáticos con base en una encuesta y no por evaluación médica. Además en la encuesta no se incluyeron posibles hallazgos clínicos más objetivos como adenopatías cervicales, petequias en el velo del paladar, uvulitis y exantema escarlatiniforme, entre otros (32). La Organización Mundial de la Salud resalta la importancia y necesidad de estudios epidemiológicos de las infecciones estreptocócicas en países en vías de desarrollo con el fin de implementar programas efectivos de prevención (33).

Diversos estudios han debatido si es necesario aplicar tratamiento a los portadores asintomáticos, ya que se trata de individuos que no presentan sintomatología pero que pueden ser un mecanismo de transmisión de la infección. Se ha reportado que pacientes crónicamente colonizados por el EBHGA (portadores) tienen un riesgo muy bajo de desarrollar complicaciones supurativas o no supurativas, y presentan baja infectividad, por lo cual es poco probable su diseminación a contactos cercanos. Por

ello, varios autores consideran que la mayoría de los portadores no requieren intervención médica. Por otro lado, algunas de las situaciones donde consideran apropiada la detección y erradicación del estado de portador incluirían: antecedentes familiares de fiebre reumática, infecciones recurrentes en el núcleo familiar y brotes de infección en la comunidad o ambiente cotidiano (34).

En condiciones ideales la sensibilidad y especificidad del cultivo microbiológico es mayor al 90%. Sin embargo, por diferentes motivos, en ocasiones no puede ser llevada a cabo, y en estos casos, el examen serológico tiene indudable valor de apoyo diagnóstico en niños que están siendo evaluados por alguna secuela no supurativa. También tiene relevancia cuando interesa distinguir si los pacientes han pasado una infección aguda por EBH o son portadores crónicos del mismo microorganismo.

El diagnóstico serológico de las infecciones por estos microorganismos consiste en determinar la respuesta inmune contra un antígeno del EBHGA, EBHGC y EBHGG, la estreptolisina O (35). La prueba de ASTO es la más utilizada, ya que este anticuerpo es fácil de cuantificar y de estandarizar, además ha sido mundialmente estudiado como respuesta a una infección estreptocócica en el humano. La presente investigación se propuso determinar los títulos de ASTO por el método de aglutinación (pasiva) indirecta, el cual es el más comúnmente utilizado en los laboratorios del país, empleando equipos comerciales importados, sin embargo cuyos valores referenciales varían de acuerdo a la localización geográfica, grupo etario de la población estudiada y condiciones climáticas.

Luego de analizar la muestra recolectada de niños sanos y determinar los títulos de ASTO por la técnica de aglutinación, se obtuvo como resultado un valor referencial de hasta 400 UI/mL para los niños estudiados, el cual es elevado al compararlo con el que indica el equipo comercial empleado, lo que traería como consecuencia la sobreestimación del parámetro clínico y la aplicación de tratamiento de manera innecesaria, trayendo como consecuencia el gasto monetario y más importante aún la generación de resistencia a antibióticos en estos pacientes. A nivel mundial, diversos investigadores han determinado los valores referenciales para ASTO, coincidiendo la mayoría en que los valores difieren en cada región geográfica y grupo poblacional estudiado, en algunos casos con resultados similares a los del presente estudio (10,36,37). Sethi y cols., (38), realizaron una investigación en la ciudad de Chandigarh, India, donde obtuvieron como límite superior normal 239 UI/mL y

por último, Zaman y cols., (9) realizaron un estudio en Bangladesh donde determinaron anticuerpos estreptocócicos entre los niños de las escuelas rurales obteniendo como resultado un valor promedio y establecieron como límite superior normal el de 390 UI/mL.

La estimación de los valores referenciales en el grupo etario de 6 a 9 años de la presente investigación contribuirá con la correcta interpretación de los resultados de los títulos de antiestreptolisina O en este grupo etario de la población del municipio Francisco Linares Alcántara y al interpretarse en forma correcta se disminuirá la propagación de la infección a huéspedes susceptibles al tratar correctamente a los pacientes que presenten títulos altos y al mismo tiempo disminuirá la administración de una terapia antibiótica inadecuada a quienes presenten títulos normales.

El detectar la presencia de EBH, por métodos bacteriológicos o inmunológicos, en la población sana se considera un hallazgo importante, ya que permite conocer el comportamiento epidemiológico de la bacteria y, por consiguiente, aplicar medidas de control de la diseminación del mismo. Para futuras

investigaciones, se propone realizar la caracterización molecular de las bacterias aisladas y de esa forma poder establecer relaciones entre las cepas de portadores sanos y las cepas aisladas de pacientes enfermos, permitiendo así encontrar posibles focos. Así mismo, sería importante explorar otros factores asociados al estado de portador faríngeo, como las infecciones virales frecuentes y el uso extendido y excesivo de antibióticos, que promueve el reemplazo de cepas susceptibles a los agentes antimicrobianos por nuevas cepas resistentes.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad de Carabobo (CDCH-PI-I-003-2012 y CDCH-PI-M 173-11).

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Lynskey NN, Lawrenson RA, Sriskandan S. New understandings in Streptococcus pyogenes. *Curr Opin Infect Dis.* 2011; 24: 196-202. [\[PubMed\]](#) [\[GoogleScholar\]](#)
2. Henningham A, Barnett TC, Maamary PG, Walker MJ. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Discov Med.* 2012; 13: 329-42 [\[PubMed\]](#) [\[GoogleScholar\]](#)
3. Miranda M. Comportamiento de los estreptococos beta hemolíticos en escolares. *Sanid Mil.* 2012; 68: 17-21. [\[GoogleScholar\]](#)
4. Nandi S, Kumar R, Ray P, Vohra H, Ganguly N. Group A streptococcal sore throat in a periurban population of northern India: a one-year prospective study *Bulletin of the World Health Organization.* 2001; 79: 528-33. [\[GoogleScholar\]](#)
5. Villasusa I, Martínez I, Álvarez N, Mirabal M, Sierra G, Rodríguez P. Prevalencia de bacterias potencialmente patógenas en la nasofaringe de niños sanos de un círculo infantil de Ciudad de La Habana. *Rev Cubana Med Trop.* 2006; 58: 181-9. [\[GoogleScholar\]](#)
6. Masuda K, Masuda R, Nishi J, Tokuda K, Yoshinaga M, Miyata K. Incidences of nasopharyngeal colonization of respiratory bacterial pathogens in Japanese children attending day-care centres. *Pediatric Int.* 2002; 44: 376-80. [\[GoogleScholar\]](#)
7. González-Lama Z, González JJ, Lupiola P, Tejedor MT. Portadores de estreptococos beta hemolíticos de los grupos A, B y C en escolares de Las Palmas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000; 18: 271-3. [\[PubMed\]](#) [\[GoogleScholar\]](#)
8. Shaikh M, Leonard E, Martin JM. Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2010; 126: e557-64 [\[PubMed\]](#) [\[GoogleScholar\]](#)
9. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P. 6ta. Ed. *Koneman Diagnóstico Microbiológico. Texto y atlas en color.* Buenos Aires: Panamericana; 2008.
10. Gutiérrez CN, Guzmán NA, González YA, Luis-León J, Pérez-Ybarra LM, Chacón MZ. Valores referenciales de antiestreptolisina O en estudiantes de 10 a 15 años del Municipio "Francisco Linares Alcántara". *Estado Aragua, Venezuela. Comunidad y Salud.* 2014; 12: 1-7. [\[GoogleScholar\]](#)
11. Zaman MM, Hassan MM, Ahmed J, Zareen S, Jalil MQ, Eshaque N, Khanom R, Khan R, Orman M, Jumma-a-Jalal, Rouf MA, KMHSS Haq. Streptococcal antibodies among rural schoolchildren in Bangladesh. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin.* 2002; 28: 1-6. [\[GoogleScholar\]](#)
12. Horowitz G, Altaie S, Boyd J, Ceriotti F, Garg U, Garg U, Horn P, Pesce A, Sine HE, Zakowski J. 3era ed. *Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory Clinical and laboratory standards institute (CLSI).* USA: 2008, pp. 72.
13. Pérez C, Borda A, Katime A, Restrepo L. Interpretación clínica de anticuerpos antiestreptococo en fiebre reumática. *Rev Panam Infectol.* 2008; 10: 36-42.
14. Devi U, Borah PK, Mahanta J. The prevalence and antimicrobial susceptibility patterns of beta-hemolytic streptococci colonizing the throats of

- school children in Assam, India. *J Infect Dev Ctries.* 2011; 5: 804-8. [[GoogleScholar](#)]
15. Hernández V, Álvarez F, Flores K, Chacón M, Sibrian B, Pérez-Ybarra L, Nancy Gutiérrez C. Títulos de Antiestreptolisina O en Escolares del Estado Aragua, Venezuela. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2012; 32: 13-7. [[GoogleScholar](#)]
 16. Sevinc I, Enoz M. The prevalence of Group A Beta-hemolytic Streptococcus in Healthy Turkish Children in Day-care Centers in Ankara. *Chang Gung Med J.* 2008; 31: 554-8. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
 17. Romero S, Ginestre M, Rincón G, Harris B, Martínez A. Streptococcus Beta Hemolíticos en la orofaringe de escolares asintomáticos de dos instituciones del estado Zulia. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2002; 22: 6-11. [[GoogleScholar](#)]
 18. Gutiérrez CN, Guzmán NA, González YA, Luis-León JJ, Pérez-Ybarra LM, Chacón MZ. Aislamiento faríngeo de estreptococos betahemolíticos utilizando caldo todd-hewitt en individuos asintomáticos con y sin previo cepillado dental. *Saber.* 2014;26: 265-72. [[GoogleScholar](#)]
 19. Haidan A, Talay SR, Rohde M, Sriprakash KS, Currie BJ, Chhatwal GS. Pharyngeal carriage of group C streptococci and acute rheumatic fever in Aboriginal population. *Lancet.* 2000; 356: 1167-9. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
 20. Braoios A, Ruano L, Silva I, Kendrew E. Portadores asintomáticos de Streptococcus pyogenes e Staphylococcus aureus entre crianças atendidas em um macreche. *Colloquium Vitae.* 2009; 1: 25-9. [[GoogleScholar](#)]
 21. Lloyd CA, Jacob SE, Menon T. Pharyngeal carriage of group A streptococci in school children in Chennai. *Indian J Med Res.* 2006; 124: 195-8. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
 22. Romero S, Ginestre M, Martínez A, Rincón G, Harris B, Castellano M. Estreptococos Beta Hemolíticos en la faringe de personal militar. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2001; 21: 10-3. [[GoogleScholar](#)]
 23. Bliss SJ, Manning SD, Tallman P, Baker CJ, Pearlman MD, Marrs CF, Foxman B. Group B streptococcus colonization in male and nonpregnant female university students: A cross-sectional prevalence study. *Clin Infect Dis.* 2002; 15: 184-90. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
 24. Baker C, Edwards M. Streptococcus agalactiae (group B streptococcus). En: *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5ta ed. New York: 2000. p. 2156-67.
 25. Gunnarsson RK, Holm SE, Söderström M. The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from healthy children and adults. *Scand J Prim Health Care.* 1998; 16: 13-7. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
 26. Álvarez J, Roas R, Maitín M. Prevalencia de bacterias potencialmente patógenas aisladas en exudado faríngeo de preescolares sanos en Barquisimeto. *Boletín Médico de Postgrado.* 2009; 25: 86-95. [[GoogleScholar](#)]
 27. Danchin MH, Carlin JB, Devenish W, Nolan TM, Carapetis JR. New normal ranges of antistreptolysin O and antideoxyribonuclease B titres for Australian children. *J Paediatr Child Health.* 2005; 45: 583-6. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
 28. Instituto Nacional de Estadística (INE). 2014. República Bolivariana de Venezuela. Disponible en: http://www.ine.gov.ve/operacionesestadisticas07/menu_inventario_principal_07.as
 29. Callaghan A, Kendall G, Lock C, Mahony A, Payne J, Verrier L. Association between pacifier use and breastfeeding, sudden infant death syndrome, infection and dental matocclusion. *Int J Evid Based Healthc.* 2005;3:147-67. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
 30. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2004;113: 1451-65. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
 31. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, Collet JP, Vanilovich I, Mezen I, Ducruet T, Shishko G, Zubovich V, Mknuk D, Gluchanina E, Dombrovskiy V, Ustinovitch A, Kot T, Bogdanovich N, Ovchinkova L, Helsing E; PROBIT Study Group (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial). Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA.* 2001;285: 413-20. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
 32. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of nonvalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 1999; 180: 1171-6. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
 33. Organización Mundial de la Salud. Initiative for Vaccine Research (IVR). 2012. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_bacterial/en/index.
 34. Snellman L, Adams W, Anderson G, Godfrey A, Gravley A, Johnson K, Marshall P, Myers C, Nesse R, Short S. Diagnosis and Treatment of Respiratory Illness in Children and Adults. Institute for Clinical Systems Improvement. 2013. Disponible en: <http://bit.ly/Resplll>.
 35. Mesa T. Trastorno psiquiátrico autoinmune: PANDA. *Revista Psiquiatria.com* [Revista en línea]. 2012;16:1-22. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10401/5304> [Consulta: Junio 28, 2012].
 36. Kotby AA, Habeeb NM, Ezz El Elarab S. Antistreptolysin O titer in health and disease: levels and significance. *Pediatr Rep.* 2012; 4: 25-9. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]
 37. Mahendrapa KB, Rajendra K. Upper limit of normal antistreptolysin-O titer in healthy school children. *Indian Pediatr.* 2010; 47: 629. [[PubMed](#)]
 38. Sethi S, Kaushik K, Mohandas K, Sengupta C, Singh S, Sharma M. Anti-streptolysin O titers in normal healthy children of 5-15 years. *Indian Pediatr.* 2003; 40: 1068-71. [[PubMed](#)] [[GoogleScholar](#)]

Como citar este artículo: Hernández-Aguilera V, Rodríguez-Leo C, Pérez-Ybarra L, Gutiérrez C. Estreptococos betahemolíticos en escolares sanos del municipio Francisco Linares Alcántara, estado Aragua, Venezuela. *Avan Biomed* 2018; 7: 7-16.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Heavy metals in soft tissue of blue crab (*Callinectes sapidus*) of Puerto Concha, Colon Municipality, Zulia State

(Metales pesados en tejidos blandos de cangrejo azul (*Callinectes sapidus*) de Puerto Concha, municipio Colón, estado Zulia)

Luis V. Gutiérrez-Peña^{1,2}, David Picón², Iserlis A. Gutiérrez¹, Milton Prada¹, Pablo E. Carrero², Yelitz J. Delgado-Cayama², Ever O. Gutiérrez¹, Miguel Morón¹, Carlos E. González¹, Nelva D. Lara¹, José R. Vielma Guevara^{1,3} ✉,

¹ Universidad Nacional Experimental Sur del Lago "Jesús María Semprum", Laboratorio de Análisis Químico (LAQUNESUR), Santa Bárbara de Zulia, Venezuela

² Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

³ Laboratorio de Fisiología de Parásitos, Centro de Biofísica y Bioquímica (CBB), Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Altos de Pipe Venezuela

Recibido: 3 de Diciembre de 2017.

Aceptado: 1 de Julio de 2018.

Publicado online: 15 de Julio de 2018.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(17)0703-O

Abstract (english)

To aim was determine the concentrations of heavy metals in soft tissues of blue crab (*Callinectes sapidus*) in Puerto Concha, Colon municipality, Zulia state. The study was descriptive and experimental. For this, a sampling consisting of 37 catches were taken during almost three years, from April 2007 to February 2010. Determinations of heavy metals: lead (Pb), cadmium (Cd), nickel (Ni), chromium (Cr), cobalt (Co), arsenic (As), manganese (Mn), copper (Cu), vanadium (V) and thallium (Tl) by electrothermal atomic absorption spectrophotometry (ETAAS) were quantified. The results were expressed in mg/kg dry mass. The average concentrations of heavy metals did not exceed the permitted limits, however the presence of highly toxic metals such as Pb, Cd, As and Cr with unknown biological function is cause for concern and alert. The presence of toxic metals in soft tissues of blue crab, leads us to propose the study of these metals in living organisms, water and sediments near the affluent of the rivers, to detect the possible sources of pollution and take correctives to curb the entry of these elements into the environment (avoiding progressive deterioration of Maracaibo Lake). *Callinectes sapidus* is a key species in the studied ecosystem and could play an important role in transferring contaminants to higher trophic levels and the presence of these elements may raise concern for local biota.

Keywords (english)

Callinectes sapidus, heavy metals, lead, copper, atomic absorption spectrophotometry (source: MeSH)..

Resumen (español)

El objetivo fue determinar las concentraciones de metales pesados en los tejidos blandos del cangrejo azul (*Callinectes sapidus*) en Puerto Concha, municipio Colón, estado Zulia. El estudio fue descriptivo y experimental. Para ello, se tomaron muestras de 37 capturas durante casi tres años, desde abril de 2007 a febrero de 2010. Las determinaciones de metales pesados: plomo (Pb), cadmio (Cd), níquel (Ni), cromo (Cr), cobalto (Co), arsénico (As), manganeso (Mn), cobre (Cu), vanadio (V) y talio (Tl) mediante espectrofotometría de absorción atómica electrotermica (ETAAS) fueron cuantificadas. Los resultados se expresaron en mg/kg de masa seca. Las concentraciones promedio de metales pesados no excedieron los límites permitidos; sin embargo, la presencia de metales altamente tóxicos como Pb, Cd, As y Cr con función biológica desconocida es motivo de preocupación y alerta. La presencia de metales tóxicos en los tejidos blandos del cangrejo azul, nos lleva a proponer el estudio de estos metales en organismos vivos, agua y sedimentos cerca de los afluentes de los ríos, para detectar posibles fuentes de contaminación y tomar medidas correctivas para frenar la entrada de estos elementos en el medio ambiente (evitando el deterioro progresivo del Lago de Maracaibo). *Callinectes sapidus* es una especie clave en el ecosistema estudiado y podría jugar un papel importante en la transferencia de contaminantes a niveles tróficos más altos y la presencia de estos elementos puede generar preocupación por la biota local.

Palabras clave (español)

Callinectes sapidus, metales pesados, cobre, plomo, espectrofotometría de absorción atómica (fuente: DeCS).

Introduction

The environment and natural resources have always been of paramount importance for human development. The high degradation of natural resources, and consequently its progressive shortage, represent latent threats to the well-being of current and future generations, and this have demolished the old myth of the inexhaustibility of the natural resources (1-2). In Venezuela, environmental pollution has been poorly controlled, which depends on the amount and type of pollutants, the speed of introduction thereof, and the self-purification capacity of the medium.

The sources of this pollution comes from geochemical origins, or anthropogenic activities: mining, agriculture, industrial processes, urban development, consumption and exploitation of fossil resources, and others; that alter the different biological systems balance, generating environmental pollution (3). Currently there are programs for monitoring and control of environmental contamination by heavy metals, radionuclides and pesticides in several countries of the world (4).

In Latin America, there are investigations concerning the analysis of some biological organisms as potential pollution indicators (5). The quantification of trace elements in these organisms is an important aspect of environmental analytical chemistry. Investigations into the analysis of heavy metals in some biological organisms, potential indicators of pollution have begun (5). Recently, heavy metals have

attracted attention because of its harmful effects; hence it is imperative to have reliable analytical techniques. According to the Agency for Toxic Substances and Disease Registry into list of dangerous substances (6), the toxicity of heavy metals that threaten human health will have the following decreasing order: Pb> Cd> Ni > Zn> Cr> Cu> Mn.

There are many works that discuss the possibility of knowing the quality of aquatic systems from the analysis of contaminants in bivalves, sponges, clams, mussels and crabs, that can accumulate due to the respective eating habits of these organisms (4, 5, 7).

The blue crabs are opportunistic omnivores and detritivores, their diet consists of a wide variety of prey, including bivalves, fish, gastropods, and other crustaceans, as well as plant matter (7-11).

Maracaibo's Lake is located in the state of Zulia, in the western part of the Bolivarian Republic of Venezuela. It has 13,820 square kilometers, which makes it the largest lake in Latin America; due to its size it is considered an inland sea. The Maracaibo Basin is one of the areas with the greatest oil wealth in the world. The overfishing of the blue crab in Maracaibo's Lake is subject to artisanal fishing; although its capture, processing and commercialization, generates a significant amount of foreign exchange with a market in constant growth, given the current high demand, mainly in the population of the United States, which is established as the main market for the processed product.

Callinectes sapidus is an important crab in different localities of the area south of Maracaibo Lake, where it is consumed largely by humans. Because of this, these species play an important role in the transfer of contaminants other trophic levels (12). The aim is to determine the concentrations (mg/Kg on dry mass) of heavy metals, such: Pb, Cd, Ni, Cr, Co, As, Mn, Cu, V and Tl, in soft tissues of blue crab.

Materials and methods

The work was developed in an area between the south-western and eastern coasts south of Maracaibo Lake, which make up the vast floodplain in which empty the rivers: Santa Ana, Bravo, Catatumbo, Escalante, Chama, Capaz, Tucani, Caus and Motatán. The hydrographic systems that determine this plain, carrying the large volumes of sediment from the eastern section of the western branch of the Andes, which have given rise to tubular deltas like those seen at the mouth of the Catatumbo and Escalante rivers (9), and the coastal lagoons separated from the main body of the lake, by thin barriers of clay-sand sediments (13).

A total of 37 blue crab catches were taken, between April 2007 and February 2010. The fishing was carried out by members of the "Chamita Fishermen's Cooperative", and generally began at dawn, covering an average of six hours per day, which ended around noon. The long line technique was performed using chicken heads as bait. Two of the researchers accompanied the fishermen on their boats, during some of their working hours (to determine by geolocation by satellite, the geographical location of the capture sites). The data obtained were ordered following a lunar calendar. Table 1 shows the geographic coordinates of each of the stations. Three samplings per season of captures were made by each working group.

Treatment of samples

The samples were placed in plastic bags and transported on ice until further analysis in the laboratory. Once they arrived at the Molecular Spectroscopy Laboratory, at the University of Los Andes, Mérida, they were washed with distilled water to remove the sand and sediments that were found adhered to their body; subsequently, the weight, sex and respective morphometric of the blue crab were recorded (11). The samples were dried for 72 hours at 80 °C, and then subjected to lyophilization. 0.25 grams of dry pulverized homogenized soft material were weighed, and a 3:1 mixture of HNO₃/H₂O₂ was added,

to finally heat the preparations in a plate for one hour. A final volume of 25 ml was taken.

Equipment

The Thallium determination was performed using an atomic absorption spectrometer Analyst model 600 (Perkin-Elmer) equipped with a graphite atomizer with transverse heating and Zeeman background correction effect. THGA graphite tubes equipped with integrated platforms to pyrolytic graphite (Perkin-Elmer) were used. As radiation source, lamp hollow cathode lead, cadmium, nickel, chromium, cobalt, arsenic, manganese, copper, vanadium and thallium, of the Perkin-Elmer brand was used.

Reagents

A standard solution of 1000 mg/L of lead, cadmium, nickel, chromium, cobalt, arsenic, manganese, copper, vanadium and thallium was used. All working solutions were prepared by appropriate dilution of the above solution, with distilled and deionized water (18 MΩcm).

Results

The results obtained in our study are presented in Table 2, where the averages ± standard deviations can be observed for each of the eight heavy metals quantified in soft tissues of *C. sapidus* from Puerto Concha, Zulia state, during our sampling period. It should be noted that the levels of V and Tl were not detected in any of the samples corresponding to the 37 captures taken, in the soft tissues of the blue crab.

Discussion

The presence of heavy metals in the soft tissues of the blue crab can be related to the discharges of waste from the oil industry, served directly from the river basins and sub-basins, which flow into Maracaibo's Lake, representing the most important source of pollution for this ecosystem in Venezuela. The blue crab can be considered a bioaccumulative organism of different beneficial chemical substances and other toxic substances. Other species of crabs also show this potential of bioaccumulation, in this sense; the red crabs (*Cancer productus*) showed evidence of bioaccumulation of heavy metals, with a high variability in the levels of some polluting metals. It is important to note at this point in our discussion that the bioavailability of

Table 1. Sampling blue crab (*Callinectes sapidus*), Puerto Concha, Zulia state.

Station	Coordinates
Chamita	09°06'607"N and 071°43'036"W
La Boyera	09°07'685"N and 071°43' 539"W
Costa de Los Palos	09°09'936"N and 071°44'247W
La Hormiga	09°12'970"N and 071°44'512"W
Boca Zulia	09°14'092"N and 071°44'248"W
Frente de Birimbay	09°15'310"N and 071°43'890"W
La Lagunita	09°16'183"N and 071°43'605"W

metals in sediments did not always lead to the accumulation of red crabs in muscle tissue (14).

Another possible cause that could affect the levels of heavy metals found in our study is the use of antifouling paints, used for the cleaning and maintenance of the hulls of small boats and oil vessels, especially containing: Pb, Cd and Cr; which would fall directly into the water of Maracaibo's Lake. The presence of As (table 2) in the soft tissues of blue crabs, although at low levels, worries because it is highly toxic, for the biota of the ecosystem. Its origin can be related to the discharges of tributaries to Maracaibo's Lake containing high concentrations of agrochemicals, from different areas of agricultural production, used for the control of pests in agriculture.

By establishing possible comparisons between our data and those reported by other research groups, such as those presented by Santos et al. (2007) (8) in Maceio, Alagoas, Brazil, which is considered as "moderately contaminated area", all the elements analyzed presented low values for the elements analyzed. This was not the case in Puerto Concha, Zulia state (table 2); however, for Cd, Pb and As, the values were higher than other sites considered "uncontaminated" (7). Our values were (usually) higher than those reported by the group of Zotti et al., in 2016 (15) for metals in samples of *C. sapidus*, *Eriphia verrucosa* and *C. pagurus*.

This is also observed for Cd in soft tissues of blue crab (table 2), which were higher than some reports in some estuaries "unpolluted" in the United States (16). This may indicate the potential contamination by Cd, Cu and As in the area, from an unknown source. Cadmium is a toxic environmental pollutant that can disturb cell functions and even lead to cell death. At work of Ariano et al., in 2015 (17), the Cd concentrations in all samples of white crab meat, were found to be very low (below the limit of quantification), although brown crab meat showed

significantly higher Cd concentrations (up to 5.629 mg/kg wet weight; mean value, 1.465 mg/kg). Meanwhile in our results we obtained an average value 0.24 ± 0.05 mg/Kg dry mass, in blue crab.

The apoptosis induced by Cd in gill cells of crab was observed, which was evidenced by apoptotic DNA fragmentation, activations of caspases-3, -8 and -9 and the presence of apoptotic morphological features. The Cd elevated the intracellular concentration of Ca^{2+} , the protein concentration of calmodulin (CaM) and the activity of Ca^{2+} -ATPase in the gill cells of the crabs. The set of above results therefore indicate, that Cd evokes gill cell apoptosis through activating Ca^{2+} -CaM signaling transduction pathway (18).

The accumulation of lead is toxic to humans and crabs. The acute Pb exposure led to a reduction of survival rate of sperm and harmful effects at the cellular level of crab testes and accessory glands, which are most likely linked to Pb-induced oxidative stress (19). In the work of Cruz, Ramos and Ablan-Lagman (2015) (20) were determined heavy metal levels (Pb and Cu) in mud crabs (*Scylla* spp.) from East Bataan Coast. The average concentrations in the samples were 3.37×10^{-3} and 1.01 mg/L, both within WHO acceptable limits.

Meanwhile, the group Lavradas et al. (2014) (21) reported the presence of metals (Cu, Pb, Zn and Cd) in muscles, gills, soft tissues and eggs in specimens of male crabs; as well as ovigerous and non-ovigerous female specimens of *Callinectes* sp. in a reference site in the southeast of Brazil. The levels of metallothionein (MT) and reduced glutathione (GSH) were also determined. Results demonstrate that sex has a significant influence on metal, MT and GSH concentrations. Regarding human consumption, metal concentrations were lower than the maximum permissible levels established by international and Brazilian regulatory agencies, indicating that this species is safe for human consumption concerning this parameter. The presence of metals in *Callinectes* sp., however, is still of importance considering that this is a key species within the studied ecosystem and, therefore, plays a major role in the transference of pollutants to higher trophic levels (21).

Our results (table 2) have shown that the average values obtained for heavy metals in no case exceeded the permissible limits for human and animal consumption (established in the COVENIN standards of Venezuela). However, the presence of highly toxic metals such as Pb, Cd, As and Cr, which do not fulfill any biological function, are a cause for concern and it is recommended to carry out other complementary

Table 2. Levels of heavy metals in soft tissues of blue crabs (*Callinectes sapidus*) expressed in mg/Kg dry mass, Puerto Concha, Zulia state.

Elements ^a	Sampling 1	Sampling 2	Sampling 3	Averages
Cu	89.14±4.46	98.72±4.93	85.90±4.29	91.25±4.56
Co	0.26±0.05	0.37±0.01	0.43±0.05	0.35±0.03
Mn	2.39±0.11	3.60±0.18	3.97±0.19	3.32±0.16
Ar	0.31±0.05	0.42±0.02	0.53±0.02	0.42±0.03
Cr	0.29±0.01	0.39±0.02	0.45±0.03	0.38±0.02
Ni	0.37±0.01	0.41±0.02	0.57±0.02	0.45±0.02
Cd	0.26±0.13	0.25±0.01	0.20±0.01	0.24±0.05
Pb	1.05±0.05	0.89±0.04	0.71±0.03	0.88±0.04

Values are expressed as mean ± standard deviation. ^aEach determination was performed in triplicate.

studies for the determination of these metals in biocontrol organisms (such as *C. sapidus*), in water samples and in the sediments of the study area, to detect which are the sources of contamination? and take the corresponding measures to stop the entry of these toxic elements into the environment and prevent further deterioration of Maracaibo Lake. As a key species in the ecosystem, the blue crab could play an important role in the transfer of environmental contaminants to higher trophic levels and the

presence of these elements can generate concern for local biota and environmental balance.

Acknowledgement

The Department of Research and dissemination of knowledge, of the Universidad Nacional Experimental Sur del Lago "Jesus Maria Semprun," Project No. 021-C-2009.

Referencias

- Rahmanpour S, Ghorghani NF, Lotfi Ashtiyani SM. Heavy metal in water and aquatic organisms from different intertidal ecosystems, Persian Gulf. *Environ Monit Assess.* 2014; 186: 5401-59. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Mendoza-Carranza M, Sepúlveda-Lozada A, Dias-Ferreira C, Geissen V. Distribution and bioconcentration of heavy metals in a tropical aquatic food web: A case study of a tropical estuarine lagoon in SE Mexico. *Environ Pollut.* 2016; 210, 155-65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ansari TM, Marr IL, Tariq N. Heavy metals in marine pollution perspective-a mini review. *J Appl Sci.* 2004; 4: 1-20. [[Google Scholar](#)]
- Pérez M, Martínez G, Fermín I, Brito F. Metales trazas en tejidos blandos de *Callinectes ornatus* procedentes de las lagunas costeras Bocaripo y Chacopata (Península de Araya, estado Sucre). *Bol Inst Oceanogr Venezuela.* 2007; 46: 175-87. [[Google Scholar](#)]
- Charzeddine L, Andrade J, Martins C, Charzeddine S, Pérez M. Variación estacional de metales pesados en *Americonuphis magna* (Annelida: Polychaeta) y en sedimentos de la región nororiental de Venezuela. *Saber.* 2002; 4: 119-25. [[Google Scholar](#)]
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Priority List of Hazardous Substances, Atlanta, Georgia, USA. 2013.
- Bordon IC, Sarkis JE, Tomás AR, Scalco A, Lima M, Hortellani MA, Andrade NP. Assessment of metal concentration in muscles of blue crab, *Callinectes danae* S., from the Santos Estuarine system. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2012, 89: 484-8. [[Google Scholar](#)]
- Santos TO, Silva-Filho CA, Genezini FA, Figueiredo AMG, Furia R. Heavy metal accumulation in blue crabs (*Callinectes bocourti*) from Maceió, Alagoas, In: Proceedings of the International Atlantic Conference-INAC. Santos, SP, Brazil. 2007.
- Mutlu C, Turkmen M, Turkmen A, Tepe Y. Comparison of metal concentration in tissues of blue crab, *Callinectes sapidus* from Mediterranean Lagoons. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2011. 87, 282-6. [[Google Scholar](#)]
- Medina E, Barboza F. Lagunas Costeras del Lago de Maracaibo: Distribución, Estatus y Perspectivas de Conservación. *Ecotropicos.* 2006; 19: 128-39. [[Google Scholar](#)]
- Mejías D, Molina M, Lobo N, Contreras D. Ciclo lunar, captura, sexo, peso y talla del cangrejo azul (*Callinectes sapidus*, brachyura, portunidae) en el Sur del Lago de Maracaibo. *Bol Centro Invest Biol.* 2011; 45: 325-43.
- Adams DH, Engel ME. Mercury, lead, and cadmium in blue crabs, *Callinectes sapidus*, from the Atlantic coast of Florida, USA: a multipredator approach. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2014; 102: 196-201.
- Redfield AC. The tidal system of Lake Maracaibo, Venezuela. *Limnology and Oceanography.* 1961; 6: 1-12. [[Google Scholar](#)]
- Perry H, Isphording W, Trigg C, Riedel R. Heavy metals in red crabs, Chaceon quinquegens, from the Gulf of Mexico. *Mar Pollut Bull.* 2015, 101: 845-51. [[Google Scholar](#)]
- Zotti M, Coco LD, Pascali SA, Migoni D, Vizzini S, Mancinelli G, Fanizzi FP. Comparative analysis of the proximate and elemental composition of the blue crab *Callinectes sapidus*, the warty crab *Eriphia verrucosa*, and the edible crab *Cancer pagurus*. *Heliyon.* 2016. 2: e00075. [[Google Scholar](#)]
- Jop KM, Bieber RC, Hoberg JR, Shepherd SP. 1997. Analysis of metals in blue crabs, *Callinectes sapidus*, from two Connecticut

- estuaries. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1997; 58, 311-7. [\[Google Scholar\]](#)
17. Ariano A, Voi AL, D'Ambola M, Marrone R, Cacace D, Severino L. Levels of Cadmium in White and Brown Meat of Warty Crab (*Eriphia verrucosa*). *J Food Prot*. 2015, 78: 2253-6. [\[Google Scholar\]](#)
18. Wang J, Zhang P, Liu N, Wang Q, Luo J, Wang L. Cadmium Induces Apoptosis in Freshwater Crab *Sinopotamon henanense* through Activating Calcium Signal Transduction Pathway. *PLoS One*. 2015, 10: e0144392. [\[Google Scholar\]](#)
19. Li N, Hou YH, Ma DD, Jing WX, Dahms HU, Wang L. Lead accumulation, oxidative damage and histopathological alteration in testes and accessory glands of freshwater crab, *Sinopotamon henanense*, induced by acute lead exposure. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2015, 117: 20-7. [\[Google Scholar\]](#)
20. Cruz CC, Ramos G, Ablan-Lagman MC. Heavy metal levels in mud crabs (*Scylla* spp.) from East Bataan Coast. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2015, 22: 6359-63. [\[Google Scholar\]](#)
21. Lavradas RT, Hauser-Davis RA, Lavandier RC, Rocha RC, Saint' Pierre TD, Seixas T, Kehrig HA, Moreira I. Metal, metallothionein and glutathione levels in blue crab (*Callinectes* sp.) specimens from southeastern Brazil. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2014, 107: 55-60. [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Gutiérrez-Peña LV, Picón D, Gutiérrez LA, Prada M, Carrero PE, Delgado-Cayama YJ, Gutiérrez EO, Morón M, González CE, Lara ND, Vielma Guevara JR. Heavy metals in soft tissue of blue crab (*Callinectes sapidus*) of Puerto Concha, Colon Municipality, Zulia State. . *Avan Biomed* 2018; 7: 17-22.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



Factores anti-angiogénicos y preeclampsia. (*Anti-angiogenic factors and preeclampsia*)

Eduardo Reyna-Villasmil¹✉

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia, Venezuela

Recibido: 22 de Octubre de 2017.

Aceptado: 21 de Marzo de 2018.

Publicado online: 12 de Mayo de 2018

[ARTÍCULO DE REVISIÓN]

PII: S2477-9369(17)0704-R

Resumen (español)

La preeclampsia es secundaria a la disfunción endotelial sistémica materna causada por el desarrollo placentario anormal. Los mecanismos específicos de esta alteración aún se desconocen. Se han identificado factores de riesgo epidemiológicos y disfunciones inmunológicas que favorece la placentación anormal y la preeclampsia. Por otra parte, la angiogénesis placentaria anormal durante el embarazo, resultante de altos niveles de factores anti-angiogénicos, ha sido implicada en la patogénesis del síndrome, lo cual permite interconectar a la placentación anormal con la disfunción endotelial. La producción excesiva de estos factores anti-angiogénicos induce una disfunción endotelial al modificar la función de los factores pro-angiogénicos circulantes. Hasta ahora, se han propuesto numerosos factores placentarios, pero ninguno ha sido capaz de inducir un fenotipo típico real de preeclampsia. Descubrir los mecanismos de los factores angiogénicos alterados en la preeclampsia también puede proporcionar ideas sobre nuevas opciones preventivas y terapéuticas.

Palabras clave (español)

Angiogénesis; Disfunción endotelial; Pre-eclampsia; Hipertensión; Factores anti-angiogénicos

Abstract (english)

Preeclampsia is secondary to maternal systemic endothelial dysfunction caused by abnormal placental development. The specific mechanisms to this alteration are still unknown. Epidemiological risk factors and immunological dysfunctions have been identified that favor abnormal placentation and preeclampsia. On the other hand, abnormal placental angiogenesis during pregnancy, resulting from high levels of anti-angiogenic factors, has been implicated in the pathogenesis of the syndrome, which allows for the interconnection of abnormal placentation with endothelial dysfunction. Excessive production of these anti-angiogenic factors induces endothelial dysfunction by modifying the function of circulating pro-angiogenic factors. Until now, numerous placental factors have been proposed, yet none has been able to induce a typical phenotype of preeclampsia. Discovering the mechanisms of altered angiogenic factors in preeclampsia may also provide insights into new preventive and therapeutic options.

Keywords (english)

Angiogenesis; Endothelial dysfunction; Pre-eclampsia; Hypertension; Anti-angiogenic factors.

Introducción

Durante el embarazo normal, la placenta produce y coordina cambios en la vascularización que permiten la circulación sanguínea materno-fetal. Este proceso incluye la vasculogénesis y angiogénesis (1). Todo esto necesita de un delicado equilibrio de factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos (2).

La preeclampsia, un trastorno del embarazo caracterizado por hipertensión y proteinuria después las 20 semanas de gestación, afecta del 7 al 10% de las embarazadas y es una de las causas principales de mortalidad materna y fetal (3). Se ha demostrado que la remoción de la placenta resuelve los síntomas clínicos del síndrome, lo que sugiere que esta desempeña un papel central en la patogénesis (4). En las preeclámpticas, la placenta produce varios factores anti-angiogénicos, como la tirosina-quinasa 1 similar al fms soluble (sFLT-1) y la endoglina soluble (sEng), en cantidades superiores a las observadas en embarazadas normales (5). Se considera que el desequilibrio entre los factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos observados en la preeclampsia son la causa de la vascularización placentaria anormal.

Se siguen proponiendo hipótesis para explicar el origen de la alteración de los factores anti-angiogénicos en la preeclampsia. El objetivo de esta revisión se enfoca en discutir el desarrollo vascular normal durante el embarazo y el papel que juega el desequilibrio de los factores anti-angiogénicos en la disfunción endotelial en la preeclampsia.

Vasculogénesis y angiogénesis placentaria

El desarrollo vascular placentario incluye mecanismos de vasculogénesis y angiogénesis (1). La vasculogénesis (diferenciación de precursores

endoteliales en células endoteliales que recubren los vasos) comienza en las primeras semanas del embarazo. Durante este proceso, una sub población de células precursoras mesenquimales se transforma en precursores hemangioblásticos endoteliales. Esta diferenciación celular lleva a la aparición de los nuevos vasos sanguíneos placentarios (6).

La vasculogénesis es seguida por la angiogénesis (formación de nuevos capilares a partir de los ya existentes). Desde el día 21 del embarazo, los factores angiogénicos solubles, expresados por trofoblasto placentario, la decidua y los macrófagos actúan en la formación de capilares dentro de las vellosidades coriónicas placentarias (7,8). Estos lechos capilares se expanden continuamente hasta la semana 26 de gestación. Desde la semana 26 hasta el término del embarazo, el crecimiento vascular de las vellosidades se limita principalmente a la formación de vellosidades intermedias maduras que contienen bucles capilares poco ramificados (6).

La angiogénesis está estrictamente controlada por factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos. El desequilibrio en este proceso puede conducir a respuestas angiogénicas excesivas o insuficientes, que se ha asociado con diferentes patologías (1). Estudios en humanos y modelos animales han demostrado que factor de crecimiento y transformante neta (TGF-beta) y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) señalización desempeñar un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis vascular fisiológica mediante la modulación de la función de las células endoteliales (9,10). Entre los factores angiogénicos expresados por la placenta durante esta fase, el sFLT-1 y la sENG desempeñan un papel central en este proceso.

FLT-1 completa

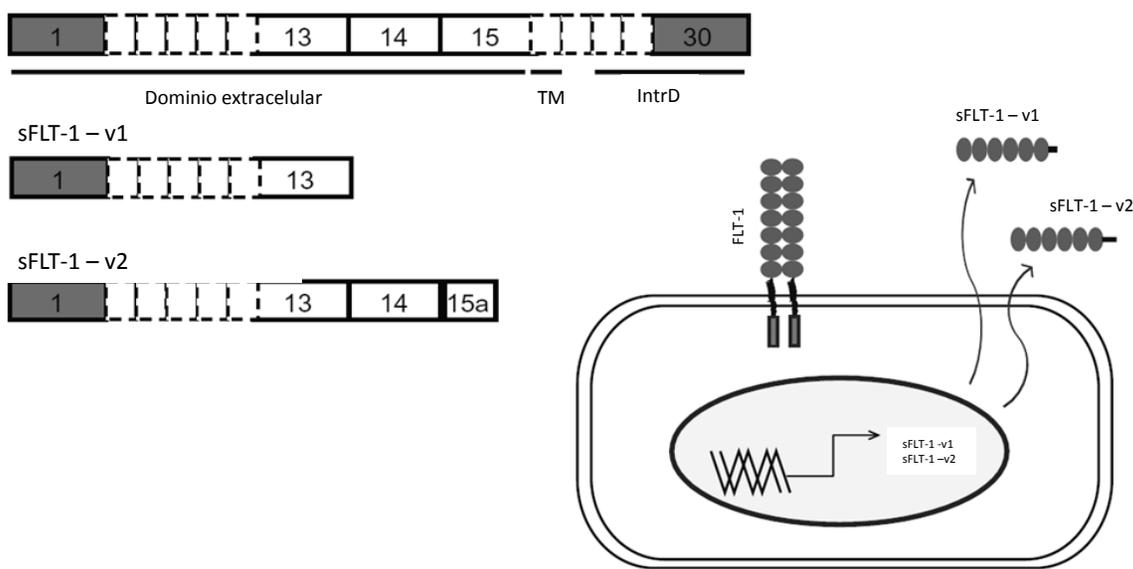


Figura 1. Diferentes formas de transcripción y generación de sFLT-1.

Factor de crecimiento vascular endotelial

La familia del VEGF es un grupo de moléculas multifuncionales que participan en diversos procesos biológicos durante el desarrollo y en condiciones tanto fisiológicas como patológicas. Sus miembros son incluye VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D (11). La forma predominante, VEGF-A, es un factor que actúa en el ciclo de división celular endotelial específico, tienen propiedades pro-angiogénicas y anti-angiogénicas y se expresa en tres isoformas diferentes (12). Tres tipos de receptores de VEGF (VEGF-R) se activan luego de la unión con el factor: FLT-1, Flk1 (VEGF-R2) y FLT-4 (VEGF-R3). Dos co-receptores, neuropilinas y proteoglicanos de heparán sulfato, modifican la actividad de los receptores en diversas formas (13). El FLT-1 se une al VEGF-A, VEGF-B y factor de crecimiento placentario (PlGF), mientras que Flk1 se une a VEGF-A y VEGF -C y FLT-4 se unen a VEGF-C y VEGF -D (14).

El VEGF y sus receptores son cruciales para el desarrollo vascular normal y la formación de vasos linfáticos. Los VEGF-R poseen un dominio extracelular, un dominio trans-membrana y un dominio tirosina-quinasa intracelular. La unión de diferentes factores conduce a dimerización del receptor y activación de la tirosina-quinasa, iniciando diferentes vías de señalización intracelulares que modulan las funciones biológicas y vasculares. El FLT-1 y el Flk1 regulan la

señalización de la función de las células endoteliales, tales como proliferación, migración, formación de túbulos y ramificaciones (15). La señalización de VEGF-R3 es importante para el desarrollo de los vasos linfáticos (16). El VEGF induce el desarrollo vascular placentario a través de sus interacciones con alta afinidad a los receptores FLT-1 y Flk1, activando la tirosina-quinasa de las células placentarias (17). Se ha demostrado que el VEGF regula la estabilidad de las células endoteliales, la función de las células endoteliales y la permeabilidad periventricular cerebral (18).

La importancia de FLT-1 y Flk1 en la función vascular se volvió evidente a partir del estudio de ratones que carecían de estas estructuras. En ausencia de FLT-1 o Flk1 produjo muerte embrionaria por alteración del funcionamiento vascular, pero con diferencias para cada uno de los fenotipos. Los ratones con ausencia de FLT-1 mostraron organización vascular irregular caracterizada por proliferación de células endoteliales, mientras que embriones con ausencia de Flk1 mostraron ausencia de islas y vasos sanguíneos (19). El dominio extracelular de ambos receptores consta de siete dominios homólogos extracelulares. Solo el segundo dominio homólogo es suficiente para permitir la unión de VEGF a FLT-1, mientras que Flk1 requiere del segundo y tercer dominio homólogos para una unión adecuada (20). El VEGF-A tiene mayor afinidad por el FLT-1 que por el Flk1, esto puede ser explicado por las diferencias en los dominios extracelulares de unión. Sin embargo, la actividad

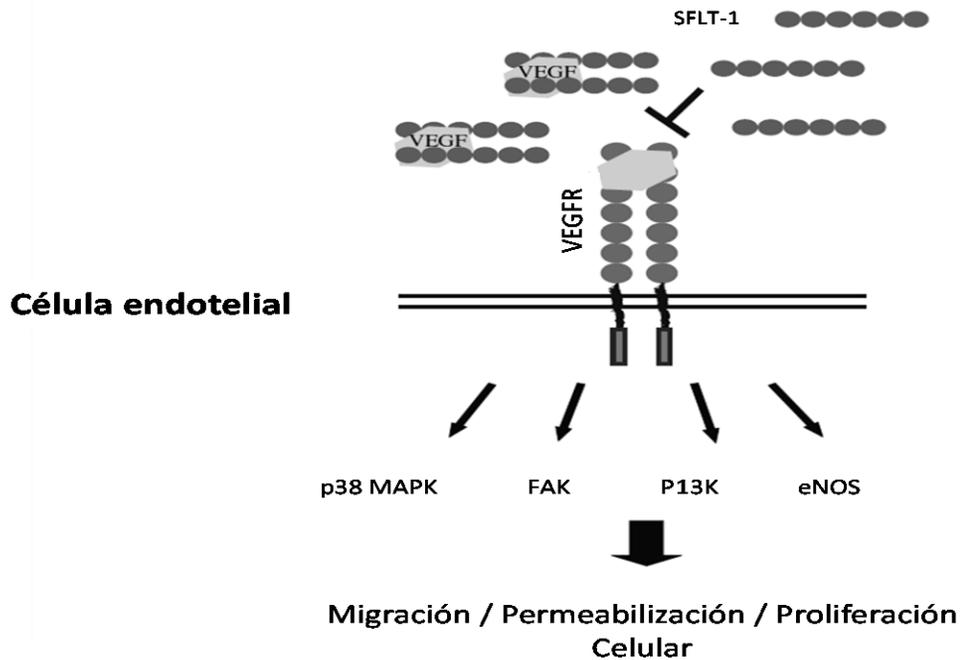


Figura 2. Señalización VEGF/FLT-1 y efectos del sFLT-1.

tirosina-quinasa de la FLT-1 en respuesta a la unión con VEGF-A es débil (21), posiblemente porque el dominio yuxtamembrana en la región intracelular reprime la activación (22).

Los ratones que carecen del dominio tirosina-quinasa asociado al FLT-1 en la membrana, pero con el dominio de unión al ligando intacto, no mostraron defectos en el desarrollo vascular, lo cual sugiere que esta no es necesaria para cumplir este paso (23). En conjunto, estos datos sugieren que FLT-1 puede funcionar como señuelo receptor de VEGF-A, regulando la biodisponibilidad de unirse a Flk1 (15). La PlGF se une directamente a FLT-1 y acentúa la angiogénesis secundaria al efecto del VEGF a sobre el Flk1 (24). El PlGF puede competir con VEGF-A para unirse a FLT-1, promoviendo indirectamente la señalización VEGF-A / Flk1 al aumentar la

disponibilidad del factor para unirse al receptor (25). Por otra parte, evidencia experimental indica que FLT-1 no sólo sirve para potenciar el eje VEGF-A / Flk1, sino que también está involucrado directamente en la señalización. Tanto el VEGF-A como el PlGF producen fosforilación del receptor FLT-1 alterando la señalización (24).

La pérdida de la actividad de la tirosina-quinasa de la FLT-1 produce inflamación y angiogénesis deficiente en enfermedades como aterosclerosis, metástasis pulmonar y artritis reumatoide (26). Además, puede actuar como regulador negativo de la célula endotelial durante el proceso de brotación y ramificación vascular (27). Hasta la fecha, la función del FLT-1 en la angiogénesis es evidente, pero la señalización exacta aún debe determinarse.

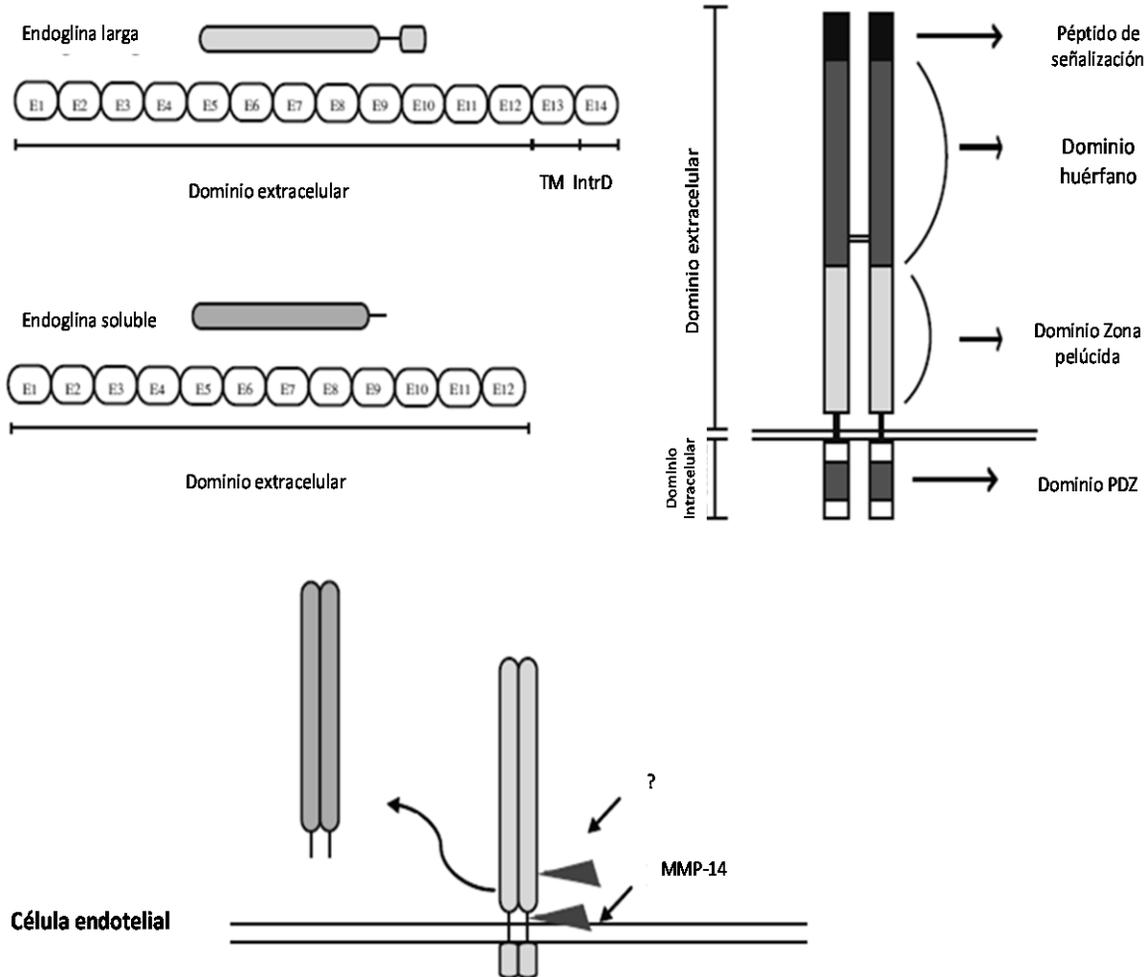


Figura 3. Diferentes formas y generación de la endoglina

El FLT-1 está codificado por 30 exones. El sFLT-1 es una variante que no está unida a la membrana celular y se genera a través de empalmes alternativos de los exones 1 al 13 (fig. 1) (28). Tanto sFLT-1 como FLT-1 comparten los primeros seis dominios homólogos, que son esenciales para su actividad (17). La aparición del sFLT-1 es posiblemente regulado por hipoxia y la desmetilasas de histonas jumonji (29). Diferentes estudios han descrito variantes adicionales del sFLT-1, (denominado sFLT-1-v2, sFLT-1-v3, sFLT-1-v4). Todos comparten el dominio extracelular seguido de una cola corta C-terminal pero poseen diferentes composiciones (30). A diferencia de las otras variantes, se ha descrito que el sFLT-1-v2 tiene expresión elevada en tejidos placentarios como una forma de sFLT-1 no endotelial de (31). No obstante, su importancia en la función placentaria in

vivo aún no ha sido investigada. Además del empalme alternativo, se ha encontrado otra versión de sFLT-1 producto de la escisión proteolítica y expresado por las células encontradas en cuadros de leucemia (32). No se conoce si este mecanismo proteolítico también contribuye a al aumento de las concentraciones en la preeclampsia.

La SFLT-1 secuestra al VEGF-A, VEGF-B y PlGF circulante (fig. 2) (24). Además, puede formar un complejo estable con el dominio extracelular del Flk1, interfiriendo con la dimerización del receptor y la señalización intracelular (33). Debido a la neutralización del sFLT-1 a sus ligandos naturales, se ha desarrollado un señuelo que contiene los primeros tres dominios homólogos (34). Se ha demostrado que tanto el sFLT-1 como el señuelo actúan como

reguladores negativos de la función endotelial (35) y la angiogénesis (36).

Endogлина soluble

La endogлина es una glicoproteína unida a la membrana que funciona como un co-receptor auxiliar para los miembros de la familia del TGF-beta (37). Esta super-familia incluye, además, activinas y proteínas morfogenéticas óseas (BMP) que actúan sobre varios tipos celulares. Las señales de estos factores se realizan a través de los receptores de complejos de tipo I y tipo II de serina/treonina proteína quinasa (T β RI / II) (38). La endogлина tiene un dominio extracelular, un único dominio transmembrana y un pequeño dominio citoplasmático (39). El dominio extracelular está formado por un péptido de señalización, un dominio huérfano y un dominio de zona pelúcida involucradas en la oligomerización. Los dominios extracelular e intracelular median las interacciones heterodiméricas con los T β RI / T β RII (40). El TGF-beta sólo se une a la endogлина en complejo con T β RI, mientras que BMP-9 se une directamente al dominio

huérfano (41).

La endogлина está estrechamente relacionada con el co-receptor betaglicano. Este último se une a TGF-beta1 y beta3, mientras betaglicano interactúa con las tres isoformas TGF-beta (9). Los efectos específicos del TGF-beta por tipo celular están mediados por los receptores auxiliares que poseen patrones diferenciales de expresión e interactúan con diferente afinidad a cada isoformas. Debido a división diferencial de ARN mensajero, existen dos formas de endoglinas: la endogлина de forma larga (L-endogлина) y la endogлина de forma corta (S-endogлина). La L-endogлина es la isoforma expresada en forma más abundante (42). Aparte de las formas ligadas a la membrana, la endogлина puede existir como una forma soluble (fig. 3).

La endogлина se expresa escasamente en las células endoteliales senescentes, pero se expresa activamente en las células endoteliales proliferativas. Además de las células endoteliales, también se expresa en el sincitiotrofoblasto (43), células estromales (44), hematopoyéticas y placentarias a término (45). Su expresión es inducida y regulada por la hipoxia, TGF-

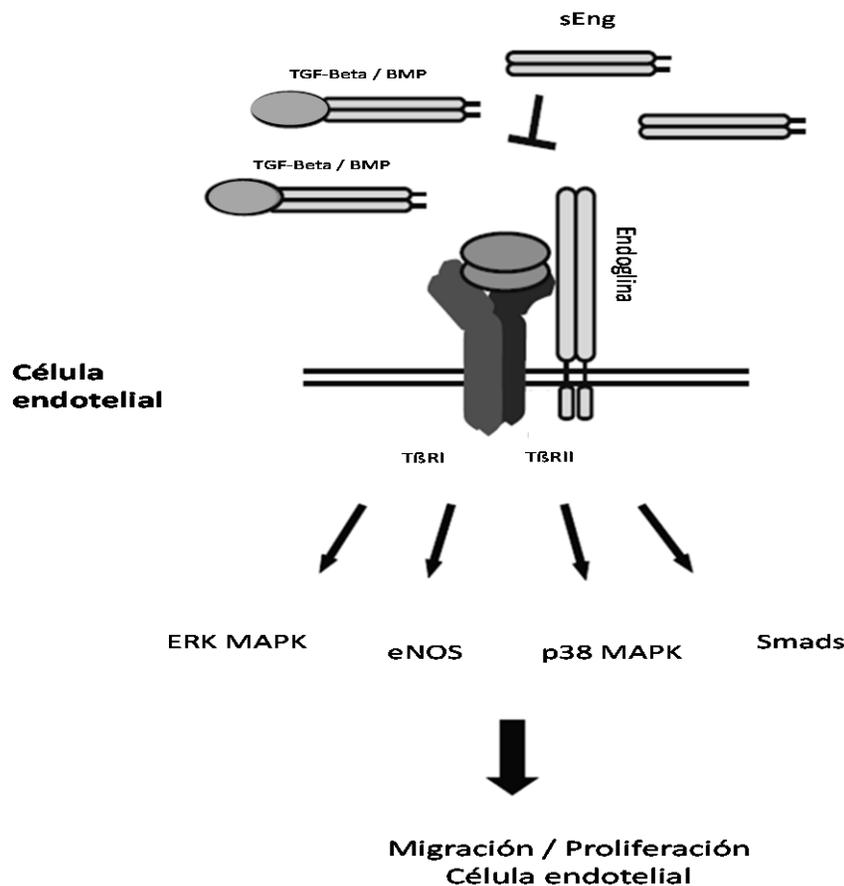


Figura 4. Señalización de TGF-beta / BMP / endogлина y efectos de la sEng.

beta1, TGF-beta3 y BMP-9 (41). Las células endoteliales aórticas de ratones que carecen de endogлина muestran proliferación, migración, secreción de VEGF reducida y expresión disminuida de la sintasa de óxido nítrico endotelial (46). También se demostró que las células endoteliales derivadas de embriones sin endogлина tienen alteraciones de la proliferación (38). El aumento de la expresión de endogлина protege a las células endoteliales de la apoptosis inducida por TGF-beta1 (46). Su importancia en la biología vascular se demostró por su papel en la muerte embrionaria debido a la angiogénesis defectuosa in vivo de ratones que carecen de endogлина (47).

Las concentraciones séricas de sEng están elevadas en las preeclámpticas (48, 49), así como en pacientes con cáncer de mama y colorrectal (50), provocando una respuesta angiogénica anormal. Se ha informado de que sEng se genera a través de la metaloproteinasas (MMP)-14 que interviene en la separación de la endogлина en la membrana en pacientes con cáncer colorrectal, en un sitio cercano al dominio transmembrana de endogлина (fig. 3) (50). Este sEng posee todo el dominio extracelular y mantiene su capacidad de unión a TGF-beta y BMP-9 (5, 41). Por lo tanto, el desprendimiento local es una fuente potencial de sEng, que posteriormente puede afectar la angiogénesis en el microambiente tumoral. Se ha comprobado que MMP-14 participa en la generación de sEng en pacientes con preeclampsia. Esta se expresa en el sincitiotrofoblasto e interactúa dentro de la placenta de las preeclámpticas. El tratamiento de las células trofoblásticas con inhibidores de MMP-14 atenúa la producción de sEng (51).

Se ha demostrado que sEng inhibe la angiogénesis en estudios ex vivo (50, 52). La sEng puede ejercer efectos anti-angiogénicos en las células endoteliales a través de la modulación de la señalización de TGF-beta / BMP (48, 52). Estudios in vitro han demostrado que interfiere con la señalización de TGF-beta y la actividad de la sintasa de óxido nítrico (48). La explicación para estos hallazgos es que la sEng funciona como bloqueador de los factores circulantes, afectando el equilibrio de la señalización vascular de TGF-beta / BMP. También es posible que por la unión a los receptores de TGF-beta, la sEng interfiera con la disponibilidad de la TGF-beta para unirse a los receptores unidos a la membrana (fig. 4) (52).

Desarrollo vascular normal en el embarazo

A medida que avanza el embarazo, el citotrofoblasto migra hacia las arterias espirales uterinas y las arteriolas deciduales. En esta etapa, también sufren una transformación fenotípica de las características epiteliales a endoteliales. El citotrofoblasto invasor disminuye la expresión de moléculas de adhesión (caderina-E y $\alpha 6\beta 4$) y comienzan a producir moléculas de adhesión específicas de células endoteliales (caderina vascular endotelial y $\alpha V\beta 3$) (53). El reemplazo de la capa endotelial de las arterias espirales uterinas disminuye su capacidad de resistencia y, por lo tanto, aumenta el flujo sanguíneo placentario. Este proceso es fundamental para proporcionar nutrientes - oxígeno a la placenta y al feto en desarrollo (54). Se ha propuesto que la remodelación de las arterias espirales también es regulada por los factores angiogénicos angiopietina-1 y angiopietina-2 (49). Se están realizando investigaciones para descubrir aquellos mecanismos subyacentes en la progresión de la vasculogénesis y la angiogénesis durante la placentación normal y las razones de la tolerancia materna a la invasión de citotrofoblasto.

Desarrollo vascular anormal en la preeclampsia

En las preeclámpticas, las altas concentraciones circulantes de factores anti-angiogénicos de origen placentario contribuyen a la disfunción endotelial materna y a las manifestaciones clínicas observadas en la preeclampsia (55). La expresión placentaria y las concentraciones circulantes de sFLT-1 y sEng están marcadamente aumentadas en las preeclámpticas (5, 48, 49, 56). La elevación de las concentraciones de estos factores precede a la aparición clínica del síndrome y se correlaciona con la severidad de la preeclampsia (49, 56, 57).

El sFLT-1 placentario es producido en cantidades superiores a las embarazadas normotensas, aproximadamente 5 semanas antes de la aparición clínica de la preeclampsia (56). Se considera que compromete la angiogénesis al unirse al VEGF y PlGF circulantes, inhibiendo las acciones mitogénicas y homeostáticas en las células endoteliales (58). Existen varias vías para regular la producción de sFLT-1: hipoxia placentaria, anomalías genéticas, estrés oxidativo, inflamación y deficiencia de catecol-O-metil transferasa (59). En ratas gestantes a las que se les administró sFLT-1 exógeno desarrollaron sintomatología de preeclampsia, incluyendo hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular (5). Se ha demostrado que los anticuerpos contra VEGF

inducen daño endotelial glomerular y proteinuria en ratones no gestantes (60). Además, estudios *in vitro* han demostrado que los anticuerpos exógenos contra sFLT-1 pueden revertir el estado anti-angiogénico causado por el plasma de las preeclámpticas (58). Se ha propuesto que también contribuye al aumento del riesgo de preeclampsia en embarazos molares (10,61) y gemelares (62). El uso de inhibidores de VEGF para el tratamiento de la angiogénesis en pacientes con cáncer se ha asociado con aparición de hipertensión, proteinuria, elevación de la concentración de enzimas hepáticas circulantes, edema cerebral y leucoencefalopatía posterior reversible – hallazgos similares a los observados en pacientes con preeclampsia y eclampsia (63, 64). Estos estudios recalcan el papel central de sFLT-1 y la alteración de la señalización del VEGF en el desarrollo de la preeclampsia.

Se han descubierto varias variantes de sFLT-1 sólo se encuentra en los primates (65). La expresión de la isoforma e15a del sFLT-1 se incrementa marcadamente en las preeclámpticas (65, 66). Esta se produce principalmente en porciones anormales del sincitiotrofoblasto degenerado, conocidos como “nudos sincitiales” (65). Se ha propuesto que, en los humanos, esta isoforma de sFLT-1 puede haber aparecido para proteger a los diferentes órganos de la señalización negativa del VEGF.

Aunque sFLT-1 tiene un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia, es poco probable que por sí sola controlen la aparición y desarrollo del

síndrome. La sEng está aumentada en la preeclampsia y actúa en conjunto con sFLT-1 provocando disfunción endotelial (48). En forma similar a sFLT-1, las concentraciones circulantes de sEng están elevadas semanas antes de la aparición del síndrome (49). Los animales tratados con sFLT-1 y sEng muestran signos de preeclampsia severa, incluyendo síndrome HELLP (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) (48). Los efectos de sEng pueden ser mediados por el bloqueo de la vasodilatación dependiente de óxido nítrico, lo que sugiere que la actividad de la sintasa de óxido nítrico y/o la producción de este puede ser inhibida por la sEng (67).

Factores antiangiogénicos como biomarcadores circulantes para la preeclampsia

Dado que la hipertensión y la proteinuria no son síntomas exclusivos de la preeclampsia, un marcador diagnóstico específico es necesario para el diagnóstico y la prevención temprana de la preeclampsia. Con este fin, una serie de biomarcadores han sido objeto de estudio (68). La expresión de sFLT-1 y sEng se incrementa en las preeclámpticas antes de la aparición del síndrome clínico, lo que indica su valor predictivo. Sin embargo, las concentraciones de la primera durante el embarazo son variables, por lo que es difícil interpretar su precisión pronóstica.

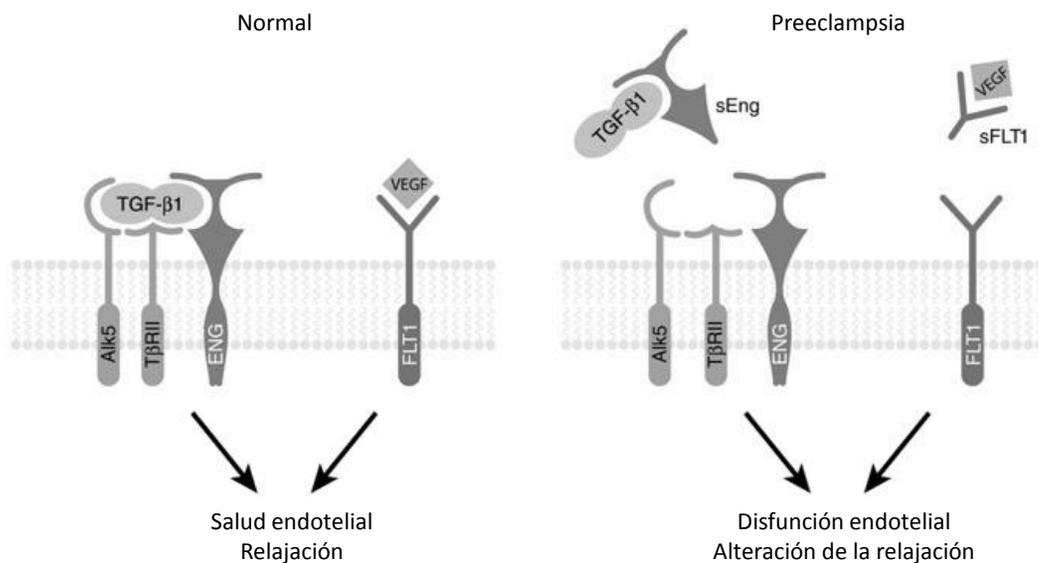


Figura 5. El sFLT-1 y sEng causan disfunción endotelial antagonizando la señalización de VEGF y TGF-beta1.

Varios estudios recientes han analizado la relación sFLT-1 / PIGF para evaluar su capacidad como indicador para el inicio de la enfermedad. Esta proporción aumenta antes de la aparición de la preeclampsia, pero no distingue a las preeclámpticas de las embarazadas con hipertensión gestacional. Además de las concentraciones aumentadas de sFLT-1, las concentraciones de sEng también están aumentadas en las preeclámpticas con cambios en la relación (49). Se ha demostrado que el aumento de las concentraciones de sEng permite discriminar a las preeclámpticas de las embarazadas con hipertensión gestacional y de las hipertensas crónicas (69).

Las pruebas de determinación disponibles para la detección de sFLT-1 están compuestas por anticuerpos que no distinguen las diferentes isoformas que se expresan en forma diferencial en la placenta (31). El uso de pruebas discriminantes podría evaluar específicamente las funciones potenciales de diferentes isoformas en la patogénesis de la preeclampsia. Con respecto a la detección de sEng, se han descrito diferentes pesos moleculares. Esto parece ser variable en diferentes entornos experimentales. Para validar el valor de predicción de sEng, se necesitan más estudios para entender la fuente de diferentes formas.

Importancia clínica.

A medida que el papel del desequilibrio angiogénico en la preeclampsia se vuelve más claro, nuevas vías para el diagnóstico, predicción y tratamiento están disponibles. En las preeclámpticas, los cambios en las concentraciones plasmáticas de los factores anti-angiogénicos también pueden ser útiles en la predicción de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (70).

También se han sugerido estrategias terapéuticas para abordar el desequilibrio angiogénico en la preeclampsia. En un modelo animal, el tratamiento con VEGF-121 mejora la tasa de filtración glomerular y la función endotelial, disminuyendo la hipertensión asociada con isquemia placentaria (71) y a la sobre expresión de sFLT-1 (72). Las estrategias terapéuticas para tratar el desequilibrio angiogénico pueden reducir significativamente la mortalidad materna y neonatal asociada a la enfermedad

Conclusión

Existe evidencia sustancial que apoya el papel de sFLT-1, sEng y otras proteínas anti-angiogénicas en el desarrollo de la preeclampsia. Por otra parte, aún quedan varios aspectos importantes pendientes para su exploración. Por ejemplo, como los polimorfismos, las variaciones del número de reproducciones o cambios epigenéticos afectan el balance de los factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos producidos por la placenta en la preeclampsia. También se necesita definir mejor la regulación del desarrollo vascular placentario y la expresión de estos factores en embarazos normales y patológicos. A medida que se continúen haciendo descubrimientos, es de esperar que sea posible crear herramientas de diagnóstico que puedan detectar la aparición de la enfermedad antes del inicio de los síntomas y desarrollar terapias que modifiquen su curso.

Conflicto de interés

El autor declara no tener ningún conflicto

Referencias

1. Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C, Torres-Cepeda D. Vasculogénesis y angiogénesis durante el embarazo normal y en la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010; 70: 265-79. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 370: 20140066. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Stocks G. Preeclampsia: pathophysiology, old and new strategies for management. *Eur J Anaesthesiol.* 2014; 31: 183-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Cheng SB, Sharma S. Preeclampsia and health risks later in life: an immunological link. *Semin Immunopathol.* 2016; 38: 699-708. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003; 111: 649-58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Sahay AS, Sundrani DP, Joshi SR. Regional changes of placental vascularization in preeclampsia: a review. *IUBMB Life.* 2015; 67: 619-25. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Zhao H, Ozen M, Wong RJ, Stevenson DK. Heme oxygenase-1 in pregnancy and cancer: similarities in cellular invasion, cytoprotection, angiogenesis, and immunomodulation. *Front Pharmacol.* 2015; 5: 295. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Castejón O, Succes M, Rivas A, Molina R. Vasculogénesis en la vellosidad placentaria humana de nueve semanas.

- Gac Med Caracas. 2002; 110: 504-11. [\[Google Scholar\]](#)
9. Rathouska J, Jezkova K, Nemeckova I, Nachtigal P. Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*. 2015; 243: 383-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 10. Koga K, Osuga Y, Tajima T, Hirota Y, Igarashi T, Fujii T, Yano T, Taketani Y. Elevated serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) level in women with hydatidiform mole. *Fertil Steril*. 2010; 94: 305-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 11. Jeltsch M, Leppänen VM, Saharinen P, Alitalo K. Receptor tyrosine kinase-mediated angiogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013; 5: a009183. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 12. Guyot M, Pagès G. VEGF Splicing and the role of VEGF splice variants: from physiological-pathological conditions to specific pre-mrna splicing. *Methods Mol Biol*. 2015; 1332: 3-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 13. Lampropoulou A, Ruhrberg C. Neuropilin regulation of angiogenesis. *Biochem Soc Trans*. 2014; 42: 1623-28. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 14. Gacche RN, Meshram RJ. Angiogenic factors as potential drug target: efficacy and limitations of anti-angiogenic therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1846: 161-79. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 15. Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016; 17: 611-25. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 16. Kukk E, Lymboussaki A, Taira S, Kaipainen A, Jeltsch M, Joukov V, Alitalo K. VEGF-C receptor binding and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development. *Development*. 1996; 122: 3829-37. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 17. Shibuya M. VEGFR and type-V RTK activation and signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013; 5: a009092. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 18. Jerkic M, Letarte M. Increased endothelial cell permeability in endoglin-deficient cells. *FASEB J*. 2015; 29: 3678-88. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 19. Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman ML. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature*. 1995; 376: 66-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 20. Anisimov A, Leppänen VM, Tvorogov D, Zarkada G, Jeltsch M, Holopainen T, Kaijalainen S, Alitalo K. The basis for the distinct biological activities of vascular endothelial growth factor receptor-1 ligands. *Sci Signal*. 2013; 6: ra52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 21. Sawano A, Iwai S, Sakurai Y, Ito M, Shitara K, Nakahata T, Shibuya M. Flt-1, vascular endothelial growth factor receptor 1, is a novel cell surface marker for the lineage of monocyte-macrophages in humans. *Blood*. 2001; 97: 785-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 22. Gille H, Kowalski J, Yu L, Chen H, Pisabarro MT, Davis-Smyth T, Ferrara N. A repressor sequence in the juxtamembrane domain of Flt-1 (VEGFR-1) constitutively inhibits vascular endothelial growth factor-dependent phosphatidylinositol 3'-kinase activation and endothelial cell migration. *EMBO J*. 2000; 19: 4064-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 23. Hiratsuka S, Minowa O, Kuno J, Noda T, Shibuya M. Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95: 9349-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Autiero M, Waltenberger J, Communi D, Kranz A, Moons L, Lambrechts D, Kroll J, Plaisance S, De Mol M, Bono F, Kliche S, Fellbrich G, Ballmer-Hofer K, Maglione D, Mayr-Beyrle U, Dewerchin M, Dombrowski S, Stanimirovic D, Van Hummelen P, Dehio C, Hicklin DJ, Persico G, Herbert JM, Communi D, Shibuya M, Collen D, Conway EM, Carmeliet P. Role of PlGF in the intra- and intermolecular cross talk between the VEGF receptors Flt1 and Flk1. *Nat Med*. 2003; 9: 936-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 25. Sawano A, Takahashi T, Yamaguchi S, Aonuma M, Shibuya M. Flt-1 but not KDR/Flk-1 tyrosine kinase is a receptor for placenta growth factor, which is related to vascular endothelial growth factor. *Cell Growth Differ*. 1996; 7: 213-21. [\[Google Scholar\]](#)
 26. Roh YJ, Jee D, Rho CR, Cho WK, Kang S. Anti-angiogenic effect of ALS-L1023, an extract of *Melissa officinalis* L., on experimental choroidal neovascularization in mice. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44: 43-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Li S, Zhou XL, Dang YY, Kwan YW, Chan SW, Leung GP, Lee SM, Hoi MP. Basal Flt1 tyrosine kinase activity is a positive regulator of endothelial survival and vascularization during zebrafish embryogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1850: 373-84. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Kondo K, Hiratsuka S, Subbalakshmi E, Matsushima H, Shibuya M. Genomic organization of the flt-1 gene encoding for vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-1 suggests an intimate evolutionary relationship between the 7-Ig and the 5-Ig tyrosine kinase receptors. *Gene*. 1998; 208: 297-305. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 29. Palmer KR, Tong S, Tuohey L, Cannon P, Ye L, Hannan NJ, Brownfoot FC, Illanes SE, Kaitu'u-Lino TJ. Jumonji domain containing protein 6 is decreased in human preeclamptic placentas and regulates sflt-1 splice variant production. *Biol Reprod*. 2016; 94: 59. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. Heydarian M, McCaffrey T, Florea L, Yang Z, Ross MM, Zhou W, Maynard SE. Novel splice variants of sFlt1 are upregulated in preeclampsia. *Placenta*. 2009; 30: 250-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 31. Nikuei P, Malekzadeh K, Rajaei M, Nejatizadeh A, Ghasemi N. The imbalance in expression of angiogenic and anti-angiogenic factors as candidate predictive biomarker in preeclampsia. *Iran J Reprod Med*. 2015; 13: 251-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 32. Rahimi N, Golde TE, Meyer RD. Identification of ligand-induced proteolytic cleavage and ectodomain shedding of VEGFR-1/FLT1 in leukemic cancer cells. *Cancer Res*. 2009; 69: 2607-14. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 33. Shibuya M, Yamaguchi S, Yamane A, Ikeda T, Tojo A, Matsushima H, Sato M. Nucleotide sequence and expression of a novel human receptor-type tyrosine kinase gene (flt) closely related to the fms family. *Oncogene*. 1990; 5: 519-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 34. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, Ioffe E, Huang T, Radziejewski C, Bailey K, Fandl JP, Daly T, Wiegand SJ, Yancopoulos GD, Rudge JS. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99: 11393-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 35. Zhou Q, Qiao FY, Zhao C, Liu HY. Hypoxic trophoblast-derived sFlt-1 may contribute to endothelial dysfunction: implication for the mechanism of trophoblast-endothelial dysfunction in preeclampsia. *Cell Biol Int*. 2011; 35: 61-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 36. Lai CM, Estcourt MJ, Wikstrom M, Himbeck RP, Barnett NL, Brankov M, Tee LB, Dunlop SA, Degli-Esposti MA, Rakoczy EP. rAAV.sFlt-1 gene therapy achieves lasting reversal of retinal neovascularization in the absence of a strong immune response to the viral vector. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 4279-87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

37. Awwad K, Hu J, Shi L, Mangels N, Abdel Malik R, Zippel N, Fisslthaler B, Eble JA, Pfeilschifter J, Popp R, Fleming I. Role of secreted modular calcium-binding protein 1 (SMOC1) in transforming growth factor β signalling and angiogenesis. *Cardiovasc Res.* 2015; 106: 284-94. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Gudey SK, Wallenius A, Landström M. Regulated intramembrane proteolysis of the TGF β type I receptor conveys oncogenic signals. *Future Oncol.* 2014; 10: 1853-61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Gougos A, Letarte M. Biochemical characterization of the 44G4 antigen from the HOON pre-B leukemic cell line. *J Immunol.* 1988; 141: 1934-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Kamato D, Burch ML, Piva TJ, Rezaei HB, Rostam MA, Xu S, Zheng W, Little PJ, Osman N. Transforming growth factor- β signalling: role and consequences of Smad linker region phosphorylation. *Cell Signal.* 2013; 25: 2017-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Scharpfenecker M, van Dinther M, Liu Z, van Bezooijen RL, Zhao Q, Pukac L, Löwik CW, ten Dijke P. BMP-9 signals via ALK1 and inhibits bFGF-induced endothelial cell proliferation and VEGF-stimulated angiogenesis. *J Cell Sci.* 2007; 120: 964-72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Pomeranec L, Hector-Greene M, Ehrlich M, Blobe GC, Henis YI. Regulation of TGF- β receptor hetero-oligomerization and signaling by endoglin. *Mol Biol Cell.* 2015; 26: 3117-27. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Gougos A, St Jacques S, Greaves A, O'Connell PJ, d'Apice AJ, Bühring HJ, Bernabeu C, van Mourik JA, Letarte M. Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *Int Immunol.* 1992; 4: 83-92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Meurer SK, Tihaa L, Lahme B, Gressner AM, Weiskirchen R. Identification of endoglin in rat hepatic stellate cells: new insights into transforming growth factor beta receptor signaling. *J Biol Chem.* 2005; 280: 3078-87. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Lastres P, Bellon T, Cabañas C, Sanchez-Madrid F, Acevedo A, Gougos A, Letarte M, Bernabeu C. Regulated expression on human macrophages of endoglin, an Arg-Gly-Asp-containing surface antigen. *Eur J Immunol.* 1992; 22: 393-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Warrington K, Hillarby MC, Li C, Letarte M, Kumar S. Functional role of CD105 in TGF-beta1 signalling in murine and human endothelial cells. *Anticancer Res.* 2005; 25: 1851-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Sorensen LK, Brooke BS, Li DY, Urness LD. Loss of distinct arterial and venous boundaries in mice lacking endoglin, a vascular-specific TGFbeta coreceptor. *Dev Biol.* 2003; 261: 235-50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdoah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006; 12: 642-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med.* 2006; 355: 992-1005. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Kumar S, Pan CC, Bloodworth JC, Nixon AB, Theuer C, Hoyt DG, Lee NY. Antibody-directed coupling of endoglin and MMP-14 is a key mechanism for endoglin shedding and deregulation of TGF- β signaling. *Oncogene.* 2014; 33: 3970-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Kaitu'u-Lino TJ, Tuohey L, Ye L, Palmer K, Skubisz M, Tong S. MT-MMPs in preeclamptic placenta: relationship to soluble endoglin production. *Placenta.* 2013; 34: 168-73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Kienast Y, Jucknischke U, Scheiblich S, Thier M, de Wouters M, Haas A, Lehmann C, Brand V, Bernicke D, Honold K, Lorenz S. Rapid activation of bone morphogenic protein 9 by receptor-mediated displacement of pro-domains. *J Biol Chem.* 2016; 291: 3395-410. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Fisher SJ. Why is placental abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213: S115-22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011; 31: 33-46. [[PubMed](#)]
55. Contreras F, Martínez J, Fouilloux C, Colmenares Y, Guevarra E, Torres D. Endotelio y trastornos hipertensivos en el embarazo. *Rev Fac Med (Caracas).* 2002; 25: 121-9. [[Google Scholar](#)]
56. Leañós-Miranda A, Campos-Galicia I, Isordia-Salas I, Rivera-Leañós R, Romero-Arauz JF, Ayala-Méndez JA, Ulloa-Aguirre A. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. *J Hypertens.* 2012; 30: 2173-81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, Bujold E, Gonçalves L, Gomez R, Edwin S, Mazor M. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 17: 3-18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Frankenne F, Foidart JM. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Hum Reprod.* 2008; 23: 1407-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Erlandsson L, Nääv Å, Hennessy A, Vaiman D, Gram M, Åkerström B, Hansson SR. Inventory of novel animal models addressing etiology of preeclampsia in the development of new therapeutic/intervention opportunities. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 75: 402-10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, Kalluri R. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem.* 2003; 278: 12605-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Kanter D, Lindheimer MD, Wang E, Borromeo RG, Bousfield E, Karumanchi SA, Stillman IE. Angiogenic dysfunction in molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 184.e1-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Faupel-Badger JM, McElrath TF, Lauria M, Houghton LC, Lim KH, Parry S, Cantonwine D, Lai G, Karumanchi SA, Hoover RN, Troisi R. Maternal circulating angiogenic factors in twin and singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212: 636.e1-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, Chandran CB, Flombaum CD, Seshan SV. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol.* 2014; 45: 1918-27. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

64. Patel TV, Morgan JA, Demetri GD, George S, Maki RG, Quigley M, Humphreys BD. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 282-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Sela S, Itin A, Natanson-Yaron S, Greenfield C, Goldman-Wohl D, Yagel S, Keshet E. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: cell-type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. *Circ Res.* 2008; 102: 1566-74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Palmer KR, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Hannan NJ, Ye L, Binder N, Cannon P, Tuohey L, Johns TG, Shub A, Tong S. Placental-specific sFLT-1 e15a protein is increased in preeclampsia, antagonizes vascular endothelial growth factor signaling, and has antiangiogenic activity. *Hypertension.* 2015; 66: 1251-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Sandrim VC, Palei AC, Metzger IF, Gomes VA, Cavalli RC, Tanus-Santos JE. Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. *Hypertension.* 2008; 52: 402-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. van Helden J, Weiskirchen R. Analytical evaluation of the novel soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor assays for the diagnosis of preeclampsia. *Clin Biochem.* 2015; 48: 1113-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Aggarwal PK, Chandel N, Jain V, Jha V. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2012; 26: 236-41. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008; 21: 9-23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Spradley FT, Tan AY, Joo WS, Daniels G, Kussie P, Karumanchi SA, Granger JP. Placental growth factor administration abolishes placental ischemia-induced hypertension. *Hypertension.* 2016; 67: 740-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Mateus J, Bytautiene E, Lu F, Tamayo EH, Betancourt A, Hankins GD, Longo M, Saade GR. Endothelial growth factor therapy improves preeclampsia-like manifestations in a murine model induced by overexpression of sVEGFR-1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 301: H1781-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Reyna-Villasmil E Factores anti-angiogénicos y preeclampsia. *Avan Biomed* 2018; 7: 23-34.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Torsión anexial y uterina en mujer postmenopáusica con quiste ovárico gigante (Adnexal and uterine torsion in a postmenopausal woman with a giant ovarian cyst)

Jorge Cea García¹✉, M^a del Pilar Guadix Martín¹, Isabel Corrales Gutiérrez¹, Alfredo Polo Velasco¹, Nieves Gaitán Quintero¹, Belén García Monte¹, Inmaculada Rodríguez Jiménez¹

¹ Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Avda. Dr. Fedriani nº 3, 41009 Sevilla, España.

Recibido: 19 de Diciembre de 2017.

Aceptado: 17 de Abril de 2018.

Publicado online: 11 de Mayo de 2018.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(17)0705-C

Resumen (español)

La torsión uterina de un útero no grávido es rara. La mayoría de los casos documentados han ocurrido durante la gestación. Presentamos el caso de una paciente con una masa abdominal voluminosa sin contigüidad con el útero diagnosticada por ecografía. La laparotomía confirmó el diagnóstico de un quiste ovárico gigante torsionado asociado con torsión uterina.

Palabras clave (español)

Torsión, útero, quiste ovárico.

Abstract (english)

Torsion of non-gravid uterus is rare. Cases reported have occurred during pregnancy. We report a case of a patient with acute abdominal pain. The patient showed a voluminous mass situated in the abdomen and non contiguous to the uterus which was diagnosed by ultrasound scan. Laparotomy confirmed the diagnosis of a torsioned cystic ovarian mass associated to a uterine torsion.

Keywords (english)

Torsion, uterus, ovarian cyst.

Introducción

La torsión uterina es una patología infrecuente en úteros no grávidos, pudiendo causar un daño isquémico irreversible en el útero con consecuencias fatales para la vida de la paciente. El diagnóstico preoperatorio es difícil debido a que es un cuadro poco frecuente y a que existe una mala correlación entre la clínica y los hallazgos de las pruebas de imagen. Debemos sospechar esta patología ante cuadros de abdomen agudo en mujeres con grandes

miomas subserosos sésiles o, menos frecuentemente, con grandes masas anexiales. Presentamos el caso de una mujer postmenopáusica de 79 años que acude a nuestro servicio de urgencias ginecológicas por dolor abdominal agudo y que presenta un gran quiste abdominal.

Caso clínico

Mujer de 79 años que acude a urgencias ginecológicas por dolor abdominal, vómitos y

disquecia que comenzaron a las 24 horas de la realización de una RM abdominopélvica con contraste intravenoso (iv) para estudio de quiste ovárico. La paciente presenta los siguientes antecedentes: obesidad, secundípara, menopausia a los 50 años, prolapsos del compartimento anterior y posterior, colecistectomizada. Diagnosticada de quiste ovárico de 6 cm hace 1 mes. No alergias medicamentosas conocidas. Tratamiento habitual: ácido acetil salicílico.

A la exploración presenta prolapso de compartimento anterior y posterior de grado I, vagina y cérvix atróficos.

Al tacto bimanual se objetiva un abdomen globuloso, distendido y doloroso con signos de irritación peritoneal y ruidos hidroaéreos muy disminuidos, presenta una tumoración que ocupa pelvis y parte de abdomen de unos 20 cm. Se practica ecografía ginecológica vaginal y abdominal observándose masa sólido-quística que llega a reborde costal. La sospecha clínica es de torsión anexial.

El informe de la RM abdominopélvica con gadolinio iv (cortes axiales Spin Echo-SE potenciados en T1 y Fast Spin Echo potenciados en T2 sin gadolinio y cortes axiales SE potenciados en T1 con gadolinio) revela una voluminosa imagen quística multitabizada con nódulos murales, que ocupa casi la práctica totalidad del hemiabdomen izquierdo llegando a pelvis menor (fig. 1 y 2). No se aprecia realce de la lesión tras la inyección de contraste ni tampoco imagen clara de núcleo sólido. La lesión es sugestiva de cistoadenocarcinoma de ovario izquierdo. Se aprecia contenido hematometra en cavidad uterina.

Se solicita de urgencia preoperatorio con hallazgo de leucocitosis leve sin neutrofilia y estudio de coagulación normal. En la TC de abdomen sin

contraste iv (fig. 3) solicitada se aprecia una gran masa abdominopélvica que mide 26*19*16 cm (axial, longitudinal y anteroposterior), predominantemente quística, con septos en su interior, su polo inferior se encuentra orientado hacia hemipelvis derecha donde no es posible descartar dada la ausencia de contraste de la prueba que pueda tener un componente sólido. Ambos anejos se encuentran desplazados hacia la derecha e impresionan estar en contacto entre ellos sugiriendo torsión anexial. Hematometra. Mínima cantidad de líquido libre en la gotiera paracólica izquierda. No se objetivan otros hallazgos de interés.

Ante la sospecha clínica de torsión anexial se decide laparotomía exploradora objetivándose la torsión de una tumoración anexial derecha de 23 cm que, a su vez, produce una torsión uterina completa con 2 vueltas y torsión del pedículo anexial izquierda. Se procede a la detorsión de anejo derecho y anexectomía derecha con biopsia intraoperatoria con resultado de benignidad completando la cirugía con histerectomía total y anexectomía izquierda. El postoperatorio evolucionó sin complicaciones, pero a los 15 días acude de nuevo a urgencias con una eventración de asas de intestino delgado a través del tercio inferior de la herida realizándose una resección intestinal de 20 cm con anastomosis laterolateral y Friedrich de la herida. El cultivo de la herida reveló infección por *Enterobacter cloacae* por lo que se instaura tratamiento con ciprofloxacino. El resultado anatomopatológico final reveló que la tumoración ovárica correspondía a un cistoadenoma mucinoso con extensa hemorragia y el intestino resecado presentaba signos de necrosis.

Discusión

La torsión uterina es una causa rara pero potencialmente fatal de abdomen agudo (1,2). Es infrecuente en úteros no grávidos, ocurriendo en este caso fundamentalmente en la peri-postmenopausia.

La posición uterina está determinada por los ligamentos anchos y uterosacros. La torsión uterina se define como la rotación del útero en su eje largo $> 45^\circ$ (3). Debido a que es más frecuente en úteros grávidos especialmente cuando el feto tiene una presentación anormal (4,5), no está bien documentado su clínica, pronóstico y mortalidad. En el caso de úteros no grávidos es más frecuente en los miomatosos (1) con miomas sésiles grandes ocurriendo la torsión al mismo tiempo que la del mioma. El punto de torsión uterina es normalmente el istmo (3,6). La causa de la torsión uterina es desconocida, pero se ha relacionado con

depende del grado de rotación y puede consistir en dolor abdominal agudo o crónico, sangrado vaginal, trastornos gastrointestinales y urinarios incluyendo retención urinaria aguda. En relación a los hallazgos radiológicos, la presencia de gas en la cavidad uterina en radiografías o en TC ha sido relacionado con torsión uterina, también si los miomas cambian de posición en relación con ecografías previas (6,14-18). Cérvix en forma de espiral, vagina superior en RM forma de X en lugar de la típica forma de H, desplazamiento uretral, áreas de hiperdensidad y falta de captación de contraste compatible con infarto hemorrágico son otros hallazgos descritos. El diagnóstico diferencial se realizará con cuadros de dolor abdominal pélvico agudo como apendicitis, degeneración roja de mioma (infarto), torsión de tumoración pélvica, gestación ectópica abdominal y abrupcio placentae. El



Figura 1. RM abdominopélvica con contraste corte axial: voluminosa imagen quística multitableada con nódulos murales..

una serie de factores predisponentes como pueden ser adherencias a la pelvis menor, miomas (el factor predisponente más importante) (7,8), anomalías entre cuerpo uterino y cérvix, cérvix largo, quistes/masas ováricas gigantes (9,10) y distrofia muscular de Duchenne (11-13). Se ha sugerido mediante RM que una cicatrización pobre en el istmo en pacientes con cesárea anterior podría incrementar la longitud cervical y favorecer la torsión.

El diagnóstico preoperatorio es difícil y los signos son los mismos tanto en pre como en postmenopáusicas (2). No existen síntomas específicos, pudiendo variar desde un dolor abdominal leve hasta signos de shock y abdomen agudo; además, no existe correlación entre los síntomas y los hallazgos radiológicos. La clínica

diagnóstico definitivo se realizará por laparotomía donde se visualizarán los anejos localizados anteriormente al útero además de una rotación uterina $>45^\circ$. Pueden existir signos de coagulopatía debido a los cambios hemorrágicos de los miomas y anejos (9). El tiempo crítico hasta que el daño isquémico se vuelve irreversible y ocasiona necrosis de útero y anejos es desconocido, por lo que la sospecha diagnóstica precoz en una paciente con dolor abdominal y gran patología tumoral uterina-ovárica es fundamental para poder preservar el útero y/o anejos especialmente en mujeres jóvenes y para evitar posibles complicaciones tromboticas que pudieran poner en riesgo la vida de la paciente (3,6,16,19-21).

El tratamiento quirúrgico en pacientes perimenopáusicas y en caso de necrosis de anejos y útero

realizará trombotoprofilaxis (23). En el caso de pacientes postmenopáusicas el tratamiento más común es la

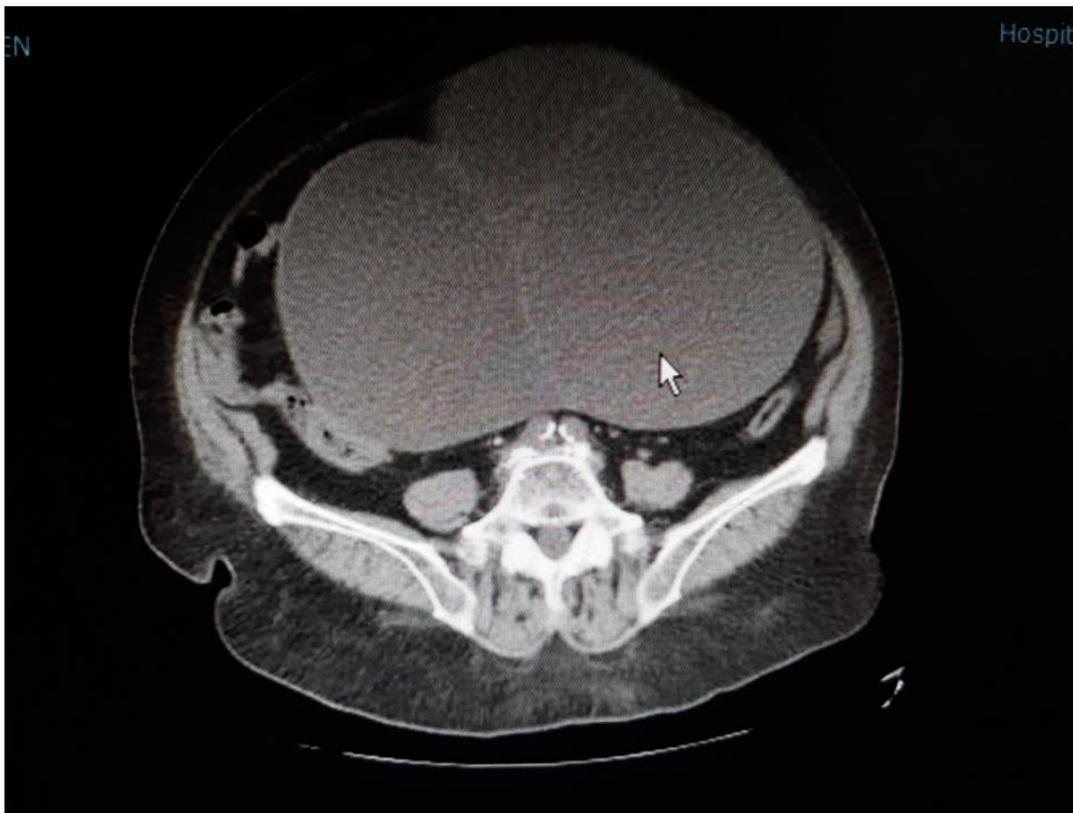


Figura 3. TC abdominopélvico sin contraste corte axial: gran masa abdominopélvica que mide 26*19*16 cm (axial, longitudinal y anteroposterior), predominantemente quística, con septos en su interior, su polo inferior se encuentra orientado hacia hemipelvis derecha.



Figura 2. RM abdominopélvica con contraste corte sagital: tumoración quística multibabicada gigante que ocupa casi la práctica totalidad del hemiabdomen izquierdo llegando a pelvis menor. No se aprecia realce de la lesión tras la inyección de contraste ni tampoco imagen clara de núcleo sólido.

es histerectomía total y doble anexectomía. Si la paciente tiene deseos genésicos se intentará realizar un tratamiento conservador; si al detorsionar el útero no se encuentran signos de necrosis ni de trombosis se optará por conservación uterina; si presenta patología ovárica quística (6,13,20-22), se realizaría quistectomía/anexectomía y si presenta mioma como causa de torsión uterina se realizará miomectomía para evitar recurrencias. En el postoperatorio se

histerectomía y doble anexectomía y será de elección en casos de necrosis uterina/anexial o patología anexial.

Podemos concluir que la torsión uterina de un útero no grávido es un cuadro infrecuente. Un retraso en el diagnóstico puede tener consecuencias fatales, por lo que es fundamental su sospecha e inclusión en el diagnóstico diferencial ante un cuadro de abdomen agudo en una mujer con patología uterina/anexial,

frecuentemente miomas subserosos gigantes sésiles o grandes masas ováricas.

El Comité de Ética en la Investigación del centro ha aprobado el artículo. Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Conflictos de interés

Referencias

1. Omurtag K, Session D, Brahma P, Matlack A, Roberts C. Horizontal uterine torsion in the setting of complete cervical and partial vaginal agenesis: a case report. *Fertil Steril*. 2009; 91: 1957.e13-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Yap FY, Radin R, Tchelepi H. Torsion, infarction, and rupture of a non gravid uterus: a complication of a large ovarian cyst. *Abdom Radiol (NY)*. 2016; 41: 2359-63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Nicholson WK, Coulson CC, McCoy MC, Semelka RC. Pelvic magnetic resonance imaging in the evaluation of uterine torsion. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 888-90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Ahmed FU, Ambreen A, Zubair S, Kiran N. Torsion of a Term Uterus. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016; 26 (6 Suppl): S50-1. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Karavani G, Picard R, Elami-Suzin M, Mankuta D. Complete uterine torsion diagnosed during an elective caesarean section following failed external cephalic version: a case report. *J Obstet Gynaecol*. 2017; 37: 673-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Jeong YY, Kang HK, Park JG, Choi HS. CT features of uterine torsion. *Eur Radiol* 2003; 13 (Suppl 6): L249-50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Nigam A, Raghunandan C, Yadav R. Twisted subserosal leiomyoma in a non-gravid uterus: A rare cause of acute abdomen. *J Obstet Gynaecol*. 2014; 34: 657-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Sikora-Szcześniak D, Szcześniak G, Łęgowik T, Sikora W. Torsion of the uterus with myomas in a postmenopausal woman - case study and review of the literature. *Prz Menopauzalny*. 2014; 13: 145-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Hashimoto A, Takahama J, Harada N, Maeda S, Anai H, Fukusumi A, Imai S, Kichikawa K. A case of uterine torsion concurrent with a ruptured ovarian endometrial cyst. *Abdom Radiol (NY)*. 2016; 41: 1707-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Havaladar N, Ashok K. Torsion of non-gravid uterus with ovarian cyst - an extremely rare case. *Pan Afr Med J*. 2014; 18: 95. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Varras M, Polyzos D, Alexopoulos Ch, Pappa P, Akrivis Ch. Torsion of a non-gravid leiomyomatous uterus in a patient with myotonic dystrophy complaining of acute urinary retention: anaesthetic management for total abdominal hysterectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 147-50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Dutra RA, Perez-Bóscollo AC, Ribeiro FC, Vietez NB. A laparoscopic approach to treating torsion of a nonpregnant uterus accompanied by a large ovarian cyst in a premenarchal girl. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 17-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Collinet P, Narducci F, Stien L. Torsion of a nongravid uterus: an unexpected complication of an ovarian cyst. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98:256-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Sankareswari R. Torsion of non-pregnant uterus due to fibroid alone is extremely rare and hence this case reported for its rarity. *J Evol Med Dent Sci* 2013; 2: 682-5. [[Google Scholar](#)]
15. Rajapaksha RKL, Saklala-sooriya PTB. A case of axial torsion of uterus with a large haemorrhagic leiomyoma. *Sri Lanka J Obst Gynaecol* 2011; 33: 112-3. [[Google Scholar](#)]
16. Grover S, Sharma Y, Mittal S. Uterine torsion: a missed diagnosis in young girls? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22: e5-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Iraha Y, Okada M, Iraha R, Azama K, Yamashiro T, Tsubakimoto M, Aoki Y, Murayama S. CT and MR imaging of gynecologic emergencies. *Radiographics*. 2017; 37: 1569-86. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Byun JM, Jeong DH, Lee YS, Kim YN, Jeong CH, Lee KB, Kim KT. Torsion of the uterus with leiomyoma in postmenopausal woman. *Korean J Obstet Gynecol* 2008; 51: 1187-91. [[Google Scholar](#)]
19. Harada N, Haruta N, Nobuhara I. A case of uterine torsion with a huge calciferous uterine leiomyoma in a postmenopausal (non-gravid) woman. *Adv Obst Gynecol* 2007; 59:6-9.
20. Luk SY, Leung JLY, Cheung ML, So S, Fung SH, Cheng SC. Torsion of a nongravid myomatous uterus: radiological features and literature review. *Hong Kong Med J* 2010; 16: 304-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Saquib S, Mathew M, Jain R. Torsion of a non-gravid uterus with leiomyoma mimicking broad ligament leiomyoma. *Saudi Med J* 2009; 30: 851-2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Matsumoto H, Ohta T, Nakahara K, Kojimahara T, Kurachi H. Torsion of a nongravid uterus with a large ovarian cyst: usefulness of contrast MR image. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 63: 163-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Polish Gynecological Society. Low-weight heparin treatment in obstetrics and gynecology – the Polish Gynecological Society. *Ginekol Pol* 2010; 81:311-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Cea García J, Guadix Martín MP, Corrales Gutiérrez I, Polo Velasco A, Gaitán Quintero N, García Monte B, Rodríguez Jiménez I. Torsión anexial y uterina en mujer postmenopáusica con quiste ovárico gigante. *Avan Biomed* 2018; 7: 35-40.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Diagnóstico de tumor ovárico de células esteroideas, sin otra especificación, en una mujer postmenopáusica con hiperandrogenismo grave

(Diagnosis of an ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, in a post-menopausal woman with severe hyperandrogenism)

Jorge Cea García¹✉, Inmaculada Rodríguez Jiménez², Francisco Márquez Maraver², Belén García Monte¹, Enrique Rodríguez Zarco³

¹ Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Avenida Dr Fedriani s/n, CP 41.008, Sevilla, España.

² Sección de Ginecología Oncológica de la Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Avenida Dr Fedriani s/n, CP 41.008, Sevilla, España.

³ Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen Macarena, Avenida Dr Fedriani s/n, CP 41.008, Sevilla, España.

Recibido: 10 de Octubre de 2017.

Aceptado: 15 de Febrero de 2018.

Publicado online: 24 de Marzo de 2018.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(17)0706-C

Resumen (español)

El hiperandrogenismo se caracteriza clínicamente por hirsutismo, acné, alopecia y oligomenorrea o amenorrea siendo la causa más frecuente en mujeres en edad fértil el síndrome de ovario poliquístico (SOP). La virilización presenta signos de hiperandrogenismo grave como son: desfeminización con alopecia grave frontotemporal, agravamiento de la voz, aumento de la masa muscular, distribución centripeta de la grasa o clitoromegalia. Es especialmente necesario en los casos de virilización descartar tumores de ovario o de glándulas suprarrenales. Presentamos el caso de una paciente de 69 años con signos de virilización, diagnosticada de un tumor de células esteroideas, sin otra especificación. El tumor, de 1 cm de tamaño, dependía de ovario derecho, era benigno y no identificable en pruebas de imagen. Además, se discuten los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de este tumor.

Palabras clave (español)

Hiperandrogenismo, virilización, menopausia, tumor, células esteroideas.

Abstract (english)

Hyperandrogenism is characterized clinically by hirsutism, acne, alopecia and oligomenorrhea or amenorrhea, being polycystic ovarian syndrome the most frequent cause in women of childbearing age. Virilization shows signs of severe hyperandrogenism such as: defeminization with severe frontotemporal alopecia, deep voice, increased muscle mass, centripetal distribution of body fat or clitoromegaly. It is especially necessary to rule out tumors of the ovary or adrenal glands in cases of virilization. We present the case of a 69-year-old patient with signs of virilization, diagnosed with a steroid cell tumor, not otherwise specified. The tumor, of 1 cm in size, was found on the right ovary, benign and not identifiable on imaging tests. In addition, the clinical, diagnostic and therapeutic aspects of this tumor are discussed.

Keywords (english)

Hyperandrogenism, virilization, menopause, tumor, steroid cells.

Introducción

El hiperandrogenismo se caracteriza por hirsutismo, acné, alopecia y oligomenorrea o amenorrea siendo la causa más frecuente en mujeres en edad fértil el SOP. La virilización constituye el grado máximo de hiperandrogenismo y se caracteriza clínicamente por desfeminización con alopecia grave frontotemporal, agravamiento de la voz, aumento de la masa muscular, distribución centrípeta de la grasa, atrofia mamaria, aumento de la libido o clitoromegalia. Es necesario descartar tumores de ovario o de glándulas suprarrenales especialmente en los casos de virilización.

Los tumores de ovario con repercusión endocrina conforman el 5% de las neoplasias en esta glándula, ocupando el primer lugar los tumores productores de estrógenos, seguidos por los tumores productores de andrógenos, progesterona, corticoides y renina en forma excepcional. Los tumores esteroideos ováricos constituyen un subgrupo infrecuente de tumores de los cordones sexuales, representando menos del 0.1% de todos los tumores ováricos y presentándose a cualquier edad (1,2).

Presentamos el caso de una paciente de 69 años con signos de virilización, diagnosticada de un tumor de células esteroideas, sin otra especificación. El tumor, de 1 cm de tamaño, dependía de ovario derecho, era benigno y no identificable en pruebas de imagen. Además, se discuten los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de este tumor.

Caso clínico

Mujer de 69 años derivada a Consulta Externa de Dermatología desde Atención Primaria por alopecia de predominio témporo-parietal con avance de la línea de implantación pilosa desde hacía un año. La paciente refería pérdida de cejas y crecimiento de vello en tórax y abdomen desde hacía un año sin presentar alteraciones del peso corporal. No presentaba ningún antecedente familiar y como antecedentes personales de interés tenía obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, morfea, hernia hiatal y ningún hábito tóxico. Había tenido 2 partos eutócicos y la menopausia a los 53 años. Realizaba como tratamiento habitual atenolol 50 mg/día, hidroclorotiazida 50 mg/día, omeprazol 20 mg/día, domperidona 10 mg/día y simvastatina 10 mg/día.

Se le había prescrito desde Atención Primaria minoxidil al 2% y posteriormente al 5% durante dos meses. A la exploración en la consulta de Dermatología presentaba alopecia parcial de las cejas sin apreciarse lesiones papulosas y avance de la línea de implantación pilosa frontoparietal con atrofia cutánea. A la dermatoscopia se apreciaban puntos amarillos y telangiectasias finas ramificadas. Presentaba hirsutismo marcado en tórax, región abdominal y en zona interescapular, además de discreto hirsutismo en antebrazos y miembros inferiores. Fue diagnosticada de alopecia frontal fibrosante. Se indicó aplicar en las cejas hidrocortisona aceponato en crema al 0.127% por las noches en días alternos, en cuero cabelludo solución capilar de betametasona dipropionato 0.5 mg/ml combinado con loción capilar para fortalecimiento y anticaída de pelo. Se realizó interconsulta a Endocrinología.

En la exploración endocrinológica se objetivó un IMC 30.5 kg/m², tiroides normal, no giba, hirsutismo 3-4/4 en abdomen-tórax y en espalda 2-3/4. El hirsutismo en miembros superiores era leve y no se objetivó signos de hipercortisolismo como amiotrofias o estrías. Se solicitó un perfil hormonal completo: TSH, T4, DHEA-S, estradiol, SHBG y androstendiona fueron normales y FSH y LH en rango menopáusico. La testosterona total presentó una elevación marcada con cifra de 6.6 nmol/l. Los marcadores tumorales ováricos fueron normales salvo el CA 19.9 que se encontraba elevado con un valor de 61.1 U/ml. Se solicitó una RM abdomino-pélvica con contraste preferente en la que no se objetivó tumoración suprarrenal/ovárica. Se realizó estudio dinámico mediante frenación con dexametasona para descartar causa adrenal del hiperandrogenismo; el estudio fue negativo, por lo que se derivó a Ginecología Oncológica para estudio de hiperandrogenismo de probable origen ovárico.

A la exploración ginecológica no presentó otros signos de virilización aparte de la alopecia frontal y el hirsutismo, en la ecografía transvaginal se objetivó un endometrio de 4.4 mm, ovarios izquierdo y derecho de 2.4 y 2.7 cm respectivamente de apariencia normal y ausencia de líquido libre. El CA 19.9 y la testosterona total resultaron en 69 U/ml y 7.3 nmol/l, respectivamente. Dado que no se halló patología tumoral evidente en las pruebas de imagen, se indicó una laparoscopia exploradora con anexectomía bilateral laparoscópica.

El estudio macroscópico de la pieza quirúrgica reveló un ovario izquierdo y trompas normales y un ovario derecho de superficie abollonada de 4 cm de diámetro máximo. A los cortes seriados presentaba una superficie de corte amarillenta con un área hemorrágica de 1 cm (figura 1). Se objetivó una tumoración de 1 cm de diámetro máximo en la que predominaban células poligonales con amplio citoplasma eosinófilo y núcleos/nucleolos redondos y prominentes que alternaban con células de citoplasma vacuolado microvesicular y ausencia de cristales de Reinke. No mostraba atipia citológica significativa, mitosis ni necrosis. El estudio inmunohistoquímico (IHQ) fue positivo para inhibina, vimentina y melanina A (figura 2), por lo que el diagnóstico final fue de tumor benigno de células esteroideas, sin otra especificación, de ovario derecho.

Una vez tratada en Ginecología, se remitió a Endocrinología y Dermatología para seguimiento.

Al mes de la intervención fue valorada por Dermatología presentando tricodinia y receso de la línea de implantación ténporo-parietal bilateral además de repoblación de cejas. A los seis meses de la cirugía persistía alopecia e hirsutismo. Los niveles de andrógenos ováricos y suprarrenales ya eran normales, existiendo una leve elevación del CA 19.1 en 43.8 U/ml. A los 8 meses de la intervención se

constató una mejoría franca de la alopecia y, debido a la intolerancia a minoxidil, se le recomendó tratamiento con biotina durante 80 días y aplicación de champús dermatológicos anticaída. Al año de la cirugía el hirsutismo había desaparecido y comenzó la aparición de pelo en vertex. A los 13 meses de la intervención el perfil hormonal seguía siendo normal y se derivó a Medicina Interna para completar el estudio de elevación del CA 19.9 (51 U/ml). Al año y medio de la intervención el perfil hormonal continuó siendo normal. A los 20 meses la paciente refería persistencia de caída del cabello a pesar de estar realizando tratamiento nutricional para el mismo. A la exploración presentaba receso de la línea de implantación ténporo-parietal bilateral con línea preauricular conservada y cola de cejas conservada. Se prescribió complejo vitamínico diario oral para cabello durante 3 meses. A los 26 meses realizaba tratamiento con champú dermatológico por no tolerar el complejo vitamínico oral para cabello y se le indicó un champú coadyuvante anticaída.

Discusión

La causa más frecuente de hiperandrogenismo en la mujer en edad fértil es el SOP (> 95%), pero,

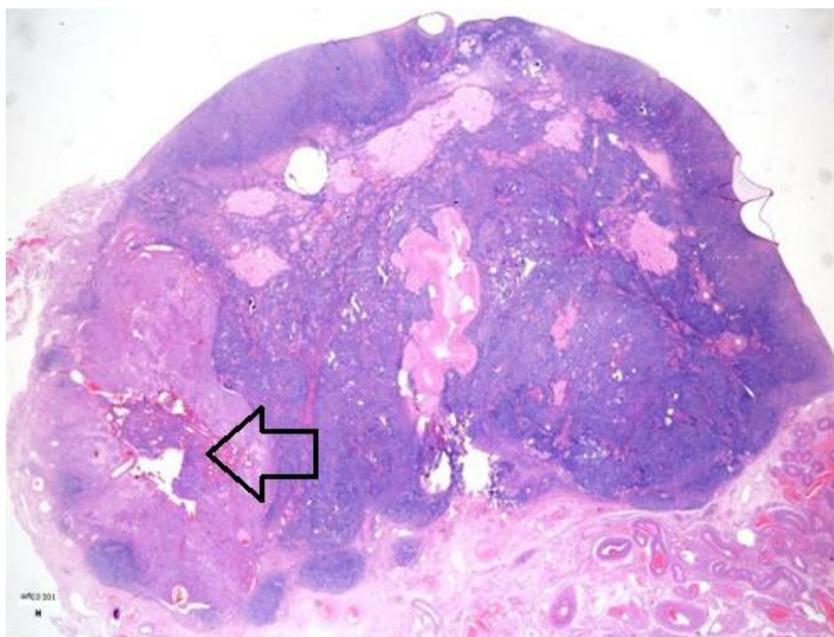


Figura 1. (Lupa). Hematoxilina-eosina (HE). A la izquierda, se observa tumoración ovárica de 1 cm (flecha).

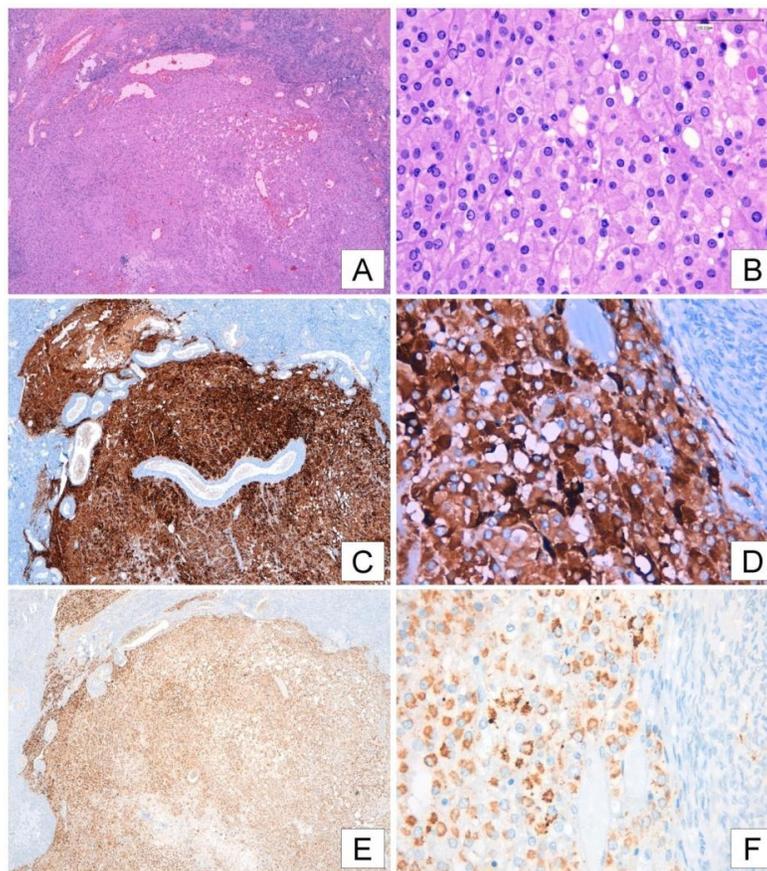


Figura 2. Imágenes A (4x) y B (20x). (HE). Proliferación de células poligonales con abundantes citoplasmas eosinófilos y sin cristales de Reinke. Imágenes C (4x) y D (20x), inmunotinción positiva citoplásmica para inhibina. En las imágenes E (4x) y F (20x), la mayoría de las células tumorales muestran inmunotinción para melanina-A.

cuando es de inicio tardío, tiene una progresión rápida de los síntomas, con virilización y niveles de testosterona total y/o DHEA-S séricas que duplican el valor máximo de referencia se debe sospechar una neoplasia ovárica/suprarrenal (1% de los hiperandrogenismos). En el caso que nos ocupa la paciente presentó hirsutismo y calvicie frontotémporo-parietal graves además de una elevación de la testosterona que sobrepasaba 2.5 veces el límite superior de normalidad, por lo que se sospechó una patología neoplásica.

Es necesario además indagar sobre los antecedentes familiares y el grupo racial, y buscar pistas en el examen físico como apariencia cushingoide y realizar un diagnóstico alternativo de otras causas menos frecuentes, como síndrome de Cushing (10-15%), hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío (elevación de 17-hidroxiprogesterona; 1-2%), e hipertecosis (< 1%), prorrénina causando hipertensión arterial sistémica; o incluso casos relacionados con hipotiroidismo (3,4). En caso de niñas prepúberes

especialmente hay que descartar la hiperplasia suprarrenal congénita. Un retraso en el diagnóstico puede tener consecuencias irreversibles, por lo que ante elevaciones de testosterona en estos casos siempre hay que realizar un diagnóstico diferencial con tumores ováricos de células esteroideas /neoplasias suprarrenales que no responderían a dosis elevadas de corticoides a diferencia de la hiperplasia suprarrenal congénita (5).

Los tumores de células esteroideas son poco estudiados por ser infrecuentes (6). Están asociados a cambios androgénicos con una frecuencia variable (12-50%) (6) y con una larga evolución. También pueden producir estrógenos (luteomas estromales, 23%), progesterona y corticoides (7). En los tumores de células esteroideas, sin otra especificación, también puede estar elevada la androstendiona además de la testosterona, a diferencia de los tumores de células de Leydig. No existe una buena correlación entre los síntomas y el nivel sérico de andrógeno, siendo la virilización el cuadro clínico más frecuente.

Cuando se sospeche patología neoplásica dentro del protocolo de estudio se solicitará una ecografía ovárica transvaginal y una RM/TC abdomino-pélvica con contraste intravenoso (8). Si no se encontrara una masa obvia en abdomen o adrenales en el estudio de imágenes, se recomienda realizar una canalización percutánea de los vasos adrenales y ováricos para localizar el origen de la producción hormonal. Además, se ha reportado el uso de varios radiotrazadores para la localización de dichos tumores como ¹³¹I-aldosterol, ¹³¹I-colesterol, ⁷⁵Se y ¹¹C-acetato. Se sugiere también el uso de laparoscopia diagnóstica, incluso anexectomía bilateral si no se encuentran masas adrenales u ováricas en mujeres postmenopáusicas en estudios de imagen (9). En el presente caso, al no hallar tumoración en los estudios de imagen, se indicó una anexectomía bilateral laparoscópica.

Dentro del protocolo de estudio son útiles los tests de supresión con dexametasona. El test con dosis bajas de dexametasona (0.5 mg c/6h, 2 días) es fácil de realizar y tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 88%. Kaltsas et al. (10) realizaron dicho test a 211 mujeres con signos de virilización y tumores productores de andrógenos adrenales y ováricos y encontraron que la testosterona era el único andrógeno elevado en todas las mujeres con patología tumoral, mientras que en las mujeres con patología no tumoral, la androstendiona y luego la testosterona fueron los más elevados. Después del test de supresión, ninguna de las pacientes con tumores obtuvo normalización de los valores o reducción > 40% con respecto a los niveles previos de andrógenos como así ocurrió en este caso, mientras que 88% de las pacientes con hiperandrogenismo no tumoral mostraron normalización o supresión de más del 40%. Por otro lado, Derksen et al. (11) encontraron que en mujeres con hirsutismo era improbable un tumor adrenal si las concentraciones séricas de testosterona y DHEA-S eran normales y si se producía disminución del cortisol sérico menor a 3.3 ug/dl después de la administración de 3 mg de dexametasona durante 5 días. También se ha recomendado la realización del test de supresión administrando 0.5 mg de dexametasona/6h durante 7 días (12).

Desde 1979, Scully usó el término tumor de células esteroideas de ovario para definir un grupo de tumores estromales-cordones sexuales del ovario. Estos tumores anteriormente eran clasificados como tumores lipídicos o de células lipoideas, pero este nombre se prestaba a confusiones porque algunos tenían muy pocas células lipídicas o no las tenían. Se

subdividen los tumores esteroideos ováricos en luteomas estromales, tumores de células de Leydig y tumores de células esteroideas, sin otra especificación. Los tumores esteroideos ováricos son más comunes en posmenopáusicas y el 75% son virilizantes. Los luteomas estromales y tumores de células de Leydig son siempre benignos mientras que los tumores de células esteroideas, sin otra especificación, pueden ser malignos de bajo grado en un 25-43%. Los tumores de células esteroideas, sin otra especificación, representan el 60-80% de los tumores esteroideos ováricos (3-5). No está claro su origen, suelen ser unilaterales y ocurren habitualmente en mujeres jóvenes, siendo raros en etapa prepuberal mientras que los tumores malignos suelen aparecer a partir de los 55 años. Los tumores histológicamente benignos pueden tener un comportamiento clínico maligno. El 20% de las pacientes con tumores malignos desarrollan metástasis habitualmente en la cavidad peritoneal, y raramente a distancia.

Los tumores de células esteroideas están constituidos por células de origen estromal en las que se han identificado 5 patrones histológicos altamente asociados con malignidad: > 2 mitosis/10 CGA, necrosis, hemorragia, tamaño tumoral \geq 7 cm y atipia nuclear grado 2 o 3. La evaluación de la actividad mitótica es el mejor predictor del comportamiento maligno. Estos tumores son típicamente sólidos, bien delimitados y tienen un diámetro medio de 8.4 cm. Macroscópicamente al corte son amarillentos o anaranjados cuando presentan gran cantidad de material lipídico como sucedió en este caso y rojos o parduzcos cuando tienen escasez de lípidos (los tumores de células de Leydig suelen ser hemorrágicos). Sólo el 5% son bilaterales. Microscópicamente los tumores de células esteroideas, sin otra especificación presentan células poligonales-redondas regulares con abundante citoplasma que se disponen en un patrón arremolinado, aunque también pueden crecer en nidos o cordones. El estroma es típicamente poco visible y, a veces, puede ser edematoso o incluso mixoide o con bandas de colágeno y células tumorales dispersas dentro del mismo. El núcleo redondeado puede contener prominentes nucleolos centrales y el citoplasma varía desde eosinofílico a granular (en tumores ricos o pobres en lípidos) a vacuolado y esponjoso (en tumores ricos en lípidos; menos frecuente); ausencia de cristales de Reinke (11) y positividad para marcadores de los cordones sexuales en la tinción IHQ para alfa-inhibina, calretinina (las cuales presentan una sensibilidad de 71% y 97% y una especificidad de 97% y 85%, respectivamente) y factor

esteroidogénico además de para vimentina (75%), citoqueratina anti-humana (46 %), LEVA 5,2 (46%), melanina-A, antígeno de membrana epitelial (8%), S-100 (7%), WT1, CD10, CD56, sustancia inhibidora mülleriana, citoqueratina AE1/AE3CK1 (37%). Son negativos para FOXL2 (5). En este caso se hallaron células poligonales con citoplasma eosinófilo y vacuolado sugerente de un tumor rico en lípidos y fue positiva la IHQ para inhibina, vimentina y melanina-A, diagnosticándolo de tumor de células esteroideas, sin otra especificación.

El diagnóstico diferencial incluye otros tumores esteroideos como tecomas luteinizantes, luteomas del embarazo, carcinoma primario de células claras, metastático de células renales y tumores de células de Leydig. A diferencia de los tumores de células de Leydig, carecen de cristales de Reinke intracitoplasmáticos y se diferencian de los luteomas estromales por no presentar hipertecosis estromal. La fisiopatología implicada en el desarrollo de estos tumores ha sido ampliamente debatida. En la menopausia existe una prolongada exposición a altos valores de gonadotropinas, es la LH el principal estimulador de la producción androgénica ovárica, lo que podría favorecer la aparición de un tumor androgénico. Existen pocos datos sobre la función de la testosterona en la regulación de las gonadotropinas pero parece que pueda tener un efecto inhibitor sobre la LH, produciendo además respuestas alteradas a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (13,14).

El manejo de estos tumores no está estandarizado y debe individualizarse en función de la histología, el estadio quirúrgico y los deseos genésicos de la paciente. El tratamiento primario es la extirpación quirúrgica de la lesión primaria, y no hay datos que indiquen eficacia de la radioterapia o la quimioterapia con platino. En una paciente joven con enfermedad en estadio IA (el más frecuente) una anexectomía unilateral es adecuada, ya que la frecuencia de aparición bilateral es sólo del 6% (2). En estas pacientes se realizará un seguimiento estricto de los niveles hormonales, especialmente si estos estuvieron elevados antes de la cirugía. En las mujeres menopáusicas la cirugía es anexectomía bilateral con histerectomía total (si hay producción estrogénica; en el preoperatorio habrá que descartar carcinoma

endometrial mediante biopsia). En nuestro caso dado que la paciente era una mujer postmenopáusica, sin aumento de estrógenos endógenos y con un diagnóstico anatomopatológico de tumor de células esteroideas sin atipia el tratamiento definitivo fue una anexectomía bilateral.

En los últimos años se ha estudiado el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas para inducir una supresión de secreciones y la apoptosis celular como intento de tratamiento conservador evitando la cirugía. Este manejo se basa en la consideración de que alguno de estos tumores no son autónomos y dependen de la secreción de gonadotropinas, sugiriendo una relación entre los receptores de la GnRH y el crecimiento tumoral. No obstante, aunque los resultados son alentadores existiendo casos descritos de remisión completa a corto plazo (6), este tipo de tratamiento se ha utilizado en casos inoperables o en enfermedad recurrente; hasta la fecha debe de considerarse como un tratamiento experimental (14).

En conclusión el tumor de células esteroideas ovárico es poco frecuente y está asociado con síndromes endocrinos mediante la producción fundamentalmente de testosterona, por lo que habrá que descartarlo en mujeres con hiperandrogenismo o virilización, especialmente de inicio tardío y de evolución rápida. El manejo no se ha estandarizado y debe individualizarse según la histología tumoral, el estadio quirúrgico y el deseo de fertilidad de la paciente siendo la anexectomía el tratamiento primario. Por lo tanto, se deben llevar a cabo más estudios cuyos resultados permitan avanzar en el conocimiento de la naturaleza, la biología y el comportamiento de estos tumores de manera que en mujeres con deseo genésico pueda cambiar el estándar de oro del tratamiento desde la extirpación quirúrgica al tratamiento médico.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés. El artículo ha sido aprobado por el Comité de Ética en la Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Referencias

1. Bharadwaj P, Viniker D. Lipoid cell tumour of the ovary: A rare cause of virilisation. *J Obstet Gynaecol.* 2011; 25: 727-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Polisseni F, Gonçalves Júnior H, Vidal VR, Macedo FL, Lins BD, Campos JD, Mattos NA. Hyperandrogenic Syndrome in a Postmenopausal Woman: A Case Report. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011; 33: 214-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

3. Sedhom R, Hu S, Ohri A, Infantino D, Lubitz S. Symptomatic Cushing's syndrome and hyperandrogenemia in a steroid cell ovarian neoplasm: a case report. *J Med Case Rep.* 2016; 10: 278. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Souto SB, Baptista PV, Braga DC, Carvalho D. Ovarian Leydig cell tumor in a post-menopausal patient with severe hyperandrogenism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58: 68-75. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Denny MC, Smith D, O'Shea DO, McKenna TJ. Investigation of patients with atypical or severe hyperandrogenaemia including androgen-secreting ovarian teratoma. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162: 213-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Yılmaz-Ağladioğlu S, Savaş-Erdeve Ş, Boduroğlu E, Önder A, Karaman İ, Çetinkaya S, Ayçan Z. A girl with steroid cell ovarian tumor misdiagnosed as non-classical congenital adrenal hyperplasia. *Turk J Pediatr.* 2013; 55: 443-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Stephens JW, Fielding A, Verdaguer R, Freitas O. A steroid-cell tumor of the ovary resulting in massive androgen excess early in the gonadal steroidogenic pathway. *Gynecol Endocrinol.* 2012; 28: 340. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Horta M, Cunha TM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: a comprehensive review and update for radiologists. *Diagn Interv Radiol.* 2015; 21: 277-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Clark O. Surgery for endocrine disorders: Virilization and Feminization in *Manual of Endocrinology and Metabolism*. 3rd Ed. In: Lavin N, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002, pp.760-62.
10. Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, Skelly RH, Chew SL, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 83: 2634-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumor in hirsute women. *N Engl J Med.* 1994; 331: 968-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Wang P, Chao H, Liu RS, Cho YH, Ng HT, Yuan CC. Diagnosis and localization of testosterone-producing ovarian tumors: imaging or biochemical evaluation. *Gynecol Oncol.* 2001; 83: 596-98. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Picón MJ, Lara JI, Sarasa JL, Recasens JD, Clouet R, Gonzalo MA, Rovira A. Use of a long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue in a postmenopausal woman with hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142: 619-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Dolinko AV, Ginsburg ES. Hyperandrogenism in menopause: a

case report and literature review. *Fertil Res Pract.* 2015; 1: 7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Cea García J, Rodríguez Jiménez I, Márquez Maraver F, García Monte B, Rodríguez Zarco E. Diagnóstico de tumor ovárico de células esteroideas, sin otra especificación, en una mujer postmenopáusica con hiperandrogenismo grave. *Avan Biomed* 2018; 7: 41-7.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



Adamantinoma: Una patología infrecuente en la edad pediátrica (*Adamantinoma: Rare pathology in pediatric age*)

Oriana Castanedo-Rodríguez¹, Daniela Bravo-Araujo¹✉, Pierina Petrosino-Tepedino², Frances Stock-Leyton³.

¹ Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ² Cátedra de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela. ³ Servicio de Oncología Pediátrica, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

Recibido: 24 de Enero de 2018.

Aceptado: 03 de Marzo de 2018.

Publicado online: 27 de Mayo de 2018.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(18)0707-C

Resumen (español)

El Adamantinoma es un tumor óseo primario de bajo grado de malignidad poco frecuente. Su presentación es rara en edades pediátricas, por lo que puede ser confundido con otras entidades tumorales características de la niñez y la adolescencia. Se reporta el caso de una adolescente de 12 años de edad con aumento de volumen y dolor intermitente en miembro inferior izquierdo, el cual fue manejado como un osteosarcoma. Posterior a estudios inmunohistoquímicos se concluye el diagnóstico de adamantinoma y se procede a resolución quirúrgica con buena evolución clínica.

Palabras clave (español)

Adamantinoma, tumor óseo, paciente pediátrico.

Abstract (english)

Adamantinoma is a rare, low grade, primary bone malignant tumor. Its rate of appearance on pediatric ages is minimal; therefore it could be misdiagnosed with several tumoral entities typical of childhood and puberty. We report the case of a 12-year-old teenager who coursed with increase of volume in the calf accompanied by intermittent pain, which was managed as osteosarcoma. After immunostaining tests were performed, the diagnostic of adamantinoma was established, leading to its surgical resolution and positive clinical outcome.

Keywords (english)

Adamantinoma, bone tumor, pediatric patient.

Introducción

El Adamantinoma es un tumor óseo primario de bajo grado de malignidad. Se caracteriza por presentar una composición histopatológica bifásica de predominio epitelial y componentes osteofibrosos (1)

que determinan su clasificación. Se localiza más frecuentemente en los huesos largos. Se observa mayor incidencia en individuos entre 25 y 35 años de edad, siendo extremadamente raro en pediatría (2). Sólo 3% de casos registrados se presentan en niños menores de 10 años. (3).



Figura 1. TAC con reconstrucción 3D de tibia y peroné. Lesión lítica en tercio proximal de tibia.



Figura 2. TAC corte coronal. Adelgazamiento cortical.

Las manifestaciones clínicas son de aparición insidiosa y de curso lento. Los signos y síntomas van a depender de la extensión y localización del tumor; el más común es el aumento de volumen con o sin dolor de la zona afectada. (4).

Se presenta un caso de adolescente femenina con lesión en diáfisis proximal de tibia izquierda, de seis meses de evolución, con diagnóstico inicial de quiste óseo aneurismático por estudio de imágenes y de Osteosarcoma por histología. La inmunotinción con vimentina y citoqueratina permitió establecer el diagnóstico de adamantinoma.

Caso clínico

Se trata de adolescente femenino de 12 años de edad, quien presentó aumento de volumen en cara anterior de pierna izquierda y posterior dolor intermitente de 6 meses de evolución. A su ingreso se evidencia aumento de volumen de tercio proximal de pierna izquierda en cara anterolateral, de consistencia sólida, bordes definidos y ligeramente doloroso a la palpación.

Se indica tomografía axial computarizada (TAC) con reconstrucción 3D (Fig. 1) que reporta lesión

lítica excéntrica expansiva que mide 3,9 x 7,3 cm a nivel de la diáfisis proximal de la tibia, con adelgazamiento de la cortical (Fig.2), sin compromiso del periostio (Fig.3) y presencia de matriz interna. Se plantea el diagnóstico de quiste óseo aneurismático sin descartar otras entidades.

Se toma biopsia incisional que reporta "hallazgos histológicos cónsonos con osteosarcoma osteoblástico bien diferenciado". Recibe primer ciclo de quimioterapia en espera de resultado de estudios de inmunohistoquímica. (Fig. 4)

Las técnicas de inmunohistoquímica evidenciaron positividad para vimentina y citoqueratina y concluye el diagnóstico de adamantinoma diferenciado.

En un segundo tiempo quirúrgico se realiza una resección amplia del tumor (Fig. 5) más colocación de sistema de elongación óseo tibial, sin complicaciones. Se decide su egreso. En consultas posteriores se evidencia paciente libre de enfermedad.

Discusión

El adamantinoma es un tumor maligno primario de hueso de baja incidencia. Alrededor del



Figura 3. TAC corte transversal. Lesión excéntrica, expansiva sin compromiso de periostio ni partes blandas.

0,4% de todos los tumores primarios óseos son adamantinomas (5). Tiene predilección por los huesos largos (6). Su localización en 80% de los casos es en la diáfisis de tibia, específicamente en la cortical anterior (7, 8). En menor proporción se ven involucrados el peroné, humero, huesos de las manos o pies y mandíbula (9, 1).

Se trata de una lesión que ocurre con ligera predominancia en hombres sobre mujeres, cuyo índice de aparición es mayor en individuos entre los 20 y 35 años de edad (10, 11), y es inusual su presentación en los pacientes pediátricos, donde el osteosarcoma representa el tumor maligno de hueso más frecuente (12). Se informa un caso de paciente adolescente femenina con diagnóstico de adamantinoma en tibia izquierda, el cual es reportado como el primer caso en los archivos de historias médicas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.ULA) en los últimos 15 años revisados.

La clínica se caracteriza por aumento de volumen progresivo del área afectada que puede estar o no acompañada por dolor e inflamación de hasta 6 meses o más de evolución (9, 10). La paciente del caso presentado cursó con aumento de volumen y dolor intermitente de 6 meses de evolución.

Imagenológicamente se caracteriza por defectos ostelíticos, excéntricos, bien definidos y aumentados de tamaño variable, sin reacción perióstica marcada (13). La TAC con reconstrucción 3D del caso que se reporta informa lesión excéntrica, lítica expansiva de la diáfisis proximal de la tibia con

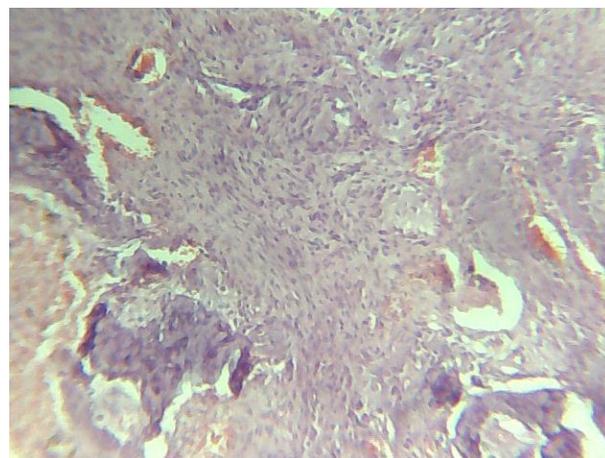


Figura 4. Tinción inmunohistoquímica vimentina +, citoqueratina +. H-E 100X.

adelgazamiento de la cortical y presencia de matriz interna, sin compromiso del periostio.

Histológicamente el adamantinoma se caracteriza por proliferación celular bifásica constituida por nidos y masas de células epiteliales, alternando con áreas menos celulares, ricas en estroma fibroso-laxo con presencia ocasional de células gigantes multinucleadas (14).

Se clasifican en dos tipos: El adamantinoma clásico, que presenta cuatro patrones histológicos que difieren en sus componentes epiteliales y ostofibrosos; y el adamantinoma diferenciado o OFD-like (osteofibrous dysplasia-like) que presenta un patrón semejante a la displasia osteofibrosa, con nidos dispersos de células epiteliales (10, 14, 15). La biopsia incisional del caso que se presenta reportó hallazgos cónsonos con osteosarcoma osteoblástica bien diferenciado, posteriormente con la técnica de inmunohistoquímica se concluye el diagnóstico de adamantinoma diferenciado.

La Inmunohistoquímica permite establecer el diagnóstico diferencial con otras patologías benignas y malignas de hueso al demostrar positividad para vimentina y para la citoqueratina (AE1/AE3), CK14 y CK19 en las células de los nidos epiteliales (14, 16, 17). La inmunorreactividad ante la citoqueratina entre los distintos subtipos histológicos del tumor es indiferente, a pesar de existir una marcada variedad de patrones celulares, lo cual sugiere una histogénesis común para los diferentes tipos de adamantinoma (18).



Figura 5. Tumor resecado en acto quirúrgico.

El adamantinoma es un tumor radorresistente y con poca quimiosensibilidad (14). El tratamiento de esta patología está enfocado en la preservación de la extremidad afectada, realizando la resección de la lesión tumoral con amplios márgenes oncológicos. El principal factor pronóstico para recaídas es el compromiso de los márgenes quirúrgicos y el subtipo histológico, donde el adamantinoma diferenciado se asocia a un mayor riesgo (19). Las metástasis a pulmón y ganglios linfáticos son infrecuentes y tardías, incluso hasta 10 a 27 años del diagnóstico inicial, por lo que es necesario un seguimiento a largo plazo (20, 21). En el caso reportado se realizó la exéresis del tumor con colocación de sistema de transporte óseo. En las consultas de seguimiento se informa evolución satisfactoria, libre de enfermedad.

El adamantinoma es un tumor óseo maligno, poco común en la edad pediátrica, en la que el manejo multidisciplinario es necesario para establecer el diagnóstico, a fin evitar tomar conductas terapéuticas inadecuadas. De allí la importancia de dar a conocer este caso, que expone la naturaleza, presentación y evolución de esta patología.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Carrera-Muñíos A, Díaz-González C, Monges-Jones JE, Carballo-Zarate A, Colin-Carrasco J. Tratamiento de adamantinoma de fémur con preservación de extremidad. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Cir Cir.* 2015; 83: 249-54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Buldu H, Centel T, Kırımioğlu H, Dirik Y. Osteofibrous dysplasia-like adamantinoma in a 3-month-old male infant: a case report. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2015; 49: 210-2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Kahn LB. Adamantinoma, osteofibrous dysplasia and differentiated adamantinoma. *Skeletal Radiol.* 2003; 32: 245-58. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Jain D, Jain VK, Vasishta RK, Ranjan P, Kumar Y. Adamantinoma: a clinicopathological review and update. *Diagn Pathol.* 2008; 3: 8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Fletcher C, Unni K, Mertens F. *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone.* 2nd ed. Lyon: IARC Press; 2006. [[Google Scholar](#)]
6. Yoshida S, Murakami T, Suzuki K, Itou S, Watanuki M, Hosaka M, Hagiwara Y. Adamantinoma Arising in the Distal End of the Fibula. *Rare Tumors.* 2017; 9: 6823. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Sanchez Torres L, Santos Hernandez M. *Acta Ort Mexicana* 2012; 26: 57-65 [[Google Scholar](#)]
8. Campanacci M, Bertoni F, Bacchini P. *Bone and soft tissue tumors.* Wien: Springer-Verlag; 1990. [[Google Scholar](#)]
9. Holden DM, Joyce MJ, Sundaram M. Adamantinoma. *Orthopedics.* 2014; 37: 362, 420-2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Unni KK, Inwards CY. *Dahlin's bone tumors. General aspects and data on 10, 165 Cases.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Wolters; 2010.
11. Greenspan A, Jundt G, Remagen W. *Differential Diagnosis of Orthopaedic Oncology,* 2nd Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2007.

12. Garcia-Moure M, Martinez-Vélez N, Patiño-García A, Alonso MM. Oncolytic adenoviruses as a therapeutic approach for osteosarcoma: A new hope. *J Bone Oncol.* 2016; 9: 41-47. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Anderson-Sembach S, Davies A. Imaging of bone tumors and tumor like lesions. Berlin: Springer Verlag; 2009. [[Google Scholar](#)]
14. Cafferata C, Galluzzo L, Cacciavillano W, Innocenti S. Adamantinoma en pediatría. Presentación de caso. *Arch argent Pediatr.* 2015; 113: e26-30. [[Google Scholar](#)]
15. Picci P, Manfrini M, Fabbri N, Gambarotti M, Vanel D. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. Switzerland: Springer International Publishing; 2014. [[Google Scholar](#)]
16. Vigorita VJ. Orthopaedic pathology. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2008.
17. Jeffries L. New developments in cancer research. New York: Nova Science Publishers; 2007.
18. Hazelbag HM, Fleuren GJ, vd Broek LJ, Taminiau AH, Hogendoorn PC. Adamantinoma of the long bones: keratin subclass immunoreactivity pattern with reference to its histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1993; 17: 1225-33. [[PubMed](#)]
19. Cao K, Susa M, Watanabe I, Nishimoto K, Horiuchi K, Sasaki A, Hayashi Y, Emoto K, Kameyama K, Nakamura M, Matsumoto M, Morioka H. Adamantinoma of the distal femur diagnosed 5 years after initial surgery: a case report. *J Med Case Rep.* 2016; 10: 185. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Criollo F, Gómez L, Soto C, Messa Ó, Estrada C. Adamantinoma de tibia: manejo quirúrgico con aloinjerto intercalar. A propósito de un caso. *Rev Colomb Cancerol* 2015; 19: 111-8. [[Google Scholar](#)]
21. Bennett L, El-Khoury G. Pearls and Pitfalls in Musculoskeletal Imaging: Variants and Others Difficult Diagnoses. 1st ed. New York: Cambridge University Press; 2013.

Como citar este artículo:
Castanedo-Rodríguez O, Bravo-Araujo D, Petrosino-Tepedino P, Stock-Leyton F. Adamantinoma: Una patología infrecuente en la edad pediátrica. *Avan Biomed* 2018; 7: 48-52.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Ependimoma primario bulbomedular en adulto. A propósito de un caso. (Primary bulbo-medullary ependymoma in an adult patient. Report of a case.)

Carla D. García-Garrido¹, Daniel A. Ramos-Rubio²✉, Sombra F. Rivas-Cabello², Mitzigüey E. Rincón-Velazco²,
Lorena M. Arditi-Zambrano¹, Jesús A. Puente-García¹.

¹Servicio de Neurocirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Recibido: 11 de Enero de 2018.

Aceptado: 10 de Abril de 2018.

Publicado online: 27 de Mayo de 2018.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(16)0708-C

Resumen (español)

El ependimoma es un tumor de células gliales que ocurre en el sistema nervioso central. Usualmente representa el tumor intramedular más común en adultos. A pesar de tener generalmente un plano de disección quirúrgico bien definido, la morbilidad en cirugía se ha documentado considerablemente más alta en comparación con otros tumores intramedulares. En esta oportunidad nuestro trabajo da a conocer una paciente femenina de 46 años de edad quien presentó cefalea occipital por el período de un año, posteriormente asociándose a cervicalgia. Los estudios imagenológicos reportaron una lesión ocupante de espacio (LOE) con compromiso tanto medular como bulbar y el estudio histopatológico reportó ependimoma grado I.

Palabras clave (español)

Ependimoma; Bulbomedular; Tumores Ependimales; Tumores Cerebrales.

Abstract (english)

Ependymoma is a glial tumor that occurs in the central nervous system. It most commonly has an intradural intramedullary location. Usually they represent the most common intramedullary tumor in adults. Despite their usually well-defined dissection plane, surgical morbidity has been documented to be considerably higher compared with other intramedullary entities. We report a case of a 46 years old female patient who presented headache in the occipital region for over a year, posteriorly associated with cervicalgia. Imaging studies showed a well-defined mass occupying the bulbomedullary region, histopathological studies reported a grade I ependymoma.

Keywords (english)

Ependymoma; Bulbo-medullary; Ependymal Tumours; Brain Tumours.

Introducción

El ependimoma es un tumor de células gliales que ocurre en el sistema nervioso central. Los

ependimomas medulares tienen una localización generalmente intradural intramedular, siendo este el tumor intramedular más común en adultos.



Figura 1. RM de Lesión ocupante de espacio (LOE). 1a. RM T1 evidencia LOE hipointensa en región bulbomedular (flecha). 1b. RM FAT SAT muestra LOE hiperintenso en región bulbomedular (flecha). 1c. RM axial T2 evidencia LOE hiperintenso posterolateral izquierdo en unión cráneo cervical (flecha).

Aunque en su mayoría se encuentran en línea media, dentro del canal raquídeo, algunos pueden presentar un patrón de crecimiento excéntrico, e incluso presentar un componente extramedular (1, 2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó los diferentes tumores ependimales según su tipo histológico en grado I (ependimoma mixopapilar y subependimoma), grado II (ependimoma: papilar, de células claras y tanicítico), grado II/III (ependimoma con fusión RELA positiva) y grado III (ependimoma anaplásico) (3). El 90 % se originan del filum terminal y cono medular. Como sucede con otros tumores del sistema nervioso se desconoce la causa esencial de los mismos. Sin embargo, un gran porcentaje expresa secuencias de ADN SV40. Los ependimomas representan un 3 a 5% dentro de los tumores primarios del sistema nervioso (2).

La introducción de la Resonancia Magnética (RM) ha revolucionado el diagnóstico de los tumores intramedulares (1). Aunque los ependimomas muestran variabilidad en cuanto a los hallazgos en RM, esta ha probado ser útil para el diagnóstico preoperatorio y planificación del acto quirúrgico (4). Generalmente los ependimomas espinales se muestran hipointensos en T1, hiperintensos en T2 y el realce de contraste puede ser tanto heterogéneo como homogéneo (5). Actualmente se estudia la aplicación del tensor de difusión (DTI) y la tactografía espinal para la diferenciación de lesiones inflamatorias agudas con los tumores intramedulares (6).

En esta oportunidad nuestro trabajo da a conocer una paciente que presenta un ependimoma con compromiso tanto medular como bulbar, a sabiendas que esta neoplasia hace su pico de

incidencia en esta localización en los primeros 5 años de vida, motivo por el cual y aunado a la baja frecuencia hace de este caso interesante.

Caso clínico

Se trata de femenina de 46 años de edad, natural de Mérida, quien refiere haber iniciado enfermedad actual en el año 2014 caracterizada por presentar cefalea occipital insidiosa, de leve intensidad, de carácter opresivo, sin irradiación, que se atenúa con la ingesta de antiinflamatorios no esteroides (AINES), exacerbándose en enero de 2015 cuando se le asocia cervicalgia de fuerte intensidad, sin la presencia de síntomas concomitantes y el resto del examen neurológico sin alteraciones. Al interrogatorio la paciente refiere no presentar antecedentes personales ni familiares de importancia. Se indicaron estudios de neuroimagen y controles sucesivos por la consulta externa de nuestro servicio. En enero de 2016 presenta reagudización de la sintomatología por lo que acude a nuestro centro hospitalario donde en vista de los hallazgos imagenológicos y clínicos se decide ingresar para resolución quirúrgica.

Hallazgos Imagenológicos: Se evidencia en corte sagital de RM lesión ocupante de espacio (LOE) homogénea, hipointensa leve en T1, ubicada en región bulbo medular a nivel de C1 que se extiende hasta C2, posterolateral izquierda a tallo cerebral de 1,7 cm x 2 cm x 5 cm (Fig. 1a). Homogénea, hiperintensa en FAT SAT (Fig. 1b). Corte axial T2 de RM evidencia LOE hiperintensa, homogénea posterolateral izquierda en unión cráneo cervical (Fig. 1c).

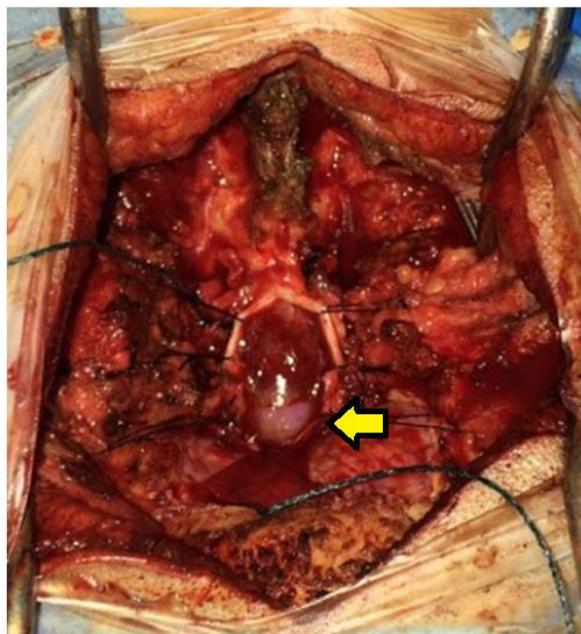


Figura 2. Imagen intraoperatoria confirmando LOE bulbomedular en región cervicomedular (flecha).

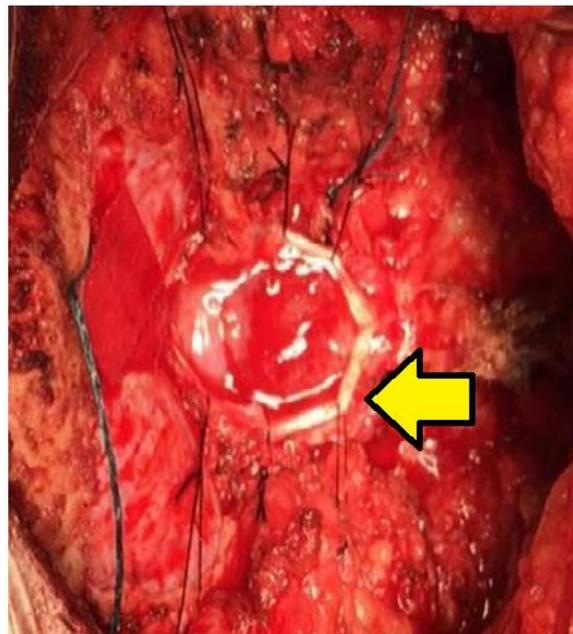


Figura 3. Imagen intraoperatoria posterior a la resección de LOE bulbomedular. (flecha).

Hallazgos Intraoperatorios: Fue llevada a mesa operatoria en marzo de 2016 realizándose craneotomía osteoplástica suboccipital más laminectomía bilateral de C1 y C2 más exéresis parcial (90%) de LOE bulbo medular (Fig. 2, 3), evidenciándose tejido reblandecido, grisáceo, friable, vascularizado, adherido fuertemente a cara dorsal de médula, mayor componente hacia la izquierda. La paciente presenta buena evolución clínica postoperatoria egresando el día 15 de abril de 2016, el resultado histopatológico reportó neoplasia benigna de estirpe mesenquimático, de origen neuroglial, constituido por células endimarias con moderada cantidad de citoplasma, núcleos redondeados y ovalados, uniformes, de contornos regulares, discretamente hiper cromático. Dichas células se disponen rodeando vasos sanguíneos y canales vasculares de variados tamaños (pseudorosetas perivasculares) (Fig. 4), hallazgos compatibles con ependimoma OMS grado I. No se requirió el uso de radioterapia o quimioterapia como tratamiento coadyuvante. Actualmente se encuentra en controles por oncología clínica y neurocirugía. Persiste con cervicalgia de leve a moderada intensidad por lo que recibe tratamiento médico con nimesulide y pregabalina. Se mantiene bajo seguimiento imagenológico. El manejo de la paciente se realizó bajo estricto cumplimiento de las normas bioéticas establecidas por la Universidad de Los Andes, previo

consentimiento informado obtenido directamente de la paciente de manera verbal

Discusión

En nuestro caso la localización del tumor en la región bulbomedular se ha reportado con muy poca frecuencia en la literatura. Se ha demostrado que existe una diferencia en el tiempo de aparición de los síntomas de acuerdo a la ubicación del tumor. En los pacientes con ependimomas espinales los síntomas aparecen en un período de tiempo más prolongado antes del diagnóstico en comparación a los pacientes con ependimomas intracraneales (7), lo que podemos observar en nuestra paciente quien presentó sintomatología por un período de dos años aproximadamente antes de realizarse el diagnóstico. El crecimiento lento de estos tumores hace que el diagnóstico se realice hasta casi 3 años posterior la presentación de los síntomas (1). Aunque los síntomas varían según la ubicación, algunos estudios reportan la presencia, de por lo general, dolor de espalda seguido de pérdida de la sensibilidad y debilidad muscular (8), en nuestro caso clínico reportamos cervicalgia como uno de los síntomas asociados.

Se ha estudiado la expresión genética de los diferentes ependimomas según su ubicación. Chang-Hyun et al. realizaron un meta análisis donde se

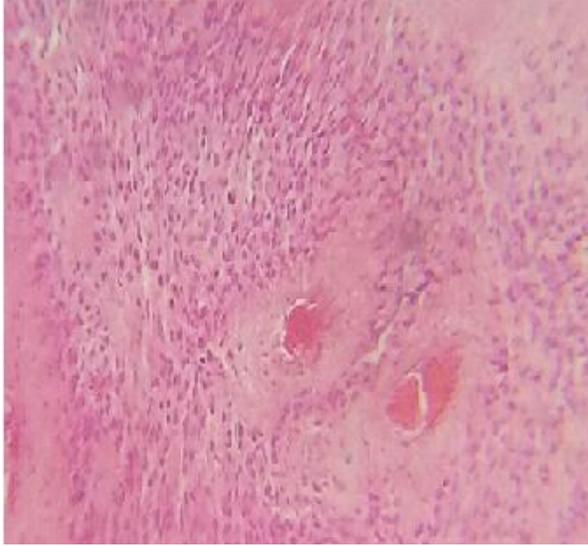


Figura 4. Muestra histológica de LOE bulbomedular.

concluye que los ependimomas intracraneales con mayor frecuencia se encuentran asociados a la mutación del gen NF2, mientras que los espinales parecen estar asociados con la delección de EPB41L3 y la metilación del gen HIC1 (9).

Los ependimomas pueden encontrarse en cualquier región de la medula espinal, siendo el segmento cervical y cervicotorácico los más afectados. Muestran inmunorreactividad citoplásmica a la proteína ácida de fibras gliales (PAFG) (10), así como también, inmunorreactividad intracitoplásmica puntiforme y anular al antígeno de membrana epitelial (2).

Los ependimomas intramedulares tienen mejor respuesta al tratamiento quirúrgico. En una gran mayoría de los pacientes la resección completa del tumor sería el tratamiento definitivo (1). La resección subtotal del tumor conlleva generalmente a mayor deterioro neurológico, así como la necesidad de cirugías posteriores (11). Se ha estudiado la utilidad de radioterapia después de la cirugía, la cual ha sido beneficiosa para pacientes a los que se realizó una

resección subtotal de ependimoma grado II (12), aunque otros autores reportan que no han encontrado beneficioso el uso de radioterapia en el postoperatorio de dichos pacientes (10). En nuestra paciente se realizó la resección subtotal del tumor (90%), pero en vista del grado histopatológico del mismo no se indicó el uso de radioterapia como tratamiento postquirúrgico.

Behmanesh et al. realizaron un estudio retrospectivo en pacientes que fueron sometidos a resección total de ependimoma intramedular, con resultados postoperatorios adecuados. Se demostró que aún con resultados satisfactorios estos pacientes presentaron deterioro neurológico, evidenciándose atrofia regional en estudios imagenológicos de control (13).

Se han documentado anteriormente ependimomas en la unión craneocervical, pero con una frecuencia muy baja. Morselli et al. reportaron un paciente femenino de 42 años de edad quien presentaba cervicalgia de 5 meses de evolución. En la RM se evidenció una lesión sólida, intradural, extramedular, con extensión predominantemente debajo del foramen magno. Realizaron una Tomografía Computarizada (TC) que demostró, que, aunado a la lesión, existía agenesia parcial de C1 (14). En este caso la afectación de la lesión es extramedular lo que difiere del nuestro, pero concuerda en que la ubicación de dicha lesión en la unión craneocervical es muy poco común.

Si bien se trata de una entidad tumoral común en adultos, la localización del tumor en este caso es muy poco frecuente y rara vez ha sido descrita. Lo que hace resaltar la importancia de documentar este caso y así proporcionar la mayor información posible sobre dicha patología.

Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Klekamp J. Spinal ependymomas. Part 1: Intramedullary ependymomas. *Neurosurg Focus*. 2015; 39: E6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Daniel H Kim, Ung-Kyu Chang, Se-Hoon Kim, Mark H. Bilsky. Tumores de la columna vertebral. Elsevier. 1era Ed. 2010.
3. Louis D, Perry A, Reifenberger G, Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee W, Ohgaki H, Wiestler O, Kleihues P, Ellison D. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131: 803–20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Kobayashi K, Ando K, Kato F, Kanemura T, Imagama S, Sato K, Kamiya M, Ito K, Tsushima M, Matsumoto A, Morozumi M, Tanaka S, Machino M, Ishiguro N. MRI

- characteristics of spinal ependymoma in WHO grade II: a review of 59 cases. *Spine*. 2018; 43: E525-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Yuh E, Barkovich A, Gupta N. Imaging of ependymomas: MRI and CT. *Childs Nerv Syst*. 2009; 25: 1203-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 6. Egger K, Hohenhaus M, Velthoven V, Heil S, Urbach H. Spinal diffusion tensor tractography for differentiation of intramedullary tumor-suspected lesions. *Eur J Radiol*. 2016; 85: 2275-80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 7. Acquaye A, Vera E, Gilbert M, Armstrong T. Clinical presentation and outcomes for adult ependymoma patients. *Cancer*. 2017; 123: 494-501. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 8. Celano E, Salehani A, Malcolm J, Reinertsen E, Hadjipanayis C. Spinal cord ependymoma: a review of the literature and case series of ten patients. *J Neurooncol*. 2016; 128: 377-86. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 9. Lee CH, Chung CK, Kim CH. Genetic differences on intracranial versus spinal cord ependymal tumors: a meta-analysis of genetic researches. *Eur Spine J*. 2016; 25: 3942-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 10. Escalona-Zapata J. Tumores del Sistema Nervioso Central. Editorial Complutense. Edición Ilustrada. 1996.
 11. Keil V, Schmitt A, Martin S, Cadoux-Hudson T, Pereira E. Optimising treatment strategies in spinal ependymoma based on 20 years of experience at a single centre. *J Clin Neurosci*. 2016; 29: 52-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 12. Asaid M, Preece P, Rosenthal M, Drummond K. Ependymoma in adults: Local experience with an uncommon tumour. *J Clin Neurosci*. 2015; 22: 1392-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 13. Behmanesh B, Gessler F, Quick-Weller J, Spyrtantis A, Imöhl L, Seifert V, Marquardt G. Regional Spinal Cord Atrophy Is Associated with Poor Outcome After Surgery on Intramedullary Spinal Cord Ependymoma: A New Aspect of Delayed Neurological Deterioration. *World Neurosurg*. 2017; 100: 250-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 14. Morselli C, Ruggeri A, Pichierri A, Marotta N, Anzidei M, Delfini R. Intradural Extramedullary Primary Ependymoma of the Craniocervical Junction Combined with C1 Partial Agenesis: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2015; 84: 2076.e1-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: García-Garrido C, Ramos-Rubio D, Rivas-Cabello S, Rincón-Velazco M, Arditi-Zambrano L, Puente-García J. Ependimoma primario bulbomedular en adulto. A propósito de un caso. *Avan Biomed* 2018; 7: 53-7.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



Enterococcus sp. como agente causal de Síndrome de Mondor: Reporte de caso (Enterococcus sp. as causal agent of Mondor's Syndrome: Case Report)

Mikhael Chidiak¹, Diana Izurieta¹, Oscar Valero¹, Yorlenis Uzategui¹, José Javier Salinas²✉, David Ruíz²

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, Estado Mérida. Venezuela.

² Escuela de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. Mérida, Estado Mérida. Venezuela

Recibido: 20 de Enero de 2018.

Aceptado: 29 de Abril de 2018.

Publicado online: 15 de Junio de 2018.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(18)0709-C

Resumen (español)

El síndrome de Mondor es un cuadro toxémico-hemolítico posterior a un aborto provocado o espontáneo, causado con frecuencia por *Clostridium perfringens* ocasionando un cuadro aparatoso con trastornos de la circulación y shock. Presentamos el caso de una paciente de 30 años que ingresó con escaso sangrado fétido a través de genitales, signos de hipoperfusión tisular y marcado tinte ictérico quien ameritó antibioticoterapia de amplio espectro y legrado uterino por técnica de aspiración. El cultivo arrojó un hallazgo poco común al reportar como agente etiológico: *Enterococcus sp.*

Palabras clave (español)

Síndrome de Mondor; Aborto Séptico, Shock Séptico, Enterococcus.

Abstract (english)

Mondor's syndrome is a toxemic-hemolytic disorder following an induced or spontaneous abortion, caused often by *Clostridium perfringens* causing a serious condition of circulation disorders and shock. We report the case of a 30 years old who got into admission with scarce foul bleeding through genitals and substantial jaundice who was treated with broad-spectrum antibiotic therapy and uterine curettage vacuum. Culture findings were uncommon resulting as *Enterococcus sp.*

Keywords (english)

Mondor's syndrome; Septic Abortion, Septic Shock, Enterococcus.

Introducción

Se denomina aborto séptico a cualquier aborto (espontáneo o inducido) complicado por

infección del tracto genital superior incluyendo endometritis o parametritis (1).

Cualquier sociedad con una alta tasa de fertilidad, bajo uso de contracepción y obstáculos legales para terminación legal de embarazos expone a

✉ **Autor de correspondencia:** José Javier Salinas. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela. Pedregosa Sur, Urbanización Los Cortijos, calle 3, casa 39, Mérida 5101, Venezuela. Tel: 0274-8480788. E-mail: javiersalinasvi@gmail.com

la mujer a una red intrincada de factores con consecuencias potencialmente adversas. Clínicamente es reconocible que el aborto espontáneo complica cerca de un 15% de todos los embarazos (2), mientras que los abortos inducidos, que permanecen como un método de regulación de fertilidad representan sorprendentemente de 30-60 millones de pérdidas de embarazo anuales (3). La mayoría de estos prevalecen como procedimientos clandestinos, en ambientes antihigiénicos, realizados por personal no calificado que garantizan un mal pronóstico, abortos incompletos y sepsis subsecuente.

La mayoría de las muertes maternas ocurren en países en desarrollo donde la sepsis aun se estima que causa aproximadamente 10% de todas las muertes maternas. En países en desarrollo, la sepsis es común en ambos abortos ilegales y espontáneos (1, 4). Parte de las complicaciones por abortos sépticos pueden ser prevenidas en múltiples etapas. El paradigma que representa la prevención de muertes por abortos permanece más como un asunto político que un problema médico en algunos países (1).

Caso clínico

Se trata de paciente de 30 años, natural y procedente de Santa Bárbara del Zulia, II Gestas, I Parto, con un Embarazo de 11 semanas + 6 días por Fecha de Última Menstruación, quien ingresa con un cuadro tórpido de 24 horas de evolución, malas condiciones generales, hipotensa, edematizada, taquicárdica, taquipleica, afebril, marcado tinte icterico en piel y mucosas, abdomen doloroso, genitales externos con sangrado escaso y fétido.

Se recibieron resultados de laboratorio reportando: Hemoglobina: 6 gr/dL, Hematócrito 18%, Plaquetas: 220.000/mm³, Leucocitos: 45.700/mm³, Neutrófilos: 78%, Urea: 102 mg/dL, Creatinina: 5 gr/dL, Lactatodeshidrogenasa: 2784 UI/L, Bilirrubina Total: 23, 56 mg/dL, Bilirrubina Directa 6, 21 mg/dL, Bilirrubina Indirecta: 17, 35 mg/dL, Tiempo de Protrombina: 18, 4 segundos, Tiempo Parcial de Tromboplastina: 50, 90 segundos, Fibrinógeno: 238 mg/dL, Ácido Úrico: 99 mg/dL.

Se evidenció al Ultrasonograma Obstétrico: Endometrio engrosado de aspecto irregular con evidencia de múltiples imágenes hiperecogénicas que dejan artefacto de reverberancia, así como la presencia de restos ovulares; concluyendo ultrasonográficamente en Endometritis en relación a Restos Ovulares.

Se evidenció al Rayos X de Tórax: derrame pleural a predominio basal derecho.

Se ingreso con los diagnósticos de aborto incompleto, hiperbilirrubinemia, retención de azoados. Posteriormente se decide trasladar a el área de Trauma Shock por presentar signos clínicos compatibles con Aborto Séptico, un score SOFA de 3 puntos y acidosis metabólica donde se inicia manejo en conjunto con servicio interconsultante de Unidad de Cuidados Intensivos para tratamiento antibiótico con Ceftriaxona 2 gramos via endovenosa cada 12 horas + Clindamicina 600 miligramos via endovenosa cada 6 horas + Amikacina 500 mg cada 4 horas. Además se garantizó administración de hemoderivados como concentrados globulares, plasma fresco congelado y crioprecipitados, así como cristaloides para la estabilización de las condiciones clínicas de la paciente, y Furosemida para el manejo del derrame pleural.

Posterior a la administración de antibióticos de amplio espectro durante 48 horas se realizó legrado uterino por técnica de Aspiración Manual Endouterina (AMEU) encontrando moderada cantidad de restos ovulares fétidos y se toma muestras para cultivo y biopsia de material intrauterino, reportando en la Biopsia hallazgos compatibles con restos de aspecto ovular y en Cultivo *Enterococcus sp.*

Se traslada a sala de recuperación obstétrica para vigilancia y monitoreo donde se logra una evolución clínica satisfactoria posterior al procedimiento, y se indica controles diarios de urea y creatinina y valoración por servicio de Nefrología, y posterior manejo en sala. Posteriormente al cuarto día de evolución al recibir el reporte de cultivo se omite la administración de Amikacina. Y se mantiene el tratamiento de Ceftriaxona + Clindamicina por reportarse sensibles al Enterococo.

En el séptimo día se evidenció en ultrasonogramas abdominales de rutina que reportaron: Hidronefrosis Grado II Bilateral, Enfermedad Parenquimatosa Renal difusa de predominio derecho de cambios agudos, aunado a la súbita y renuente elevación de Creatinina a 5, 77 mg/DL, se decide realizar hemodiálisis de inmediato. En los días subsecuentes se traslada a área de Trauma Shock para manejo hemodinámico por deterioro de las condiciones clínicas y SOFA de 3 puntos, se vuelve al manejo de hemoderivados y cristaloides; además se garantiza servicio de hemodiálisis diarias por 5 días y luego interdiarias ante diagnóstico de Enfermedad Renal Aguda AKIN 2 RIFLE I, donde luego al décimo día se omite el tratamiento antibiótico por cumplimiento adecuado y al duodécimo día se observa mejoría

clínica y paraclínica, para trasladarse a sala de hospitalización. Al décimo quinto día por presentar signos de dificultad respiratoria y hallazgos radiológicos de infiltrado alveolar bilateral es valorada por el Servicio de Neumonología que plantea Neumonía Nosocomial de Inicio Tardío, se indica antibioticoterapia con Vancomicina 500 miligramos vía endovenosa cada 6 horas y cultivo de esputo, para el día siguiente la paciente fallece de forma súbita por un paro cardiorrespiratorio.

Discusión

Se presenta un caso de aborto séptico en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. El Síndrome de Mondor suele aparecer dentro de las 24 a 48 horas de producido el aborto, es extremadamente grave, provocado por gérmenes anaerobios esporulados (*Clostridium perfringens* en el 80% de los casos) que como resultado de la endotoxemia ocasionan hemólisis severa acompañada de trastornos de la circulación con shock o hipotensión refractaria, coagulación intravascular diseminada, acidosis metabólica importante e insuficiencia renal aguda. Tiene una tríada sintomática característica compuesta por anemia, ictericia y cianosis, lo que constituye el llamado síndrome tricolor (pálido por la anemia, amarillo por la ictericia y azul por la cianosis) otorgando a la paciente la Fascie de Fiessinger (color amarillo cobrizo). Se trata de un síndrome toxémico-hemolítico (5).

Un grupo diverso de agentes etiológicos suele estar implicado en el aborto séptico: *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo B, *Staphylococcus sp.*, *Bacteroides sp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* (1, 6). También recientemente se han encontrado casos con *Clostridium sordellii* como agente antes no descrito (7).

Encontramos como hallazgo poco común de agente etiológico a la bacteria del género *Enterococcus*, debido a no encontrar reportes en la literatura de este agente como causal de el Síndrome de Mondor, Los Enterococci son cocos Gram positivos anaeróbicos facultativos (8, 9). Estos pueden ser encontrados como habitantes normales del tracto gastrointestinal humano, pero también pueden colonizar orofaringe, vagina, región perineal y heridas del tejido blando de pacientes asintomáticos (10).

Dadas la características de reservorio y de la naturaleza nosocomial del agente etiológico. En el contexto de nuestra paciente es importante acotar

que la tasa de portadores sanos en vagina es 24-34% con concentraciones medias de de 107 UFC/g (10, 11).

Además se ha discutido que la fuente de los Enterococci en las Infecciones de Tracto Urinario (ITU) se debe a la propia flora fecal endógena del paciente (12). Pero la suposición fue revaluada en un estudio de Zervos y cols. (13). Donde evaluaron pacientes con colonizaciones enterococcicas rectales o perineales que luego desarrollaron ITU o Infecciones de heridas por *Enterococcus sp.* Usando patrones de sensibilidad de antibióticos y perfiles de plásmidos, demostraron que en dos de cada tres casos, el aislamiento de cepas del tracto urinario difiere del aislamiento de cepas rectales o perineales (13).

Los enterococci empiezan a emerger como causas de infección nosocomial resistente a múltiples fármacos la década de los 70 y 80 (14, 15). Actualmente se encuentran clasificados como una de las principales causas de infecciones nosocomiales hemáticas, tracto urinario, heridas quirúrgicas, entre otros (16). Dos de las principales especies de Enterococcus que son responsables de infecciones nosocomiales son *E. faecalis* y *E. faecium* (17). Son resistentes a drogas de ultima línea, como vancomicina (18), y es común que los enterococci están ahora diseminando esta resistencia hacia los *Staphylococcus aureus* metililino resistentes (SAMR) (19).

Un régimen de antibióticos de amplio espectro son de rutina para el tratamiento, sin embargo no hay consenso en la forma más efectiva, sola o combinada del manejo antibiótico para el aborto séptico (20). No obstante, la cobertura contra anaerobios es particularmente necesaria. Como recordatorio, especies de *Clostridium* y *Streptococcus* grupo A permanecen muy sensibles a la penicilina (21).

El tratamiento antibiótico debe estar dirigido al tipo de bacteria aislado. Se reconoce que debido a la altos porcentajes de casos que tiene como responsable al *Clostridium perfringens*, se piensa en el tratamiento inicial, altas dosis de penicilina (5 millones de unidades) cada 4 horas o ampicilina sulbactam (3g) cada 6 horas (22). No obstante, la mayoría de regímenes de antibióticos para infecciones pélvicas graves incluyen una combinación de: gentamicina (5 mg/kg/día) y clindamicina (900 mg cada 8 horas); ampicilina (2 g cada 4 horas), gentamicina y metronidazol (500mg cada 8 horas); levofloxacin (500mg diarios) y metronidazol; o solamente imipenem (500mg cada 6 horas); piperacilina-tazobactam (4.5g cada 8 horas); o ticarcilina-clavulanato (3.1g cada 4 horas) (21).

La clindamicina merece una mención especial en el tratamiento del aborto séptico. In vitro, la clindamicina inhibe niveles de toxina de shock tóxico de *Staphylococcus aureus* en concentraciones por debajo de los niveles necesarios para el crecimiento bacteriano (23). La clindamicina también inhibe in vitro toxinas del *Streptococcus* grupo A y *Clostridium sp.* (24). Razón por la cual justificamos el uso de Clindamicina en nuestra paciente, además de que presentó mejoría clínica con la combinación de Ceftriaxona, y ambas reportaban sensibilidad para el Enterococo.

Un análisis llevado a cabo para medir la efectividad de tratamientos antibióticos en abortos sépticos en 3 estudios controlados aleatorizados llevados desde hace 30 años encontró que no existía evidencia que sugiriera que el uso de clindamicina sola era mejor que penicilina más cloranfenicol, además que la realización de dilatación y curetaje antes de empezar el tratamiento antibiótico no era mejor que realizar el procedimiento una vez que la antibioticoterapia haya sido instaurada (25).

Un metanálisis llevado a cabo por Sawaya y cols (26), reveló un efecto protector notable en la profilaxis antibiótica en todos los subgrupos de mujeres sometándose a abortos inducidos, que incluso en mujeres de grupos de bajo riesgo. El uso de antibióticos periaborto, como Doxiciclina, en los Estados Unidos podría prevenir hasta la mitad de todos los casos de infecciones postaborto (26).

La enfermedad renal aguda esta asociada con el aborto séptico por muchas razones: deshidratación, hipotensión, hemorragia severa o sepsis que pueden desencadenar una isquemia renal considerable. Jabon y algunos desinfectantes, son abortivos comunes pueden tener efectos nefrotóxicos específicos. Sin embargo la marcada hemólisis causada por bacterias y abortivos químicos es suficiente para provocar el daño renal (27).

En el pasado el manejo del aborto provocado séptico con enfermedad renal aguda fue controversial. Algunos estudios sugerían realizar histerectomía y hemodiálisis en todos los pacientes. Si la histerectomía no era realizada o retrasada, la mortalidad usualmente era de 30-65% (28-30). En contraste a estudios donde se evidencia que el manejo con antibioticoterapia intensiva, diálisis peritoneal y mínima intervención quirúrgica; los pacientes recuperaban su función renal normal (31, 32).

La extracción quirúrgica del tejido infectado es esencial en todas las infecciones postaborto exceptuando las leves. La ultrasonografía pélvica

puede ser usada para confirmar la presencia del tejido retenido. En la mayoría de los casos, un curetaje oportuno controla la infección. Si el útero es muy grande para permitir el curetaje de succión, la administración de oxitocina o misoprostol vaginal es a menudo exitosa. La laparoscopia concurrente puede ser necesaria para el curetaje de un útero que ha sido perforado durante el aborto. Indicaciones para laparatomía y posible histerectomía incluyen falla de respuesta a la evacuación uterina y tratamiento médico apropiado, perforación e infección de lesión intestinal sospechada, absceso pélvico y anexial y mionecrosis clostridial (gangrena gaseosa). El aislamiento de *C. perfringens* no es mandatorio de histerectomía (22).

Encontramos que en nuestra paciente se indicaron las terapias de hemodiálisis con éxito. No obstante podría haberse realizado diálisis peritoneal que podía representar un mejor pronóstico para la paciente sin intervención quirúrgica posterior al legrado uterino por AMEU (32), donde no se encontraron hallazgos clínicos posteriores que indicaran criterio para laparotomía exploradora o histerectomía. Lamentablemente el ulterior diagnóstico de Neumonía nosocomial y el paro cardiorrespiratorio agravaron el cuadro que se desencadenó en la muerte repentina de la paciente sin poder recabar más detalles acerca de la causas del evento, debido a un Shock Séptico y Síndrome de Distres Respiratorio Agudo.

En conclusión el aborto séptico y las complicaciones graves que este representa son un paradigma aún por afrontar en países en vías de desarrollo donde la prevalencia es alta y la disponibilidad de recursos terapéuticos de calidad se puede encontrar limitada. Es menester mantener estándares adecuados al ingreso de la paciente con respecto a la instauración de antibiótico terapia durante la hora dorada de sepsis, ultrasonogramas de rutina, evacuación uterina inmediata, cultivos aeróbicos y anaeróbicos, radiografías o tomografía axial computarizada para evaluar aire libre en abdomen o gas en miometrio, coagulogramas, determinación de hemólisis y estudios de función renal. Para garantizar el óptimo manejo de la paciente y evitar las complicaciones en instancias tempranas y mejorar pronósticos en nuestro medio.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Stubblefield PG, Grimes DA. Septic Abortion. *N Engl J Med.* 1994; 331: 310-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Chard T. Pregnancy tests: a review. *Hum Reprod.* 1992; 7: 701-10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Lewis G. Beyond the numbers: reviewing maternal deaths and complications to make pregnancy safer. *Br Med Bull.* 2003;67:27-37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Grimes DA, Cates W Jr, Selik RM. Fatal septic abortion in the United States, 1975-77. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 739-44. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Solari LA, Quintana BE, Yañez AA. Aborto Séptico Revista Electronica de SMIBA. Número 3 [Internet]. 1999 [cited 2018-01-17] Available from: https://www.smiba.org.ar/revista/smiba_03/aborto.htm
6. Stevenson MM, Radcliffe KW. Preventing pelvic infection after abortion. *Int J STD AIDS.* 1995; 6: 305-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, Reagan S, Hacker JK, Van Meter SH, Poukens V, Whiteman DB, Iton A, Cheung M, Dassey DE, Shieh WJ, Zaki SR. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med* 2005; 353: 2352-60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Sherman JM. The Streptococci. *Bacteriol Rev.* 1937; 1: 3-97. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Bosley GS, Facklam RR, Grossman D. Rapid identification of enterococci. *J. Clin. Microbiol.* 1983; 18: 1275-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Thiercelin ME, Jouhaud L. Reproduction de l'enterocoque: taches centrales; granulations peripheriques et microblastes. *CR Seances Soc. Biol Fil.* 1903; 55: 686-8.
11. Chenoweth C, Schaberg D. The Epidemiology of Enterococci. *Eur. J. Microbiol. Infect Dis.* 1990; 9: 80-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Barlett JG, Onderdonk AB, Drude E, Goldstein C, Anderka M, Alpert S, McCormack WM. Quantitative bacteriology of the vaginal flora. *J. Infect Dis.* 1977; 136: 271-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Tashjian JH, Coulam CB, Washington JA. Vaginal flora in asymptomatic women. *Mayo Clin Proc.* 1976; 51: 557-61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Jett BD, Huycke MM, Gilmore MS. Virulence of enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 1994; 7: 462-78. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Huycke MM, Sahn DF, Gilmore MS. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problema and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4: 239-49. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, Fridkin SK. National Healthcare Safety Network Team and Participating National Healthcare Safety Network Facilities. NHSN annual update-antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29: 996–1011. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Gilmore MS, Lebreton F, van Schaik W. Genomic Transition of Enterococci from Gut Commensals to Leading Causes of Multidrug-resistant Hospital Infection in the Antibiotic Era. *Curr Opin Microbiol.* February 2013; 16: 10-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Kak V, Chow JW. 2002. Acquired antibiotic resistances in enterococci. 355-383. In Gilmore M, Clewell D, Courvalin P, Dunny G, Murray B, Rice L (ed). *The Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology, and Antibiotic Resistance.* ASM Press, Washington DC. doi: [10.1128/9781555817923.ch9](https://doi.org/10.1128/9781555817923.ch9)
19. Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, Clark NC, McDougal LK, Flannagan SE, Kolonay JF, Shetty J, Killgore GE, Tenover FC. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science.* 2003; 302: 1569-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Porter TF, Branch D, Scott J. Early pregnancy loss. In: Gibbs RS. *Danforth's Obstetrics and Gynecology* 10th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2008; p 62-70.
21. Eschenbach DA. Treating Spontaneous and Induced Septic Abortions. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1042-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Soper DE. Infectious of the Female Pelvis in Benett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 8th Ed. Elsevier Saunders. 2015.
23. Schlievert PM, Kelly JA. Clindamycin-induced suppression of toxic shock syndrome-associated exotoxin production. *J Infect Dis* 1984; 149: 471. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Zimelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive streptococcus pyogenes infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 1906-100. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Udoh A, Effa EE, Oduwole O, Okusanya BO, Okafo O. Antibiotics for treating septic abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 7: CD011528. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 884-90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Davidson JM, Lindheimer MD. Renal disorders. In: Cresay RK, Resnik R, Lams JD. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practices*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier 2004. p. 901-23.
28. Bartlett RH, Yahia C. Management of septic criminal abortion with renal failure. Report of five consecutive cases with five survivors. *N Engl J Med* 1969; 281: 747-53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Cohen M, Milne FJ, Disler PB, Meyes AM. Septic abortion with renal failure treated by hysterectomy. *S Afr Med J.* 1978; 54: 319-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Singhal PC, Kher VK, Dhall GI, Mehta RL, Visweswaran RK, Nampoory MR, Chugh KS. Conservative versus surgical management of septic abortion with renal failure. *Int J Gynaecol Obstet.* 1982; 20: 189-94. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

31. Hawkins DF, Sevitt LH, Fairbrother PF, Tothill AU. Management of septic criminal abortion with renal failure. Use of a conservative régime. *N Eng J Med.* 1975; 292: 722-25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Srinil S, Pananut T. Acute kidney injury complicating septic unsafe abortion: Clinical course and treatment outcomes of 44 cases. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37: 1525-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Chidiak M, Izurieta D, Valero O, Uzcategui Y, Javier Salinas JJ, Ruíz D. *Enterococcus sp.* como agente causal de Síndrome de Mondor: Reporte de caso. ***Avan Biomed*** 2018; 7: 58-63.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



Migraña hemipléjica familiar: diagnósticos diferenciales y revisión de la literatura. Reporte de caso

(Familial hemiplegic migraine: differential diagnosis and literature review. Case report)

Marian Alejandra Montufar¹, Augusto Colina²✉

¹ Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida Venezuela.

² Unidad de Neurología IAHULA, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida Venezuela.

Recibido: 15 de Enero de 2018.

Aceptado: 14 de Mayo de 2018.

Publicado online: 07 de Junio de 2018.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(18)07010-C

Resumen (español)

La Migraña Hemipléjica familiar es un tipo de cefalea primaria con la cual los médicos no están familiarizados, de baja frecuencia a nivel mundial, que se caracteriza por la pérdida progresiva de la fuerza muscular en el contexto del cuadro doloroso, de forma reversible, con una marcada predisposición genética y es un diagnóstico diferencial de cuadros de origen vascular como el infarto migrañoso, el cual también puede presentarse con debilidad muscular, lo que resalta la importancia de estar familiarizado con dicha patología, por tal motivo se decide presentar su caso, discutir el mismo y realizar una revisión de la literatura, haciendo énfasis en su protocolo de estudio, manejo médico y diagnóstico diferencial. A continuación, el caso de una paciente femenina de 39 años de edad quien consultó a nuestra institución y presentó cefalea de aparición insidiosa, asociada a disminución progresiva de la fuerza muscular en hemicuerpo derecho.

Palabras clave (español)

Cefalea, migraña hemipléjica, debilidad muscular, infarto migrañoso.

Abstract (english)

Familial hemiplegic migraine is a kind of primary headache the doctors are not used to, having a low rate worldwide, it is characterized by a progressive motor weakness, fully reversible, with a notable genetic predisposition and it is a differential diagnosis of pathologies that have vascular origin, like migrainous infarction, which may also occur accompanied by motor weakness. Because of this we decide to present the case, discuss it and incur in a revision of the literature, emphasizing its study protocol and medical treatment. Here is a clinical case of a 39 years-old female patient who consulted our institution and displayed insidious apparition headache, associated to insidious progressive motor weakness of the right hemi body.

Keywords (english)

Headache, hemiplegic migraine, motor weakness, migrainous infarction.

Introducción

La migraña es uno de los trastornos neurológicos más comunes, que afecta del 11% -15% de la población, los estudios epidemiológicos sobre la migraña, informan sobre cifras altas de prevalencia y su ocurrencia ocasiona serios trastornos en la vida social y laboral de las personas que la padecen, según la OMS (Organización Mundial de la salud) considera que un 30% de la cefaleas es producida por migraña (1).

La migraña se describe como una cefalea pulsátil de moderada a fuerte intensidad que dura de 4 a 72 horas y con frecuencia se asocia con náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia (2).

Alrededor de un tercio de los pacientes con migraña experimentan auras, las cuales consisten en la aparición de síntomas neurológicos positivos o negativos con una duración de entre 5 y 60 minutos, dentro de las cuales los síntomas más conocidos son de tipo visual, como el espectro de fortificación, las metamorfopsias ó escotomas. Sin embargo no constituyen las únicas variedades de presentación de las auras migrañosas, que incluyen síntomas del habla, sensoriales, o motores, que pueden simular síntomas similares a los accidentes cerebrovasculares (1).

Es importante poder identificar estas presentaciones atípicas, en donde se presenta una hemiparesia que no es frecuente observar en las cefaleas primarias, más sin embargo no la excluye de estas, motivo por el cual y con el fin de realizar una aproximación diagnóstica adecuada, se presenta el caso de una paciente de 30 años de edad, quien presento aura de características visuales, seguido de episodio de cefalea con características de migraña, acompañada de hemiparesia derecha, náuseas y vomito.

Una vez observados estos signos resulta importante poder discriminar y diferenciar la patología del paciente destacando que la MHF (Migraña Hemiplejica Familiar) aunque es poco frecuente, se debe diferenciar de un infarto migrañoso, de enfermedades desmielinizantes como la esclerosis

múltiple, de migraña hemiplejica esporadica ó un AIT (Accidente Isquémico Transitorio) (3).

Por lo que se considera pertinente y oportuno presentar revisión de literatura y la presentación de un caso clínico, los posibles hallazgos genéticos y el manejo clínico de esta interesante patología.

Caso clínico

Se trata de paciente femenina de 39 años de edad, con antecedentes de dos episodio de cefalea hace 13 y 10 años, precedidas de parestesias tipo hormigueo, y posteriormente hemiparesia izquierda y derecha respectivamente, por otro lado presentó crisis convulsivas durante 2 de los 6 embarazos, de fenomenología bien esclarecida, con postura tónica seguida de movimientos clónicos, utilización de FAE (Fármacos antiepilépticos) no especificado hace 12 años, sin recurrencia de las mismas, y Síndrome de Guillan Barré a los 13 años, sin complicaciones.

Como antecedentes familiares: su madre y hermana padecen de cefalea tipo migraña, con asociación de disminución de fuerza muscular unilateral.

Paciente refiere inicio de enfermedad actual en octubre del 2017, caracterizado por presentar cefalea de aparición insidiosa, frontal, opresiva, EVA (Escala Visual Análoga) 8 puntos, precedida de visualización de escotoma central, asociada a fonofobia y parestesias en miembro superior derecho, que atenúa parcialmente con la ingesta de acetaminofén condicionando imposibilidad para realizar labores del quehacer cotidiano, manteniéndose en su domicilio con persistencia del cuadro y asociación de náuseas, dos días después aun con persistencia de la cefalea se adiciona al cuadro de forma insidiosa, disminución progresiva de la fuerza muscular en hemicuerpo derecho que imposibilita inicialmente la prensión y posteriormente la marcha, por lo cual es trasladada al IHULA (Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes), donde se ingresa a cargo del servicio de Neurología.



Figura 1. Resonancia magnetica nuclear cerebral. 1a. ponderación T2 donde se evidencia adecuada profundidad de surcos y cisuras, con adecuada diferenciación entre sustancia gris y sustancia blanca, sistema ventricular normoconfigurado, sin desviaciones de la línea media, no imágenes sugestivas de LOE o isquemia. 1b. Fase de Angioresonancia donde se evidencia el sistema arterial normo configurado, sin evidencia de lesiones aneurismáticas, o reducciones de calibre. 1c. Fase venosa, donde se evidencia adecuada configuración del sistema venoso tanto superficial como profundo sin ausencia de señal o dilataciones.

Examen físico: Frecuencia Cardíaca: 81 lpm. Frecuencia Respiratoria: 16 rpm, tensión arterial: 120/70 mmHg. Pupilas isocóricas normoreactivas, pares craneales: con alteración de VII par, en el que presenta asimetría facial, con conservación de pliegues frontales, borramiento de surco nasogeniano derecho, desviación de comisura labial hacia la izquierda, signo de agujero oval de pitres, y fumador de pipa derechos, restos de pares craneales sin alteraciones, reflejos osteotendinosos en +1 según escala de mayo de forma global. Maniobra de Mingazzini: sin claudicación a los 20 segundos, fuerza muscular en hemicuerpo derecho 4.5/5 hemicuerpo izquierdo sin alteraciones se apreció marcha hemiparética derecha y el lenguaje disártrico

Paraclínica complementaria: perfil hematológico sin alteraciones, electroencefalograma en el cual se evidenció: un registro de vigilia, con conservación del gradiente antero posterior, EEG normal y resonancia magnética cerebral simple, con secuencias de difusión y ADC, practicada 4 días después del inicio de la clínica no mostro ningún tipo de alteraciones pertinentes (figura 1).

El manejo analgésico estuvo liderado por ketoprofeno VEV (vía endovenosa), presentando mejoría clínica satisfactoria sin secuelas neurológicas, en cuanto a la sintomatología producida por el aura esta fue controlada con metoclopramida VEV.

Se egresa con tratamiento médico profiláctico conflunarizina e ibuprofeno como manejo de rescate, realizando seguimiento por la consulta externa del Servicio de Neurología con evolución clínica satisfactoria.

Discusión

La MHF, las enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple y las enfermedades cerebrovasculares, entre ellas el AIT y el infarto migrañoso pueden tener síntomas similares, por lo que resulta importante tener claro el diagnóstico diferencial entre ellas, con el fin de precisar el diagnóstico definitivo, que permita el mejor manejo del paciente (Tabla 1) (3).

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos comprenden aproximadamente el 80% de todos los accidentes cerebrovasculares y son el resultado de un flujo sanguíneo reducido que causa daño y muerte al tejido cerebral, y que pueden ocurrir debido a una variedad de factores etiológicos (4).

En el caso de un accidente cerebrovascular isquémico en un paciente con migraña puede clasificarse como infarto cerebral, que ocurre durante una migraña típica con ataque de aura (5, 6).

El infarto migrañoso se produce principalmente en la circulación posterior y en mujeres más jóvenes, pues numerosos estudios han demostrado un vínculo de migraña con aura, en paciente con niveles elevados de estradiol, al mismo tiempo existen criterios que nos ayudan a precisar el diagnóstico de un infarto migrañoso según la IHS (International headache Society) que establecen tres puntos fundamentales: 1.- La crisis actual en un paciente con migrañas con auras es idéntica a las crisis previas, excepto por la duración, de uno o varios de los síntomas del aura, que persiste más de 60 minutos. 2.- La neuroimagen muestra un infarto isquémico en

Tabla 1. Diagnósticos Diferenciales de MHF.

Dx Diferenciales	Síntomas previos	Forma de inicio	Duración	Neuro-imagen
Migraña hemipléjica	Otras formas de aura,cefalea	Insidioso	1-72 horas	Sin alteraciones
Accidente isquémico transitorio	Amaurosis fugaz,parestesias	Agudo o sub-agudo	10-60 minutos	Sin alteraciones
Infarto migrañoso	Cefalea,auras	Agudo o sub-agudo	Más de 60 minutos	Con alteraciones
Esclerosis Múltiple	Episodios similares	Súbito	1-30 días	Con alteraciones

Adaptado de (3).

un área congruente con la sintomatología del aura.
3.- El infarto no es atribuible a otro trastorno (7).

Por otro lado existen criterios definidos por la ICHD (la clasificación internacional de los trastornos del dolor de cabeza) los cuales requieren que el infarto ocurra durante un ataque de migraña que involucra los síntomas típicos del aura del paciente y los síntomas y signos típicos del ACV, incluso puede ocurrir un infarto migrañoso cuando los síntomas de un accidente cerebrovascular no reflejan el aura previa o incluso cuando no existe una historia previa de aura (8).

La MHF, es una entidad poco frecuente si bien esta descrita y conocida entre las cefaleas primarias, según la Clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas (7). Esta entidad nosológica se caracteriza por tener un variable grado de compromiso motor (hemiparesia, hemiplejía) unilateral de duración variable, por lo general dura menos de 3 días, aunque puede continuar por semanas, se extiende de proximal a distal, precedida o no de aura, entendiéndose por esto los síntomas neurológicos transitorios que anteceden la cefalea, destacando los visuales (hemianopsia, diplopía, escotomas), sensoriales, de lenguaje (afasia, disfasia), además de apraxia y parestesias (4, 9).

Resulta importante conocer que la MHF, es una enfermedad genética que se transmite de manera autosómica dominante, se asocia a mutaciones que involucran al menos tres genes que son: Mutaciones en el gen *CACNA1A*, que da lugar a la MHF1 (Migraña Hemipléjica Familiar tipo 1), este gen codifica la subunidad alfa-1A del canal de calcio tipo P / Q; como segunda mutación se tiene el gen *ATP1A2* en la MHF2 (Migraña Hemipléjica Familiar tipo 2), este gen codifica un catalizador de la subunidad de sodio / potasio ATPasa, y como tercero el MHF3 (Migraña Hemipléjica Familiar tipo 3), es producido por mutaciones en el gen *SCN1A*, que codifica la subunidad alfa transmembrana del canal cerebral de sodio, aunado a ellos resulta importante recordar que existe una entidad que

cumple con las características clínicas de la MHF, pero con ausencia total de antecedentes familiares en la misma, conocida así como Migraña Hemiplejica Esporádica. (10, 11, 12).

Se tiene así que de la misma forma que el infarto migrañoso, la MHF se presenta principalmente en el sexo femenino, ambas patologías son causas probables de síndrome piramidal, de presentación súbita, asociado a cefalea de características primarias como lo es la migraña, y pueden ocurrir en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, como lo son el embarazo, puerperio, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, siendo primordial para hacer el diagnóstico diferencial valiéndose de la reversibilidad o no de los síntomas y la ausencia de hallazgos en la neuroimagen cerebral, debiendo existir en el caso de la MHF, un familiar de primer o segundo grado con episodios similares, excepto en los casos de presentación esporádica, donde la misma no obedece estos parámetros, sin embargo ambas presentan una prevalencia de 1 entre 10.000 personas (6).

Es por esta razón que debido, a que la paciente presento síntomas similares a la MHF y al infarto migrañoso, se le practicó una Resonancia Magnética donde no se observó lesión cerebral isquémica y ningún tipo de daño a nivel del parénquima cerebral en ninguna de las ponderaciones.

Teniendo en cuenta que la MHF es una patología completamente reversible, ante la presencia de antecedentes familiar compatibles y las características tanto clínicas como paraclínicas expuestas, sin evidencia de lesión alguna en la neuroimagen, se concluye que la paciente cursa con un cuadro de MHF.

En cuanto al manejo, en la profilaxis es importante individualizar los casos, ya que no todos los pacientes cumplirán criterios médicos para indicar la misma, esto depende de la frecuencia de los ataques de dolor, debiendo ser mayor de dos ataques por

Tabla 2. Tratamientos usados en el manejo de MHF.

Familia	Medicamento	Dosis (mg)	Posología
Beta-bloqueantes	Atenolol	50-200	1 vez al día
	Propranolol	40-240	2-3 veces al día
Anti-epilépticos	Ácido Valproico	500-2000	2 veces al día
	Topiramato	50-200	1-2 veces al día
Calcio antagonistas	Flunarizina	5-10	1 vez al día al acostarse
Anti-depresivos	Amitriptilina	10-200	1 vez al día al acostarse
	Venlafaxina	75-225	1 vez al día

Adaptado de (16).

semana o de la intensidad de los episodios, independientemente de la frecuencia, cuando el dolor es muy severo, antes de prescribirla puesto que se debe considerar el estado de la paciente, si esta se encuentra, en periodo menstrual, embarazada, lactancia, y menopausia, ya que esto cambiaría el enfoque terapéutico a practicar, en vista de las contraindicaciones que dichos fármacos podrían provocar en ciertas etapas de la vida (13, 14).

Pudiendo utilizar según el caso antagonistas de los canales de calcio como la flunarizina, antiépilépticos como el topiramato o el ácido valproico (no recomendado durante el embarazo por producir defectos en el cierre del tubo neural) e inclusive betabloqueantes como el propranolol; este tratamiento preventivo es importante para mejorar y minimizar los efectos secundarios de las crisis migrañosas, y aunque se prefiere la monoterapia para la prevención de la migraña, a menudo no siempre produce el efecto terapéutico deseado, y puede ser necesario combinar medicamentos preventivos (15).

Bien sea necesario o no el uso de profilaxis, para rescate de los episodios de dolor se recomienda individualizar el tratamiento; de forma genérica se usan AINES como el Ibuprofeno con una dosis de 400mg, y dosis de mantenimiento cada 8 horas por dos días; antagonistas de la dopamina, para controlar los síntomas producto del aura como fotofobia, náuseas y vómito, como la Metoclopramida en primer lugar, también se puede usar, Proclorperazina, o Domperidoneal igual que corticosteroides en los casos que progresen a estatus doloroso (Tabla 2) (16).

El tratamiento empleado con la paciente consistió en el uso de Flunarizina de 10 mg por su efecto como vasodilatador periférico y cerebral al actuar como inhibidor de los canales de calcio, y para la analgesia Ibuprofeno de 400 mg, cada 8 horas como terapéutica de rescate, al mismo tiempo se le administro Metoclopramida 10 mg diarios por 4 días y una dosis de corticosteroides (17, 18).

Posteriormente fue dada de alta médica con analgesia en caso de dolor y Flunarizina por tres meses presentando una evolución clínica satisfactoria (17, 18).

Resulta importante a su vez acotar que no se recomienda el uso de triptanos y alcaloides ergóticos, estos deben evitarse pues aumenta el riesgo de llegar a una migraña transformada por abuso de ergotamina, aunque también han documentado cefaleas crónicas por abuso de triptanos y AINES ya que estos si bien poseen evidencia científica que apoya su uso, tienen potenciales efectos adversos al ser potentes vasoconstrictores, por lo que pueden conducir a un aumento de la presión arterial y vasoconstricción local, por lo tanto, aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en los pacientes y deben utilizarse solo en casos cuidadosamente seleccionados, prefiriéndose actualmente nuevas medicaciones, con igual eficacia y mejor perfil de seguridad (19).

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Zhang Y, Parikh A, Qian S. migraña y accidente cerebrovascular. *Stroke Vasc Neurol.* 2017; 2: 160-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Gupta K, Rohatgi A, Handa S. Case Report: Migrainous Infarct without Aura. *Case Rep Neurol.* 2017; 9: 241-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Katz Sand IB, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn).* 2013; 19: 922-43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Lopez JL, Holdridge A, Rothrock JF. Hemiplegia and Headache: a Review of Hemiplegia and headache: a review of hemiplegia in headache disorders. *Curr Pain Headache Rep.* 2015; 19: 471. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Kreling GAD, de Almeida NR Neto, Dos Santos PJ Neto. Migrainous infarction: a rare and often overlooked diagnosis. *Autops Case Rep.* 2017; 30;7: 61-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Goadsby PJ. Unique Migraine Subtypes, Rare Headache Disorders, and Other Disturbances. *Continuum (Minneap Minn).* 2015; 21: 1032-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Ducros, A.; Arnold, Marcel; Dichgans, M.; Houdart, E.; Ferro, J.; Leroux, J.; Li, Y. S.; Singhal, A.; Tietjen, J. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013; 33: 629-808. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Kazemi H, Speckmann EJ, Gorji A. Familial hemiplegic migraine and spreading depression. *Iran J Child Neurol.* 2014; 8: 6-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Jen JC. Familial Hemiplegic Migraine. 2001 Jul 17. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Brugnoli R, Leone M, Rigamonti A, Moranduzzo E, Cornelio F, Mantegazza R, Bussone G. Is the CACNA1A gene involved in familial migraine with aura? *Neurol Sci.* 2002; 23: 1-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Khaiboullina SF, Mendelevich EG, Shigapova LH, Shagimardanova E, Gazizova G, Nikitin A, Martynova E, Davidyuk YN, Bogdanov EI, Gusev O, van den Maagdenberg AMJM, Giniatullin RA, Rizvanov AA. Cerebellar Atrophy and Changes in Cytokines Associated with the CACNA1A R583Q Mutation in a Russian Familial Hemiplegic Migraine Type 1 Family. *Front Cell Neurosci.* 2017; 11: 263. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Murphy OC, Merwick A, O'Mahony O, Ryan AM, McNamara B. Familial Hemiplegic Migraine With Asymmetric Encephalopathy Secondary to ATP1A2 Mutation: A Case Series. *J Clin Neurophysiol.* 2018; 35:e3-e7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR. Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology. *J Headache Pain.* 2017; 18: 20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Huang Y, Xiao H, Qin X, Nong Y, Zou D, Wu Y. The genetic relationship between epilepsy and hemiplegic migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 1175-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Ong JY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics.* 2018; 15: 274-90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Becker WJ. Acute Migraine Treatment. *Continuum (Minneap Minn)* 2015; 21: 953-72 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Obermann M, Holle D. Recent advances in the management of migraine. *F1000Res.* 2016; 5: 2726. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneap Minn).* 2015; 21: 973-89. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Mjaset C, Russell MB. Intravenous nimodipine worsening prolonged attack of familial hemiplegic migraine. *J Headache Pain.* 2008; 9: 381-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo:

Montufar MA, Colina A. Migraña hemipléjica familiar diagnósticos diferenciales y revisión de la literatura a propósito de un caso. *Avan Biomed* 2018; 7: xx-xx.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Instrucciones a los autores

Se aceptan solamente artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de las ciencias biomédicas. Todo trabajo que se desee publicar debe enviarse a la Revista utilizando el correo electrónico: avanbiomed.idic@gmail.com, el mismo debe distribuirse en (4) archivos diferentes identificados de la siguiente manera:

- **Carta al Editor:** debe contener el nombre de todos los autores y sus respectivos correos electrónicos, título del trabajo, descripción corta del trabajo detallando el impacto de los resultados obtenidos, conflictos de interés, el tipo de artículo (Revisiones, Estado actual del problema, Artículos originales, Casos clínicos, Cartas al editor, Comunicaciones rápidas o noveles) y el área (Ciencias Básicas ó Clínicas).
- **Manuscrito:** compuesto por el cuerpo del trabajo en el siguiente orden: primera página con el título, autores con sus direcciones institucionales, e información del autor de correspondencia; segunda con el resumen; tercera página con el resumen en inglés; cuarta página con el cuerpo del trabajo; referencias; y la última página con las leyendas de las figuras debidamente identificadas. El trabajo puede ser publicado en idioma Inglés o Español. Debe incluir los datos del autor de correspondencia: dirección completa, número telefónico, número de fax, y correo electrónico. El Resumen y Abstract debe ser entre 250 palabras, incluyendo un máximo de 10 palabras clave.
- **Resumen en inglés:** En el caso de los manuscritos en español aceptados, los autores deben enviar una **Certificación del idioma inglés del abstract** en un plazo menor a dos semanas, emitido por la escuela de idiomas de una universidad de reconocida trayectoria del país al que pertenece o de un instituto de reconocimiento internacional.
- **Tablas:** las cuales se enumeran según orden de aparición en números arábigos, en formato sencillo (sin color). Cada una de las tablas debe tener un título breve, y si es necesario aclaratorias se deben hacer como notas al pie de página de la misma. Las unidades de medidas y estadísticas deben ser debidamente identificadas.
- **Figuras:** en formato TIFF de 200 – 300 dpi en resolución CMYK (para impresión). Cada figura ocupa una página del archivo, y la leyenda de ellas deben estar contenidas en el manuscrito.

Los documentos y las tablas deben ser enviados como archivo WORD 2003 compatible (.DOC). Las figuras deben ser enviadas como archivo POWERPOINT 2003 (.PPT). En caso de utilizar figuras, fotos o tablas de una fuente externa, debe ir acompañada de la respectiva carta de autorización de uso.

Tipos de publicación y distribución:

- **Artículo Original:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, debe ser subtitulada, cuando aplique. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Artículo de Revisión y "estado actual del problema":** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Manuscrito, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Casos Clínicos:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin

referencias ni resumen: 3.000. Máximo 3 figuras y/o tablas Se aceptan fotos con edición de la cara del paciente (pixelado ó barra sobre los ojos).

- **Comunicaciones Rápidas:** la primera pagina debe incluir: Título en inglés y español (máx. 20 palabras), autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (250 palabras máx.) y 10 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 3000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 4 figuras y/o tablas.
- **Máx al editor** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

Referencias:

Las referencias bibliográficas se citan de acuerdo a orden de aparición utilizando números Arábigos entre Paréntesis, por ejemplo: (1). A la hora de escribir la referencia se utiliza el formato Vancouver tomando en consideración que se deben incluir todos los autores, y el nombre de la revista debe ser abreviado acorde con el sistema adoptado por el Index Medicus, según los ejemplos anexos:

Revistas:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

Libros:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

Sitio web:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevent.com/ns.htm>.

Declaración de los autores y transferencia de derechos

Los autores de un manuscrito aceptado para publicación en la revista deben descargar el formato Word de la **declaración de la autoría** y la **transferencia de derechos de autor**. Los autores del manuscrito deben firmar el documento confirmando la originalidad del mismo, la participación de cada uno de los autores firmantes, las condiciones éticas del trabajo, financiamiento, y que no ha sido publicado en otra revista. En el caso de la transferencia de derechos de autor, el autor de correspondencia, en nombre de todos los autores, firma el formulario de transferencia de derechos de autor Los documentos deben ser llenados, firmados y enviados por correo electrónico a la revista: avanbiomed.idic@ula.ve ó avanbiomed.idic@gmail.com.

Sistema de arbitraje

Todos los trabajos sometidos a la Revista son enviados a arbitraje, siempre y cuando cumpla con las normas editoriales mínimas, por lo que en una primera fase los manuscritos serán revisados por el comité editorial a fin de determinar si está dentro del alcance de la revista y cumple con las normativas de la revista. Una vez aprobado por el comité editorial será enviado a revisores externos, con experticia en el área, quienes determinarán de manera anónima, si el manuscrito es: 1) aceptado sin correcciones, 2) aceptable con correcciones menores, 3) aceptable con correcciones mayores y amerita nueva evaluación por el revisor o 4) rechazado. El arbitraje para los Trabajos Originales, Revisiones, Reporte de Casos Clínicos y Comunicaciones Rápidas es realizado por al menos dos (2) expertos en el área. Los árbitros tienen un plazo de tiempo no mayor a 15 (quince) días hábiles para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos de los árbitros coinciden, el Comité Editorial puede aceptar la respuesta de dos árbitros; en caso de discrepancia se pueden consultar árbitros adicionales. Las opiniones de los árbitros, así como la autoría de los trabajos, son estrictamente confidenciales. Los autores reciben las opiniones completas de los árbitros consultados. La Revista da un plazo no mayor a dos (2) meses a los autores, para responder punto por punto las opiniones de los árbitros y realizar

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

las modificaciones sugeridas; estas últimas deben ser resaltadas en el texto a fin de facilitar la evaluación de los revisores. Si éstos toman más tiempo del estipulado el trabajo es rechazado o considerado como nuevo.

**Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela.**



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la **Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela**, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

Instructions for authors

The Journal will only allow original articles to be published, which have to relate with any aspect of biomedical sciences. Every research that wishes to be published first has to be sent to the magazine using the following email: avanbiomed.idic@gmail.com; the work has to be distributed in four (4) different files, as follow:

- **Letter to the editor:** should provide authors name and email, manuscript title, short description of the article highlighting the obtained results, main points, kind of article (Review articles and state of the art, original articles, case reports, letters to the editor, Short communications, novel) and the area of research (Basics or Clinical Science)
- **Manuscript:** composed by the body work in the following order: first page with the title, authors with their institutional directions and information of correspondence of the author; second page with the abstract; third page with the abstract in Spanish, fourth page with the body work; references; and the last page with the figure legends properly identified. The article can be published in English as well as in Spanish. It must include the information of the corresponding author: complete address, phone number, fax number and email. The abstract and the Spanish abstract must have 250 words, including up to 10 keywords.
- **Tables:** which are numerated according to order of apparition in Arabic numbers, in simple layout (without color). Each one of the tables must have a proper, and if it's necessary, any commentaries must be added as a foot note of the same page. The measurement units and statistics have to be properly identified.
- **Figures:** in layout TIFF of 200 – 300 dpi on CMYK resolution (for printing). Each figure occupies one page of the file, and the legend of this must contained the manuscript.

The documents and the tables have to be sent as a file WORD 2003 compatible (.DOC). The figures must be sent as a file POWERPOINT 2003 (.PPT). In case of using figures, pictures or tables of a external source, must be accompanied by the authorization letter of use.

Types of publication and distribution:

- **Original article:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references and abstract: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies and should have subtitles. Figures and/or tables: Up to 6.
- **Review articles and state of the art:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Figures and/or tables: Up to 6..
- **Case reports:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3.000. Figures and/or tables: Up to 3. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixeled or with black bars covering the eyes).
- **Short communications:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and

Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion; Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3000. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Up to 4 figures or/and tables.

- **Letters to the editor** Manuscript maximum words: 1.000; and references.

References:

The Bibliographic references will be cited in order of apparition using Arabic numbers between parenthesis, for example: (1). The writing style should be according to the Vancouver Format having in consideration that it must include every author. The journal name should be abbreviated according to the system adopted by Index Medicus. For example

Journals:

1. Petersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

Books:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

Web site:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevnt.com/ns.htm>.

Author's declaration and Copyright transfer

The authors of a accepted manuscript for publication in this journal must access to the following links **Author's declaration** and **copyright transfer** to download the Word format. All authors must sign the author's declaration to confirm its originality, their participation in the elaboration process, the ethic conditions of the work, financing, and that it hasn't been published elsewhere. The copyright transfer must be signed for the corresponding author. The documents must be filled, signed and sent to the journal via email: avanbiomed.idic@ula.ve or avanbiomed.idic@gmail.com.

Arbitrage system

Every article that wishes to be published in the journal must be sent by the arbitrage and has to have the minimum editorial requirement, so that in a first phase, the manuscripts will be reviewed by the editorial committee to establish if is within the scope and fulfills with the standards of the journal. Once approved by the editorial board, the manuscript will be sent to external reviewers with expertise in the area, who anonymously determine if the manuscript is: 1) accepted without corrections, 2) acceptable with minor corrections, 3) acceptable with major corrections and warrants further evaluation by the reviewer or 4) rejected. Arbitration to the original papers, reviews, reports of clinical cases and rapid communication is performed by at least two (2) experts in the area. The arbitrage for the Original Article, Revisions for the clinical cases and fast communications will be done by at least 2 experts in the area. The arbiters will have a period of time of 15 working days to send their response. If the opinions of two of them matches, the Committee Editorial may accept the response of two arbitrators, in case of discrepancy, it may need to consult additional referees. The opinions of the referees and authorship of the work are strictly confidential. The authors will receive full views of the referees consulted. The journal will provide two (2) months for the authors to reply to the referees acknowledgement and make the suggested changes, that must be highlighted on the text in order to facilitate the assessment of the reviewers. If they take longer than stated, the work will be rejected or considered new.

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Creative Commons Atribución-No
Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License



Advances in Biomedicine is distributed under the *Creative Commons Atribución-No Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License*, thus there is any charge to authors for sending and publishing articles

Avances en Biomedicina se asegurará de que los editores, revisores y autores sigan rigurosamente las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación.

Avances en Biomedicina sigue el Código de normas de conductas éticas: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#) publicado por el Comité de Ética para las Publicaciones científicas.

Todos los trabajos que no estén acordes con estas normas, y si se revela mala praxis en cualquier momento, incluso después de la publicación, serán eliminados de la revista. Los manuscritos sometidos a Avances en Biomedicina serán sometidos a un proceso de revisión por pares doble ciego y de verificación por plagio, fabricación de resultados, falsificación (manipulación de los datos existentes de investigación, tablas o imágenes) y la utilización indebida de personas o animales en la investigación. Avances en Biomedicina se reserva el derecho a utilizar en cualquier fase del proceso de publicación software de detección de plagio para evaluar los documentos sometidos y publicados.

De conformidad con estas normas:

Los editores deben: 1) Utilizar métodos de revisión por pares que mejor se adapte a la revista y la comunidad de investigación. 2) Asegurarse de que todos los manuscritos publicados han sido revisados por evaluadores calificados. 3) Alentar la originalidad de las propuestas y estar atentos a la publicación redundante y plagios. 4) Asegúrese de seleccionar revisores apropiados. 5) Alentar a los revisores que comentan sobre las cuestiones éticas y la posible mala conducta de investigación planteado por las presentaciones. 6) Publicar instrucciones a los autores claras. 7) Fomentar un comportamiento responsable y desalentar la mala praxis.

Los autores deben: 1) Plantearse trabajos conducidos de una manera ética y responsable, y debe cumplir con todas las normativas vigentes. 2) Presentar sus resultados de forma clara, honesta y sin falsificación o manipulación. 3) Describir los métodos de manera clara para que sus resultados pueden ser reproducidos por otros investigadores. 4) Cumplir con el requisito de que el trabajo presentado es original, no es plagiado, y no ha sido publicado en otra revista. 5) Asumir la responsabilidad colectiva de los trabajos presentados y publicados. 6) Divulgar las fuentes de financiación y los conflictos de interés pertinentes cuando existen.

Los revisores deben: 1) Informar a los editores de la posible mentira, la falsificación, la mala praxis o la manipulación inapropiada de los resultados. 2) Argumentar con precisión las razones por las cuales se rechazó un manuscrito. 3) Cumplir con los tiempos acordados para la entrega de las revisiones. 4) Llevar a cabo revisiones objetiva, evitando críticas personales al autor. 5) Identificar y proponer las publicaciones clave de la investigación no citados por los autores.

Publication Ethics & Malpractice Statement

Advances in Biomedicine will ensure that editors, reviewers and authors strictly follow international ethical standards during the peer-reviewed and publication process.

Advances in Biomedicine follows the code of ethical conduct rules: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#): published by the Ethics Committee for Scientific Publications.

All work not in accordance with these rules, and if malpractice is revealed at any time, even after the publication will be removed from the journal. Manuscripts submitted to Advances in Biomedicine will undergo a double-blind peer review process, check for plagiarism, fabrication of results, falsification (manipulating existing research data, tables or pictures) and misuse of people or animals in research. Advances in

Biomedicine reserves the right to use at any stage of the publishing process software to detect plagiarism.

In accordance with these rules:

Editors must: 1) Using peer review methods best suited to the journal and the research community. 2) Ensure that all manuscripts are revised by qualified and appropriate reviewers. 3) Encourage the originality of the proposals and be aware of plagiarism and redundant publication. 4) Encourage reviewers to comment on the ethical issues and possible research misconduct raised by the presentations. 5) Publish clear instructions for authors. 7) Encourage responsible behavior and discourage malpractice.

Authors must: 1) Conducted work with ethical and responsibility, and shall comply with all regulations. 2) Present results clearly, honestly and without falsification or manipulation. 3) Describe the methods clearly so that their results can be reproduced by other researchers.

4) Meet the requirement that the work submitted is original, not plagiarized, and has not been published in another journal. 5) Assume collective responsibility of the papers presented and published. 6) Disclose the sources of funding and conflicts of interest relevant when there.

Reviewers must: 1) Inform the editors of the possible fabrication, falsification, malpractice or improper handling of the results. 2) Arguing precisely why a manuscript was rejected. 3) Comply with the agreed time for delivery of reviews. 4) Undertake reviews objective, avoiding personal criticism to the author. 5) Identify and propose key research publications not cited by the authors.

Tabla de contenido

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 1-6 **La Terminología Anatómica Internacional (TAI). Su importancia en la cirugía tiroidea**
The International Anatomical Terminology (IAT). Importance in thyroid surgery
Juan C Araujo-Cuauro.
- 7-16 **Estreptococos betahemolíticos en escolares sanos del municipio Francisco Linares Alcántara, estado Aragua, Venezuela.**
Betahemolytic streptococci in healthy schoolchildren from Francisco Linares Alcántara municipality, Aragua state, Venezuela
Vianellys Hernández-Aguilera, Carlos Rodríguez-Leo, Luis Pérez-Ybarra, Clara Nancy Gutiérrez.
- 17-22 **Heavy metals in soft tissue of blue crab (*Callinectes sapidus*) of Puerto Concha, Colon Municipality, Zulia State**
*Metales pesados en tejidos blandos de cangrejo azul (*Callinectes sapidus*) de Puerto Concha, municipio Colón, estado Zulia*
Luis V. Gutiérrez-Peña, David Picón, Iserlis A. Gutiérrez, Milton Prada, Pablo E. Carrero, Yelitza J. Delgado-Cayama, Ever O. Gutiérrez, Miguel Morón, Carlos E. González, Nelva D. Lara, José R. Vielma Guevara.

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 23-34 **Factores anti-angiogénicos y preeclampsia**
Anti-angiogenic factors and preeclampsia
Eduardo Reyna-Villasmil

CASOS CLÍNICOS

- 35-40 **Torsión anexial y uterina en mujer postmenopáusica con quiste ovárico gigante**
Adnexal and uterine torsion in a postmenopausal woman with a giant ovarian cyst
Jorge Cea García, M^a del Pilar Guadix Martín, Isabel Corrales Gutiérrez, Alfredo Polo Velasco, Nieves Gaitán Quintero, Belén García Monte, Inmaculada Rodríguez Jiménez
- 41-47 **Diagnóstico de tumor ovárico de células esteroideas, sin otra especificación, en una mujer postmenopáusica con hiperandrogenismo grave**
Diagnosis of an ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified, in a post-menopausal woman with severe hyperandrogenism
Jorge Cea García, Inmaculada Rodríguez Jiménez, Francisco Márquez Maraver, Belén García Monte, Enrique Rodríguez Zarco
- 48-52 **Adamantinoma: Una patología infrecuente en la edad pediátrica**



-
- Adamantinoma: Rare pathology in pediatric age*
Oriana Castanedo-Rodríguez, Daniela Bravo-Araujo, Pierina Petrosino-Tepedino, Frances Stock-Leyton
- 53-57 **Ependimoma primario bulbomedular en adulto. A propósito de un caso.**
Primary bulbo-medullary ependymoma in an adult patient. Report of a case
Carla D. García-Garrido, Daniel A. Ramos-Rubio, Sambra F. Rivas-Cabello, Mitziguey E. Rincón-Velazco, Lorena M. Arditi-Zambrano, Jesús A. Puente-García
- 58-63 **Enterococcus sp. como agente causal de Síndrome de Mondor: Reporte de caso**
Enterococcus sp. as causal agent of Mondor's Syndrome: Case Report
Mikhael Chidiak, Diana Izurieta, Oscar Valero, Yorlenis Uzcategui, José Javier Salinas, David Ruíz
- 64-69 **Migraña hemipléjica familiar: diagnósticos diferenciales y revisión de la literatura. Reporte de caso**
Familial hemiplegic migraine: differential diagnosis and literature review.
Case report
Maria Alejandra Montufar 1, Augusto Colina
- 70-71 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 72-73 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 74-75 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**