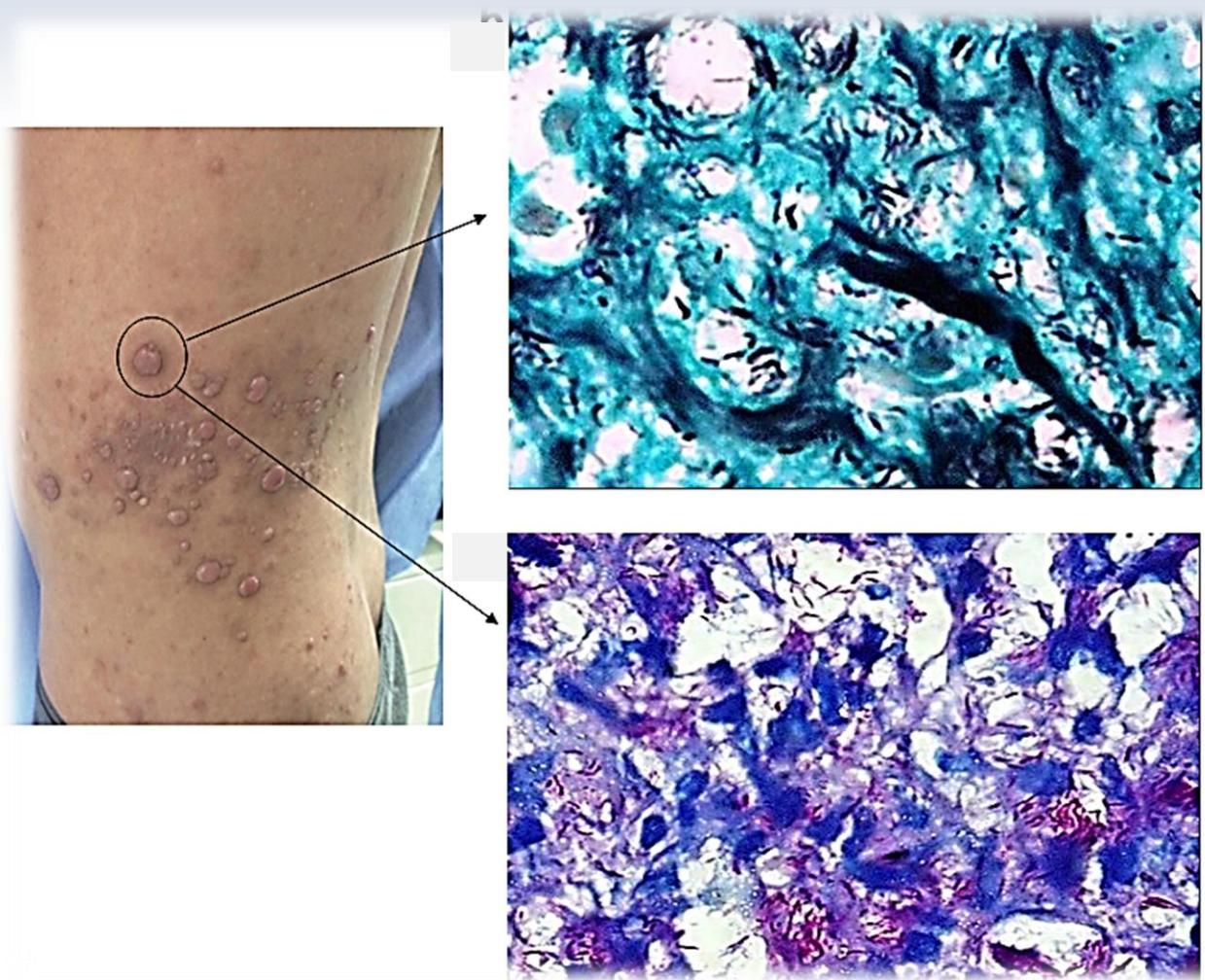


# Avances Biomedicina



sep-dic 2014 volumen 3 número 3  
<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>



Depósito Legal: ppi201102ME3935  
ISSN: 2244-7881



### **Sobre la Portada**

La portada muestra coloración de Grocott y de Zielh Neelsen (ZN) de una biopsia de lesión nodular, donde se identifican incontables bacilos ácido alcohol resistente compatibles con *Mycobacterium leprae*, agente causal de la Lepra. Estas imágenes son parte de los resultados del manuscrito de Toro y colaboradores, publicado en esta edición.

**AVANCES EN BIOMEDICINA**  
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

**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

**Luisa Barboza Carrillo**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Comité Editorial**

**Nubia H Silva**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Rima C Bahsas Zaky**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Daniela Montes-Berrueta**, Salem State University: Massachusetts, USA

**Joselyn Rojas Quintero**, La Universidad del Zulia (LUZ), Venezuela. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólico Dr. Félix Gómez

**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 20, D.F. México

**Masyelly D Rojas**, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

**Comité de Estilo**

July Andreina Contreras González  
Victoria Bellorín

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 novedosos, 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 novedosos 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. Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (Inbiomed).
3. REVENCYT código: RV A040
4. Latindex
5. Index Copernicus International S.A.
6. SHERPA/RoMEO
7. DIALNET
8. eRevistas
9. Directory of Research Journal Indexing (DRJI)
10. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología)
11. Directory of Research Journals Indexing
12. Redalyc
13. National Library of Medicine (NLM) Catalog
14. Directory of Open Access Journals (DOAJ)
15. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología)

**VOLUMEN 3, N°3, SEP-DIC 2014**

**DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935**

**ISSN: 2244-7881**

**Red:**

Correos electrónicos:

[avanbiomed.idic@ula.ve](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve), [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto:avanbiomed.idic@gmail.com)

Acceso online:

<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>  
<http://www.imbiomed.com.mx>  
[http://www.revencyt.ula.ve/rev\\_nuevas/principal.htm](http://www.revencyt.ula.ve/rev_nuevas/principal.htm)  
<http://www.latindex.org/buscador/ficRev.html?folio=21053&opcion=1>  
<http://journals.indexcopernicus.com/passport.php?id=7837>  
<http://www.sherpa.ac.uk/romeo/search.php?title=avances-en+biomedicina&issn=&zetocpub=Universidad+de+Los+Andes%2C+Instituto+de+Inmunolog%EDa+CI%EDNica&romeopub=Universidad+de+Los+Andes%2C+Instituto+de+Inmunolog%EDa+CI%EDNica&fiDnum=|&mode=simple&la=en&version=&source=journal&sourceid=23121>  
<http://dialnet.unirioja.es/servlet.revista?codigo=19470>  
[http://www.erevistas.csic.es/ficha\\_revista.php?oai\\_id=oai\\_revista751](http://www.erevistas.csic.es/ficha_revista.php?oai_id=oai_revista751)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/?term=Avances+en+Biomedicina>  
<https://doaj.org/toc/1bf3d473f6b042dca59a9576abdb31eb>  
<http://www.drii.org/JournalProfile.aspx?iid=2244-7881>  
<http://sjournals.net/sjournalsindex/?p=40>

**Agradecimiento:**

Financiada parcialmente por **FUNDACITE MÉRIDA S12-3863**

**Instituto de Inmunología Clínica:**

Dirección: Edificio Luis Pasteur, al lado del Instituto Autónomo 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

### EDITORIAL

#### 120-121 Geopolítica y solidaridad en el siglo XXI

Jesús Alfonso Osuna C

### ARTÍCULOS ORIGINALES

#### 122-128 Doppler de las arterias pulmonares fetales posterior al uso de betametasona para la maduración pulmonar

*Fetal lung arteries Doppler after to use of betamethasone for lung maturation*

*Keibis Jiménez-Castillejo, Yolima Ruiz-Lopez, Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Jhoan Aragón-Charris, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil*

#### 129-135 Perfil de sensibilización a alergenos inhalantes y alimentarios en pacientes del Instituto de Inmunología Clínica del Estado Mérida-Venezuela

*Sensitization profile of food and inhalant allergens in patients from the Instituto de Inmunología Clínica in Mérida State- Venezuela*

*Jaer Omar Ramírez-Sánchez, Daniela Alejandra Salas-Díaz, Lérida Borges, Morella Bouchard*

### REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

#### 136-146 Invasión trofoblástica en el embarazo normal (I): Placentación inicial

*Trophoblastic invasion in normal pregnancy (I): Initial placentation*

*Eduardo Reyna-Villasmil, Carlos Briceño Pérez, Joel Santos-Bolívar.*

#### 147-157 Patterns of left ventricular geometry and the transition to congestive heart failure with preserved versus depressed ejection fraction

*Patrones de geometría ventricular izquierda y la transición a la insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyeción conservada versus deprimida*

*Diego F Dávila, José H Donis, Francisco Sanchez, Bárbara das Neves, Carmen A Mazzei, Lisett Aranguibel, Maite Gonzalez*

### CASOS CLÍNICOS

#### 158-164 Lepra lepromatosa . A propósito de un caso clínico

*Lepra lepromatous. A case report*

*Anays Toro, Silvana Vielma, Pierina Petrosino, Melisse Milano*

#### 165-170 Gliosarcoma: un tumor cerebral poco común

*Gliosarcoma, a rare brain tumor*

*Edison Vega, Lauddy S Zambrano, Melisse Milano, Pierina Petrosino, Asmiria Arenas de*



Sotolongo

- 171-174 **Embarazo ectópico tubárico roto posterior a esterilización quirúrgica**  
*Ruptured tubal ectopic pregnancy after surgical sterilization*  
*Ismael Suárez-Torres, María Labarca-Acosta, Duly Torres-Cepeda, Eduardo Reyna-Villasmil*
- 175 INSTRUCCIONES A LOS AUTORES
- 176 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS
- 177-178 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS / PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**

## Editorial

### Geopolítica y solidaridad en el siglo XXI

El 26 de mayo de 2013, en el marco de la celebración de los 50 años de la fundación de la Unión Africana, en Addis Abeba, capital de Etiopía, la Señora Dilma Rousseff, Presidenta de Brasil, anunció la condonación de la deuda externa de 870 millones de dólares de un conjunto de doce países africanos, entre los cuales figuran la República del Congo, Sudán, Gabón y Guinea Ecuatorial, países gobernados por dictadores a quienes se les acusa de violación de los derechos humanos, y en algunos casos de genocidio. Gobernantes que han accedido al poder mediante golpes de estado, manteniendo su mandato, en algunos casos a perpetuidad, como Teodoro Obiang Miguena, realizando "elecciones frecuentes, libres y democráticas", con resultados invariablemente predecibles. ¿Gesto humanitario el de Brasil con los países africanos? Según opinión de expertos, Brasil tomó esa decisión para que su Banco de Desarrollo Económico y Social pueda financiar proyectos de empresas brasileñas en aquellos estados africanos. Prevaleció el interés económico y el posicionamiento de Brasil en el continente africano.

El pasado 06 de agosto de 2014, se realizó en Washington la Cumbre USA-África (USA-África Business Forum), cumbre para la cual fueron invitados 47 dirigentes africanos. El Gobierno Norteamericano, fue anfitrión sin condiciones de dictadores, como el Señor Obiang y de otros con iguales o peores antecedentes de残酷 extrema en el ejercicio de sus funciones. Gobernantes que mantienen a sus pueblos en condiciones de extrema miseria, mientras ellos acumulan inmensas riquezas. Después de la Cumbre USA-África, los dirigentes invitados retornaron a sus países con alforja llena, pues el Gobierno Norteamericano con el apoyo de un conglomerado de empresas privadas, acordaron la entrega de 14 mil millones de dólares, para proyectos en el continente africano. Washington a su vez agregará 7 mil millones de dólares para soporte de las exportaciones estadounidenses a África, y las inversiones en ese continente. El Presidente Obama señaló, que los proyectos a ser desarrollados, en infraestructura y transferencia de tecnología en diversas áreas, "contribuirán a crear puestos de trabajos para africanos, alentar el crecimiento, aliviar la pobreza y promover la estabilidad; además de la expansión de conocimientos que heredará la región cuando las empresas se hayan retirado". Cabe agregar, que dos grandes objetivos de este programa de financiamiento son: aprovechar el potencial del crecimiento africano para beneficio estadounidense, tomando en cuenta que "África es la región que más rápido crece en el mundo"; y más importante aún, competir con la creciente influencia de China en el continente africano. Beijing es su mayor socio comercial. Washington está rezagado en esta carrera político-económica.

En esta modalidad del colonialismo del siglo XXI, los países de América Latina no escapan a la voracidad por materias primas, tanto de las grandes potencias como de las economías emergentes, sin otras condiciones que las impuestas por los mercados internacionales. Las recientes visitas a países de la región del Señor Vladimir Putin, Presidente de Rusia y del Señor Xi Jinping,

Presidente de China, pueden ser vistas en ese contexto. El pasado 11 de julio de 2014, el Presidente Putin inició su gira por Cuba, buscando fortalecer sus relaciones comerciales, y ganar a la Habana para su expansión económica y política en la región. Antes de iniciar su gira, el Señor Putin promulgó ley mediante la cual condonó, el 90% de la deuda de 35 mil millones de dólares contraída por Cuba con la antigua Unión Soviética. El 10% restante será para inversiones en la Isla. El Señor Putin firmó convenios para fortalecer el desarrollo científico y tecnológico de Cuba, y para obras de infraestructura, además de consolidar su presencia en el sector energético. La segunda etapa en ésta gira del Presidente Putin, fue Buenos Aires. También en Argentina el Presidente de Rusia suscribió convenios en áreas de infraestructura; acuerdo de cooperación en energía nuclear y fortalecimiento del sector científico-tecnológico. Concluyó su gira el Señor Putin el 15 de julio en la ciudad de Fortaleza, Brasil, para asistir a la Cumbre de las economías emergentes, conocidas por las siglas BRICS (Brasil, Rusia, India, China y África del Sur). El Presidente Putin no visitó a Venezuela. En la reunión de los BRICS con los países de la CELAC (Comunidad de Estados Latinoamericanos y del Caribe), el 16 de julio de 2014, el Presidente Maduro se reunió con el Presidente Putin, y según una vocera de la Presidencia de Venezuela, Rusia aprobó línea de crédito por tres mil millones de dólares a nuestro país, y se suscribieron nuevos acuerdos petroleros. Se cumplirán así los deseos del Presidente Maduro: cuando el 24 de julio de 2014, en el acto aniversario de la Batalla Naval del Lago de Maracaibo y de la Armada, dijo que conversó con los Presidentes de Rusia y China, y exultante agregó: "pronto vamos a incorporar los equipos más avanzados para fortalecer todo el equipamiento militar y el sistema de armas para defender los mares y los ríos de la patria". Acaso, ¿firmarían convenios para contribuir con el desarrollo del país, y para apoyar el sistema de ciencia y tecnología venezolano?. Lo ignoramos. Pero algo es seguro: llegarán más armas rusas y también chinas para fortalecer el militarismo y los organismos represivos.

El Presidente Xi Jinping inició su gira en la región el 14 de julio de 2014, en la ciudad de Fortaleza, Brasil, para asistir a la cumbre de los BRICS. En el marco de ese evento se reunió con los representantes de los países de la CELAC. Posteriormente se trasladó a Venezuela, adonde arribó el 21 de julio de 2014. En esta ocasión el Presidente Chino suscribió alianza estratégica mediante 38 convenios de cooperación. Recordemos que nuestro país se ha constituido en uno de los grandes aliados políticos de Beijing en la región, además de ser un importante suministrador de petróleo. Ojalá conoczamos oportunamente las áreas y alcances de los convenios suscritos. Lo cierto es que aumentaremos la exportación de crudo hacia China, hasta más de 500 mil barriles diarios, en condiciones nada ventajosas para nuestro país; consecuentemente aumentará la deuda de Venezuela con el gigante asiático, la cual se calcula actualmente en cincuenta mil millones de dólares.

En el mundo globalizado, dominado por el poder económico, el asunto no es tan simple como "tirar la moneda", para decidir cuál imperio es mejor, sin antes reconocer que toda forma de

colonialismo es dañina en su propia esencia. Las modalidades de dominación en estos tiempos no distan mucho de las de siglos pasados, y las formas del pillaje siguen siendo las mismas, con ciertos matices que las acercan a la filantropía.

**Doctor Jesús Alfonso Osuna C.**

Email: [jesusosuna@gmail.com](mailto:jesusosuna@gmail.com).

**Como citar éste artículo:** Osuna JA. Geopolítica y solidaridad en el siglo XXI. *Avan Biomed.* 2014; 3: 120-1

## Doppler de las arterias pulmonares fetales posterior al uso de betametasona para la maduración pulmonar (Fetal lung arteries Doppler after to use of betamethasone for lung maturation)

Keibis Jiménez-Castillejo<sup>1</sup>, Yolima Ruiz-Lopez<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup>✉, Duly Torres-Cepeda<sup>1</sup>, Joel Santos-Bolívar<sup>1</sup>, Jhoan Aragón-Charris<sup>1</sup>, Jorly Mejia-Montilla<sup>1</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad "Dr. Nerio Beloso", Hospital "Dr. Urquizaona", Maracaibo - Venezuela.

Recibido: 13 de Febrero de 2014.

Aceptado: 13 de Julio de 2014.

Publicado online: 21 de Julio de 2014

[ARTÍCULO ORIGINAL]

### Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue determinar las modificaciones del Doppler de las arterias pulmonares fetales posterior al uso de betametasona para la maduración pulmonar. Se realizó una investigación de tipo explicativa, prospectiva y longitudinal con un diseño cuasi-experimental y una muestra no probabilística intencional de 106 pacientes que acudieron a la consulta Pre-natal de Alto Riesgo del Hospital Central "Dr. Urquizaona". Una vez seleccionadas las pacientes se les administró inyecciones intramusculares de betametasona (12 mg/día) por dos días consecutivos. Se realizaron las mediciones de índice de pulsatilidad, índice de resistencia y relación sistólica / diastólica de las arterias pulmonares fetales. Se observó disminución significativa de los valores promedio del índice de pulsatilidad en la segunda medición comparado con la medición inicial ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, el promedio de la tercera medición no mostró diferencia significativa con los valores iniciales ( $p = ns$ ). El índice de resistencia disminuyó en la segunda medición para luego aumentar en la tercera medición comparado con el valor inicial ( $p < 0,05$  para las dos mediciones). El valor promedio de la relación sistólica / diastólica presentó disminución significativa durante la segunda medición para luego presentar un aumento significativo al momento de la tercera medición comparado con el valor inicial ( $p < 0,05$  para las dos mediciones). Se concluye que el uso de betametasona para la inducción de la maduración pulmonar produce modificaciones en las mediciones Doppler de las arterias pulmonares fetales.

### Palabras clave (español)

Arterias pulmonares fetales; Betametasona; Doppler, Maduraciónn pulmonar fetal; Pulmón fetal

### Abstract (english)

The objective of research was to determine Doppler modifications of fetal pulmonary arteries after use of betamethasone for lung maturation. An explicative, prospective and longitudinal research was done with a quasi-experimental design and an intentional non-probabilistic sample of 106 patients who assisted to High Risk Antenatal Consult at Hospital Central "Dr. Urquizaona". Once patients were selected, two intramuscular injections of betamethasone (12 mg/day) were administered for two consecutive days. Measurements of pulsatility index, resistance index and systolic / diastolic ratio of fetal pulmonary arteries were done. There was observed a significant reduction of mean values of pulsatility index after second measurement compared with initial measurement ( $p < 0.05$ ). However, mean value of third measurement did not show significant difference with initial value ( $p = ns$ ). Resistance index decreased in second measurement and later increased in third measurement compared with initial measurements ( $p < 0.05$  for both measurements). Mean value of systolic / diastolic ratio showed a significant reduction during second measurements and then presented a significant increase at the moment of third measurements ( $p < 0.05$  for both measurements). It is concluded that the use of betamethasone for induction of lung maturation produces modifications in Doppler measurements of fetal pulmonary arteries.

✉ Autor de correspondencia: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil, Hospital Central "Dr. Urquizaona" Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. VENEZUELA. Teléfono: 584162605233. Correo electrónico [sippenbauch@gmail.com](mailto:sippenbauch@gmail.com)

**Keywords (english)**

Fetal pulmonary arteries, Betamethasone; Doppler, Fetal lung maturation; Fetal lung.

## Introducción

El parto pretérmino, el cual ocurre en 7-10% de todos los embarazos, es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal (1-3). El síndrome de dificultad respiratoria es la complicación más grave encontrada en recién nacidos pretérminos. Los corticosteroides han sido utilizados por más de 30 años para aumentar la producción de surfactante y la madurez pulmonar fetal en embarazadas con riesgo de parto pretérmino (3,4). Estos disminuyen la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria y otras complicaciones asociadas con el parto pretérmino como: la hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y muerte neonatal.

Las técnicas de ecografía Doppler han demostrado tener una alta precisión para el análisis del flujo sanguíneo fetal que incluye los vasos pulmonares fetales (5). Los cambios fisiológicos y patológicos en la circulación cerebral, umbilical y renal fetal están bien documentados. Sin embargo, los estudios de la circulación pulmonar fetal son escasos (6). La disminución en la resistencia del flujo sanguíneo en las arterias pulmonares puede explicar el mecanismo de acción de los corticosteroides para acelerar la maduración pulmonar fetal y puede ser un marcador clínico importante para evaluar la eficacia terapéutica. Sin embargo, la información de los cambios en la circulación sanguínea pulmonar fetal luego del uso de betametasona es escasa (7).

El objetivo de la investigación fue determinar las modificaciones del Doppler de las arterias pulmonares fetales posterior al uso de betametasona para la maduración pulmonar.

## Materiales y métodos

La investigación de este estudio fue explicativa y longitudinal con un diseño prospectivo y cuasi-experimental y una muestra no probabilística intencional de 106 pacientes que acudieron a la consulta pre-natal de alto riesgo del Hospital Central "Dr. Urquizaona". El Comité de Ética del hospital aprobó la investigación y se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes.

**Selección de pacientes:** Se incluyeron embarazadas entre 18 y 40 años de edad, con embarazos de 24 a 34 semanas de gestación, y

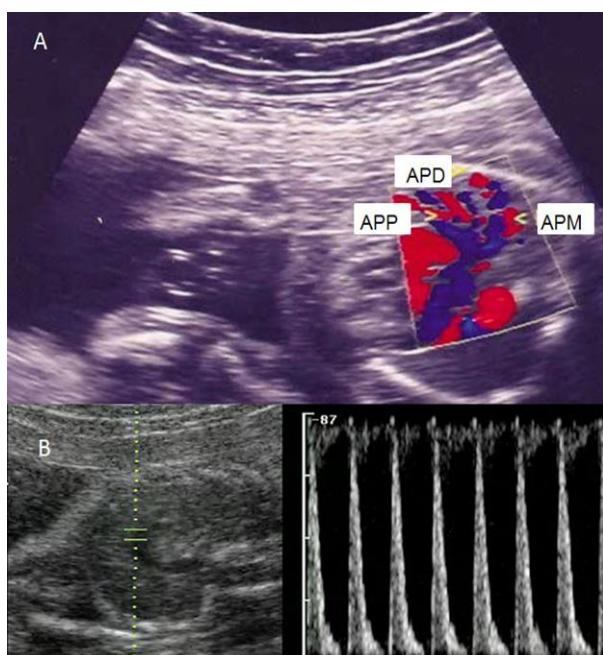
embarazos de alto riesgo (por ejemplo, cirugías uterinas previas, tumoraciones uterinas) que ameritaron la administración de betametasona para la inducción de la maduración pulmonar fetal.

Se excluyeron las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre, sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica o gestacional, enfermedad cardiaca, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional y hábito tabáquico. También se excluyeron a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

Una vez seleccionadas las pacientes se les administraron inyecciones intramusculares de betametasona (12 mg/día) por dos días consecutivos. Las mediciones de índice de pulsatilidad, índice de resistencia y relación sistólica / diastólica en las arterias pulmonares fetales se realizaron en tres ocasiones: La primera medición, antes de la administración de la primera dosis de betametasona; la segunda medición, 24 horas después de la segunda y última inyección; y la tercera medición, siete días luego de la administración de la última dosis de betametasona para la maduración pulmonar fetal.

**Ultrasonido y Doppler de las arterias uterinas:** Las mediciones Doppler se realizaron utilizando un ecógrafo Doppler color General Electric® Logiq Pro 3 en tiempo real, con un transductor abdominal de 3,5 MHz. Todas las mediciones fueron realizadas con el feto en apnea y en ausencia de movimientos fetales. La evaluación de cada paciente se realizó por un mínimo de 20 min por un solo investigador, dependiendo de la posición y los movimientos fetales.

La evaluación de la arteria pulmonar fetal se realizó a través de la localización del corazón fetal en un plano transversal a nivel de la visualización de las cuatro cámaras cardíacas. El área de evaluación fue definida por la punta del corazón apuntando hacia la izquierda con los dos ventrículos localizados en la parte anterior y las aurículas hacia la parte posterior (figura 1). Se utilizó el Doppler color para facilitar la visualización de la circulación pulmonar. Se seleccionó



**Figura 1.** Doppler de la arteria pulmonar fetal. A. Visualización de los segmentos de la arteria pulmonar fetal derecha por ecografía Doppler color. APP: Arteria pulmonar proximal; AMP: Arteria pulmonar media; APD: arteria pulmonar distal. B. Ondas de velocidad de la arteria pulmonar fetal derecha.

la arteria pulmonar derecha como el vaso para la exploración por dos razones: 1) la mayor parte del tiempo esta arteria puede ser visualizada fácilmente y en forma consistente y 2) no existe diferencia en las mediciones obtenidas en las ramas derecha e izquierda (8). Para asegurar la repetitividad de las mediciones, solo se consideró el flujo localizado entre 10 y 15 milímetros después de la primera bifurcación. Los índices de velocimetría Doppler se midieron en tres ciclos cardíacos consecutivos. Se analizó el promedio de las tres mediciones. Solo se incluyeron aquellas mediciones realizadas en un ángulo entre 0 y 30 grados durante la apnea fetal. Todas las evaluaciones fueron realizadas por un único investigador y las mediciones fueron calculadas automáticamente por el programa del ecógrafo

**Analysis estadísticos:** Los resultados se presentan en tablas y figuras, utilizando medidas absolutas y relativas. Una vez que se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar el tipo de distribución de los datos, se confirmó que la distribución de estos era igual a la normal ( $p = ns$ ). La comparación de las variables cuantitativas se realizó utilizando la prueba de ANOVA utilizando la post-prueba de Dunnett utilizando como control los valores

de la primera medición (antes del uso de la betametasona). Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa

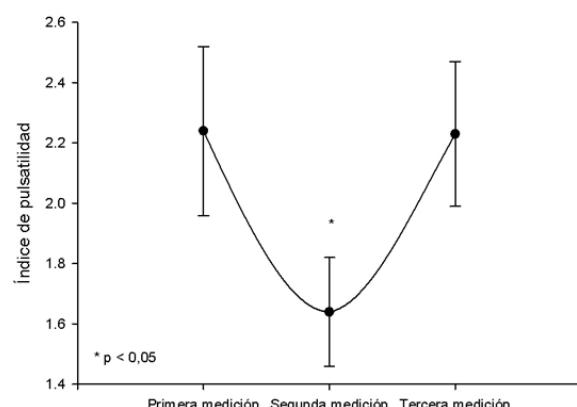
## Resultados

Se seleccionaron 106 pacientes que fueron sometidas a inyecciones de betametasona para inducir la maduración pulmonar fetal. La edad promedio de las pacientes fue de  $22,6 \pm 5,1$  años y la edad gestacional al momento del tratamiento fue de  $31,8 \pm 3,0$  semanas.

En la tabla 1 se muestran las mediciones Doppler de la arteria pulmonar fetal. Al analizar los valores del índice de pulsatilidad (figura 2), se observó disminución significativa de los valores promedio en la segunda medición comparado con la medición inicial ( $1,64 \pm 0,18$  comparado con  $2,24 \pm 0,28$ ;  $p < 0,05$ ). Sin embargo, el promedio de la tercera medición fue de  $2,23 \pm 0,24$ , el cual no mostró diferencias estadísticamente significativas con los valores iniciales ( $p = ns$ ).

Con respecto a los valores promedio del índice de resistencia (figura 3), se encontró un valor inicial de  $0,89 \pm 0,01$ , el cual posteriormente disminuyó en la segunda medición a  $0,79 \pm 0,03$  para luego aumentar en la tercera medición a  $0,90 \pm 0,01$ . Ambos mostraron diferencias estadísticamente significativas comparadas con el valor inicial ( $p < 0,05$ ).

En la figura 4 se muestran los valores promedio de la relación sistólico / diastólica. El valor inicial fue de  $1,07 \pm 0,05$ , observándose una disminución hasta  $0,81 \pm 0,03$  al momento de la segunda medición para luego presentar un aumento



**Figura 2.** Valores promedio de índice de pulsatilidad de las arterias pulmonares antes y después del uso de betametasona.

**Tabla 1.** Mediciones doppler de la arteria pulmonar antes y después del tratamiento con betametasona.

(n = 106)	Primera medición (Antes de la primera dosis)	Segunda medición (24 horas después de la segunda dosis)	Tercera medición (7 días después de la segunda dosis)
Índice de pulsatilidad	2,24 +/- 0,28	1,64 +/- 0,18*	2,23 +/- 0,24
Índice de resistencia	0,89 +/- 0,01	0,79 +/- 0,03*	0,90 +/- 0,01*
Relación sistólico / diastólica	1,07 +/- 0,05	0,81 +/- 0,03*	1,15 +/- 0,03*

\* p < 0,05 comparado con los valores iniciales

significativo en el momento de la tercera medición que alcanzó una valor promedio de 1,15 +/- 0,03. Se encontraron diferencias significativas de los valores promedio de la segunda y tercera medición con los valores de la medición inicial ( $p < 0,05$ ).

## Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que el tratamiento con betametasona para la inducción de la maduración pulmonar fetal produce modificaciones en las mediciones del Doppler de las arterias pulmonares fetales.

El árbol pulmonar fetal es un sistema de elevada resistencia, alta presión y bajo flujo. En los mamíferos adultos, el flujo sanguíneo pulmonar es 7% del total del gasto cardíaco con alta resistencia vascular (9). La base física para la forma de la onda arterial pulmonar fetal no está clara. Se han propuestos varios posibles factores, como la resistencia vascular, la capacitancia y distensibilidad del lecho pulmonar en un intento de explicar su patrón arterial único (10). El aumento marcado del volumen

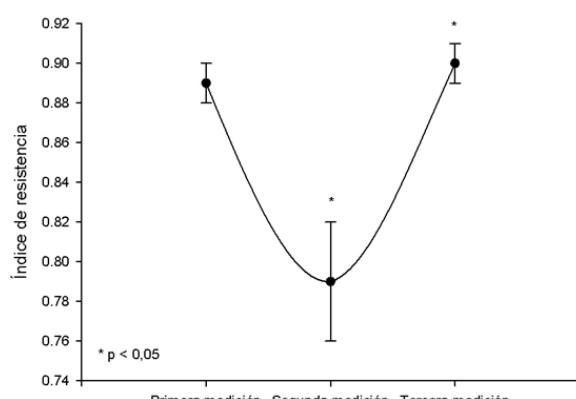
sanguíneo hacia los pulmones durante la segunda mitad del embarazo parece correlacionarse con el incremento del diámetro de la arteria pulmonar (11). La presión arterial pulmonar es igual o ligeramente mayor que la presión de la aorta debido a la presencia del ducto arterioso (12).

Chaoui y col. (13) demostraron aumento de la perfusión y disminución de la resistencia y presión vascular de la semana 18 a la semana 38 de gestación en mediciones longitudinales con la velocimetría Doppler de las principales ramas de la arteria pulmonar. Esto puede deberse en parte al aumento del tiempo de aceleración, progresiva disminución de la resistencia vascular pulmonar y aumento del flujo sanguíneo pulmonar a medida que avanza la edad gestacional (13,14).

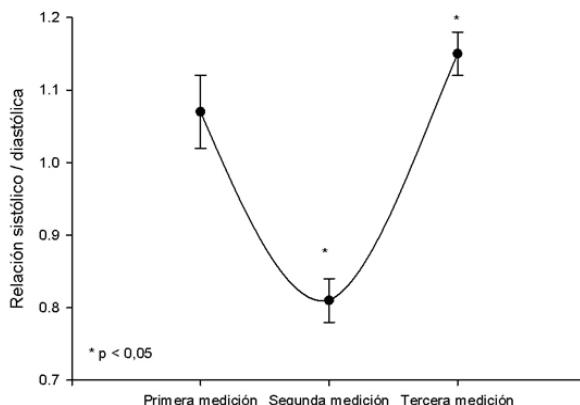
Oyamada y col. (15) postularon que el flujo sanguíneo pulmonar es distribuido normalmente en todas las regiones de la vasculatura pulmonar con cada región alternando entre un estado perfundido y no perfundido. Este mecanismo podría permitir el mantenimiento de una alta resistencia vascular, nutrición normal y desarrollo uniforme del pulmón (16). La limitación del incremento del flujo pulmonar puede ser un mecanismo protector del corazón fetal para evitar un incremento innecesario del volumen sanguíneo.

Se ha propuesto la diferenciación de tres diferentes segmentos de la vasculatura pulmonar (17) y para esta investigación se seleccionó el segmento proximal. Los datos de esta investigación suministran una descripción adecuada de los cambios que ocurren en la perfusión proximal posterior al uso de betametasona para la maduración pulmonar. Se ha propuesto que con el avance del embarazo se pueden visualizar arterias parenquimatosas más profundas y por lo tanto los valores Doppler reportados podrían reflejar resultados de una mezcla de las mediciones en diferentes segmentos.

Los estudios sobre los efectos circulatorios de los esteroides han mostrado resultados



**Figura 3.** Valores promedio de índice de resistencia de las arterias pulmonares antes y después del uso de betametasona



**Figura 4.** Valores promedio de la relación sistólico/diastólica de las arterias pulmonares antes y después del uso de betametasona

contradictorios. Se ha descrito que la adrenalectomía en ratas produce vasodilatación en fetos tratados con extractos adrenocorticales (18). Los resultados de estudios sobre los efectos de los corticosteroides sobre el tono vascular han mostrado resultados confusos. El tratamiento con esteroides produce la aparición de vasoconstricción por inhibición de la síntesis de óxido nítrico, disminución de la producción de prostaciclina y de la respuesta del AMP cíclico. La acción vasodilatadora de los corticoides es mediada a través del AMP cíclico o los beta-adrenoreceptores (19). Existen reportes de cardiomegalia en ratas tratadas con altas dosis de corticosteroides en el periodo prenatal (20). Esto puede ser debido al incremento de la presión arterial, y podría ser secundario al incremento de la resistencia vascular pulmonar. La sensibilidad a la estimulación de la angiotensina II también está aumentada, pero no se ha demostrado que las concentraciones sanguíneas de renina, angiotensina y norepinefrina no se incrementan durante el tratamiento (21).

Los resultados de la investigación demuestran que la perfusión vascular pulmonar disminuye en el momento de la segunda medición, pero aumenta (en el caso del índice de resistencia y la relación sistólico / diastólica) más allá de los valores iniciales en la tercera medición. La vasoconstricción, el efecto dominante de los corticoides en el feto, podría causar aumento en la presión aórtica y pulmonar y, además, incrementar la perfusión pulmonar. Se conoce poco sobre los efectos de la betametasona sobre la microcirculación pulmonar, pero el incremento en la producción de surfactante, secundaria al uso de betametasona,

podría tener algún efecto sobre la vasculatura pulmonar (7).

Las variaciones en las mediciones Doppler observadas en esta investigación deben ser cuidadosamente analizadas. Aunque estudios en animales (22) y en humanos (23) han revelado un dramático incremento en el número total de las arterias pulmonares periféricas durante el transcurso del embarazo, no se ha encontrado una reducción reciproca en la impedancia pulmonar. Esto puede ser explicado por la presencia de un sistema de auto-regulación pulmonar. Hislop y col. (22) reportaron que las paredes de la mayoría de las arterias periféricas incrementan sus componentes musculares mientras avanza el embarazo. Esto facilita la máxima respuesta a varios agentes vasoconstrictores y vasodilatadores. Por lo tanto el incremento del espesor de las arterias periféricas y la alta capacidad de respuesta pueden explicar las modificaciones producidas por la betametasona.

Estudios experimentales en conejos preterminos han demostrado que la administración materna de corticosteroides mejora la función postnatal del pulmón (24,25). Los hallazgos fueron aumento del volumen pulmonar y menos edema debido a una mejoría de la función de las barreras endoteliales y epiteliales y a una disminución de la presión requerida para expandir el pulmón (25,26). También se ha detectado una mejoría en la función pulmonar postnatal posterior a una única inyección de betametasona después de 24 o 48 horas. Los efectos de la administración de corticoides maternos en otros órganos y sistemas han sido reportados previamente (27,28), apoyando el efecto de maduración global de los esteroides sobre el feto.

Los resultados de la investigación sugieren que existen variaciones en el flujo sanguíneo dentro del pulmón fetal luego de la administración de betametasona materna para la maduración pulmonar fetal. Las investigaciones futuras deben concentrarse en la distribución de la función cardíaca y la velocimetría del ducto arterioso en los fetos de madres que reciben maduración pulmonar. También se debe investigar las posibilidades de utilizar alguna de estas mediciones en un modelo de predicción de la maduración pulmonar fetal en pacientes tratadas con corticosteroides en busca de inducir la maduración pulmonar fetal.

Se concluye que el uso de betametasona para la inducción de la maduración pulmonar produce modificaciones en las mediciones Doppler de las arterias pulmonares fetales.

## Referencias

1. Faneite P, Linares M, Faneite J, Gómez R, Sablone S, Guedez J, González M. Mortalidad neonatal: gran reto. Rev Obstet Ginecol Venez. 2004; 64: 129-32. [\[Google scholar\]](#)
2. Faneite P, Rivera C, Amato R, Faneite J, Urdaneta E, Rodríguez F. Prematurez: resultados perinatales. Rev Obstet Ginecol Venez. 2006; 66: 213-8. [\[Google scholar\]](#)
3. Asztalos E. The need to go beyond: evaluating antenatal corticosteroid trials with long-term outcomes. J Obstet Gynaecol Can. 2007; 29: 429-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
4. Surbek D, Drack G, Irion O, Nelle M, Huang D, Hoesli I. Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation in threatened preterm delivery: indications and administration. Arch Gynecol Obstet. 2012; 286: 277-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
5. Crowley P. Antenatal corticosteroids--current thinking. BJOG. 2003; 110: 77-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
6. Palma-Dias RS, Fonseca MM, Brietzke E, Fritsch A, Schlatter D, Maurmann CB, Stein NR, Magalhães JA. Screening for placental insufficiency by transvaginal uterine artery Doppler at 22-24 weeks of gestation. Fetal Diagn Ther. 2008; 24: 462-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
7. Dubiel M, Gudmundsson S, Pirhonen J, Breborowicz GH, Marsal K. Betamethasone treatment and fetal lung perfusion evaluated with color Doppler energy imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997; 10: 272-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
8. Sivan E, Rotstein Z, Lipitz S, Sevillia J, Achiron R. Segmentary fetal branch pulmonary artery blood flow velocimetry: in utero Doppler study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000; 16: 453-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
9. Rudolph AM, Heyman MA. Fetal and neonatal circulation and respiration. Annu Rev Physiol. 1974; 36: 187-207. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
10. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. Physiol Rev. 2010; 90: 1291-335. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
11. Lewis AB, Heymann MA, Rudolph AM. Gestational changes in pulmonary vascular responses in fetal lambs in utero. Circ Res. 1976; 39: 536-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
12. Ghanayem NS, Gordon JB. Modulation of pulmonary vasomotor tone in the fetus and neonate. Respir Res. 2001; 2: 139-44. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
13. Chaoui R, Taddei F, Rizzo G, Bast C, Lenz F, Bollmann R. Doppler echocardiography of the main stems of the pulmonary arteries in the normal human fetus. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998; 11: 173-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
14. Rasanen J, Huhta JC, Weiner S, Wood DC, Ludomirski A. Fetal branch pulmonary arterial vascular impedance during the second half of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1996; 174: 1441-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
15. Oyamada Y, Mori M, Kuwahira I, Aoki T, Suzuki Y, Suzuki K, Miyata A, Nishio K, Sato N, Naoki K, Kudo H, Ohta Y, Yamaguchi K. Effects of active vasoconstriction and total flow on perfusion distribution in the rabbit lung. Am J Physiol. 1997; 273: R1465-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
16. Polglase GR, Wallace MJ, Morgan DL, Hooper SB. Increases in lung expansion alter pulmonary hemodynamics in fetal sheep. J Appl Physiol (1985). 2006; 101: 273-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
17. Lenz F, Chaoui R. Reference ranges for Doppler-assessed pulmonary venous blood flow velocities and pulsatility indices in normal human fetuses. Prenat Diagn. 2002; 22: 786-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
18. Fritz I, Levine R. Action of adrenal cortical steroids and nor-epinephrine on vascular responses of stress in adrenalectomized rats. Am J Physiol. 1951; 165: 456-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
19. Chang K, Zhang L. Review article: steroid hormones and uterine vascular adaptation to pregnancy. Reprod Sci. 2008; 15: 336-48. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
20. de Vries WB, van der Leij FR, Bakker JM, Kamphuis PJ, van Oosterhout MF, Schipper ME, Smid GB, Bartelds B, van Bel F. Alterations in adult rat heart after neonatal dexamethasone therapy. Pediatr Res. 2002; 52: 900-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
21. Moritz KM, Jefferies A, Wintour EM, Dodic M. Fetal renal and blood pressure responses to steroid infusion after early prenatal treatment with dexamethasone. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005; 288: R62-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
22. Hislop A. Developmental biology of the pulmonary circulation. Paediatr Respir Rev. 2005; 6: 35-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
23. Hislop AA. Airway and blood vessel interaction during lung development. J Anat. 2002; 201: 325-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
24. Rider ED, Jobe AH, Ikegami M, Yamada T, Seidner S. Antenatal betamethasone dose effects in preterm rabbits studied at 27 days gestation. J Appl Physiol (1985). 1990; 68: 1134-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
25. Ikegami M, Berry D, elKady T, Pettenazzo A, Seidner S, Jobe A. Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lungs of ventilated premature rabbits. J Clin Invest. 1987; 79: 1371-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
26. elKady T, Jobe A. Corticosteroids and surfactant increase lung volumes and decrease rupture pressures of preterm rabbit lungs. J Appl Physiol (1985). 1987; 63: 1616-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
27. Meneguel JF, Guinsburg R, Miyoshi MH, de Araujo Peres C, Russo RH, Kopelman BI, Camano L. Antenatal treatment with corticosteroids for preterm neonates: impact on the

- incidence of respiratory distress syndrome and intra-hospital mortality. *Sao Paulo Med J.* 2003; 121: 45-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
28. Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. *J Pediatr.* 2007; 151: 629-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)

**Como citar éste artículo:** Jiménez-Castillejo K, Ruiz-Lopez Y, Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J, Aragón-Charris J, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N. Doppler de las arterias pulmonares fetales posterior al uso de betametasona para la maduración pulmonar. *Anan Biomed.* 2014; 3: 122-8.



## **Perfil de sensibilización a alergenos inhalantes y alimentarios en pacientes del Instituto de Inmunología Clínica del Estado Mérida-Venezuela**

### **(Sensitization profile of food and inhalant allergens in patients from the Instituto de Inmunología Clínica in Mérida State- Venezuela)**

Jaer Omar Ramírez-Sánchez<sup>1</sup>, Daniela Alejandra Salas-Díaz<sup>1</sup>, Lérida Borges<sup>2</sup>, Morella Bouchard<sup>3</sup>✉

<sup>1</sup> Estudiante de medicina de la Universidad de Los Andes Mérida-Venezuela, Miembro de la asociación científica universitaria de estudiantes de medicina "Jacinto Convit" ACUEM ULA Mérida. <sup>2</sup> Asistente docente, Licenciada en Bioanálisis, Instituto de Inmunología clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Merida-Venezuela. <sup>3</sup> Profesor agregado Universidad de Los Andes Mérida-Venezuela, Médico Internista, Magister en Inmunología Clínica.

Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Merida-Venezuela

Recibido: 27 de Octubre de 2014.

Aceptado: 27 de Diciembre de 2014.

Publicado online: 23 de Enero 2015

[TRABAJO ORIGINAL]

#### **Resumen (español)**

Las enfermedades alérgicas son patologías inflamatorias producidas por la exposición a alergenos específicos. Su prevalencia ha aumentado en los últimos años, sin embargo en Mérida no existen reportes donde se identifiquen los alérgenos desencadenantes más frecuentes. El objetivo de este estudio fue determinar el perfil de sensibilización en pacientes alérgicos del Instituto de Inmunología Clínica (IDIC) del Estado Mérida-Venezuela entre enero 2006 y diciembre 2013. Se realizó un estudio observacional descriptivo, con datos de pruebas cutáneas realizadas por el método de punción (prick) con panel de extractos ALK Abello, doce alergenos inhalantes y 12 alimentarios. De las 635 pruebas registradas, pertenecían a pacientes de la consulta pediátrica (<18 años) 35% y de adultos ( $\geq 18$  años) 65%. Resultaron positivas 484 (76,2%), provenientes de la población pediátrica 39% y de adultos 61%. Se determinó una mayor prevalencia de aeroalergenos, siendo los ácaros los más comunes con Der f 80,5%, Der p 76%, Blo t 71,4%, seguidos de cucaracha y perro. El desencadenante alimentario más frecuente fue el camarón 14,2%, seguido de pescados, maní, pollo, gliadina y leche de vaca. En la consulta ambulatoria los diagnósticos fueron urticaria/angioedema 43,9%, rinitis 40,2%, asma 23,1%, dermatitis atópica 20,7%, asma y rinitis 15,8% y otros 4,8%. No se evidenció ninguna relación estadísticamente significativa entre diagnóstico y alérgeno. La identificación del perfil de sensibilización entre la población alérgica nos permite seleccionar los alérgenos a utilizar en el panel de pruebas, indicar medidas de control ambiental, dieta de eliminación e inmunoterapia.

#### **Palabras clave (español)**

Sensibilización alérgica, pruebas cutáneas, alérgenos, ácaros

#### **Abstract (english)**

Allergic diseases are inflammatory diseases induced by the exposure to the specific allergen. The prevalence of allergic disease has increased worldwide over the last few decades. So far in Mérida Venezuela, no studies have been carried out, in order to identify the most frequent triggering allergens. So a descriptive study was conducted in order to determine the sensitization profile. A cross-sectional study on 635 skin samples was carried out at the Instituto de Inmunología Clínica in Mérida State between January 2006 and December 2013 by using Skin-Prick test with ALK Abello extract, contained 12 inhalant and 12 food allergens. A screening was performed in pediatric patients < 18 years old (35%) and adult patients  $\geq 18$  (65%). Our work shows that 484 (76,2%) were positive to allergy any allergic diseases, 39% were pediatric patients and 61%

were adult patients. Aeroallergens were the most common triggering allergens, and mites such as Der f 80,5 %, Der p 76%, Blo t 71,4%, were the most frequently, followed by cockroaches and dog allergens. The most common triggering food allergens was shrimp was shrimp 14, 2% followed by fish, peanuts, chicken, gliadin and cow's milk. The prevalence of diagnosis outpatient consultation were urticaria/angioedema 43,9%, rhinitis 40,2%, asthma 23%, atopic dermatitis 20,7%, asthma and rhinitis 15,8% and others 4,8%. No statistically, relationship between diagnosis and allergens, was found. The identification of the sensitization profile in our allergic population allows us collect the allergens to be used in the panel test, the indication of the environment control measures, the diet elimination, and immunotherapy

## Keywords (english)

Allergic sensitization, skin test, allergens, mites

### Introducción

Las enfermedades alérgicas son producto de la respuesta exagerada del sistema inmunológico a sustancias conocidas como alérgenos, clasificados en inhalantes y alimentarios. Esta respuesta es mediada por la Inmunoglobulina E (IgE), y el individuo alérgico produce IgE específica contra la sustancia a la cual reacciona. La exposición a los alérgenos se presenta clínicamente por un amplio espectro de manifestaciones locales y sistémicas como rinitis, conjuntivitis, asma, dermatitis atópica, urticaria y/o síntomas gastrointestinales, entre otros (1,2).

La prevalencia de estas enfermedades ha aumentado significativamente en los últimos años y se estima que 400 millones de personas en todo el mundo experimentan rinitis alérgica, mientras que 300 millones tienen asma (3). En Venezuela, la prevalencia de asma en niños entre 6-7 años es 20% y entre 13-14 años 16%, según datos extraídos de la encuesta ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (4).

En la evaluación de estas patologías la historia clínica es un elemento fundamental, sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza con la identificación de los alérgenos desencadenantes a través de estudios paraclínicos, entre los cuales se encuentran las pruebas cutáneas, las de provocación con alérgeno específico, y las séricas, que incluyen la cuantificación de IgE total y específica (5). Las pruebas cutáneas pueden clasificarse según el tipo de sensibilización que reconocen. La sensibilización de tipo inmediato está relacionada con el mecanismo de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE, utilizándose como métodos representativos la prueba de prick y la intradérmica. La de tipo tardía o hipersensibilidad tipo IV, es mediada por células T y se estudia mediante la prueba de parche (5,6).

Los síntomas alérgicos pueden ser aliviados temporalmente usando agentes tales como

antihistamínicos, antileucotrienos, broncodilatadores y corticoesteroides. El control ambiental constituye un método preventivo, ya que al disminuir los contactos con el alérgeno el individuo reporta menos incidencia de síntomas (7). Sin embargo la única solución a largo plazo es la inmunoterapia (también llamada vacunas), la cual restaura específicamente la inmunidad normal a los alérgenos (8).

El objetivo de este estudio fue determinar el perfil de sensibilización a alérgenos inhalantes y alimentarios, mediante el registro de las pruebas cutáneas (prick) realizadas en pacientes alérgicos que acudieron a la consulta del Instituto de Immunología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes (IDIC-ULA), del Estado Mérida-Venezuela, durante el período 2006-2013

### Materiales y métodos

**Selección de pacientes y prueba de punción (prick):** Se realizó un estudio observacional descriptivo, con los resultados de 635 pruebas cutáneas efectuadas en el IDIC, durante el período enero 2006-diciembre 2013 y la revisión de las historias clínicas de la consulta de alergia correspondiente al 2013. Se utilizó el método de punción (prick) según procedimiento estándar (9) con extractos comerciales (ALK-Abelló, Madrid, España), doce alérgenos inhalantes y 12 alimentarios. El panel de alimentos incluyó: carne de cerdo, pescados, camarón, melocotón, fresa, maní, huevo, cacao, carne de pollo, naranja, gliadina, leche de vaca. El de aeroalérgenos consistió en: ácaros *Dermatophagoides farinae* (*Der f*), *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der p*), *Blomia tropicalis* (*Blo t*), plumas de pato-pollo, perro, gato, hongos I (*chaetomium*, *cladosporium fulvum* y *herbarum*, *fusarium*), hongos II (*mucor*, *neurospora*, *pullularia*, *rhizopus*), hongos III (*aspergillus amstelodami*, *fumigatus*, *niger* y *terreus*), cucaracha (*Blattella germanica* o *Periplaneta americana*), mezcla de pólenes (avena, *hordeum*,

*secale, triticum*) y harina de trigo . La histamina (10 mg/ml) fue utilizada como control positivo y la solución salina como control negativo. Los reactivos fueron colocados en la región del antebrazo derecho e izquierdo con una separación de 2 cm entre ellos. La respuesta fue considerada positiva cuando se observaba un habón de un diámetro mayor o igual a 3mm después de 15 minutos de realizada la punción, con un control negativo sin reacción. Se incluyeron los resultados de todas las pruebas realizadas a pacientes alérgicos entre 2006 y 2013, se excluyeron aquellas donde hubieran consumido antihistamínicos 5 días antes de la prueba, cada prueba correspondió a un paciente. Previo consentimiento informado y mediante la revisión de las historias clínicas, se obtuvieron los diagnósticos asociados a cada prueba realizada durante 2013.

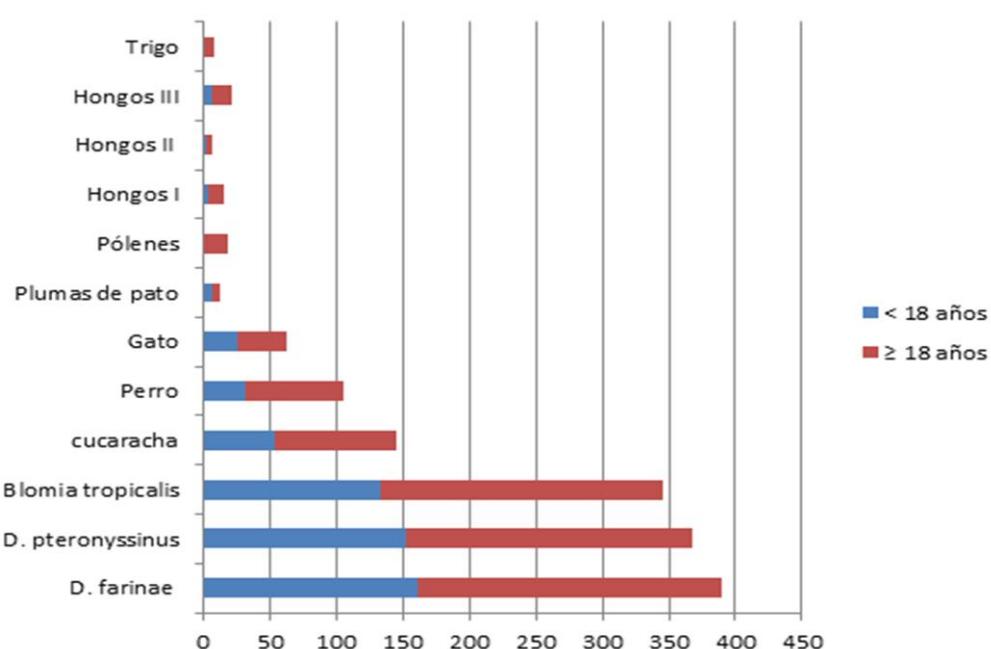
**Analisis estadisticos.** Posterior a la aplicación de las pruebas, los resultados se vaciaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, obteniéndose valores absolutos y porcentuales bajo un análisis estadístico de tipo descriptivo. Para la comparación de los grupos se utilizó la prueba de  $\chi^2$  de Pearson, con un nivel de significación estadística de  $p \leq 0,05$ . El análisis de datos se efectuó con el programa estadístico Epidat 3.1.

## Resultados

De las 635 pruebas realizadas durante 2006-2013, pertenecían a pacientes de la consulta pediátrica ( $<18$  años) 225 (35,4%) con edad  $X = 10 \pm 1,12$ , y de la

consulta de adultos ( $\geq 18$  años) 410 (64,6%) con edad  $X = 39 \pm 2,42$ . Se registraron 484 (76,2%) pruebas positivas, provenientes de la población pediátrica 188/484 (38,8%) y de adultos 296/484 (61,1%). Se determinó una mayor prevalencia de aeroalergenos que de alergenos alimentarios, lo cual puede ser observado en la figura 1, siendo los ácaros los más comunes con *Der f 390/484* (80,5%), *Der p 368/484* (76%), *Blo t 346/484* (71,4%), seguidos de cucaracha con 145/484 (29,9%) y perro 106/484 (21,9%). En cuanto a los alimentarios (figura 2), se identificó con mayor frecuencia al camarón 69/484 (14,2%), a pesar de estar disponible en el panel solo a partir de 2010, seguido de los pescados, tanto azul 47/484 (9,7%) como blanco 41/484 (8,4%), maní 43/484 (8,8%), pollo 25/484 (5,16%), gliadina 21/484 (4,3%) y leche de vaca 21/484 (4,3%). Esta distribución fue similar en niños y adultos (figuras 1 y 2). Asimismo, con respecto al patrón de sensibilización se encontró que la mayoría de los resultados correspondieron a polisensibilización con más 2 alérgenos 417/484 (86,1%), mientras que la monosensibilización predominante fue por *Blo t* 9/67 (13,4%).

Durante el año 2013, se realizaron 92 pruebas siendo positivas 82 (89,1%), con diagnósticos de urticaria/angioedema 36/82 (43,9%), rinitis 33/82 (40,2%), asma 19/82 (23,1%), dermatitis atópica 17/82 (20,7%), asma y rinitis 13/82 (15,8%) y otros 4/82 (4,8%), que correspondieron a hipersensibilidad a AINEs y prurito sin eczema, cada paciente podía tener



**Figura 1.** Frecuencia de aeroalérgenos en las pruebas cutáneas realizadas en el IDIC-ULA durante enero 2006-diciembre 2013 por grupo de edad.

más de un diagnóstico (tabla 1). Para el análisis estadístico se utilizó el  $\chi^2$  examinando la frecuencia de alérgenos alimentarios o inhalantes frente a cada diagnóstico por separado y agrupados en cutáneos (53/82) y respiratorios (65/82). No se evidenció ninguna relación estadísticamente significativa para estos datos.

## Discusión

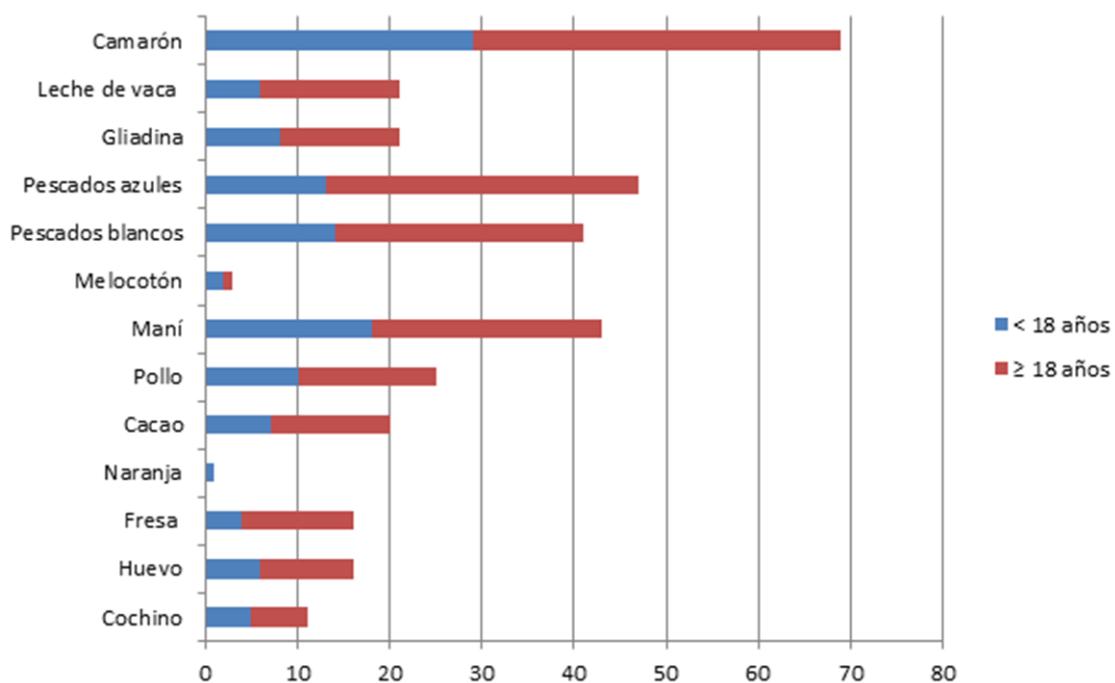
El presente estudio determinó el perfil de sensibilización a alérgenos inhalantes y alimentarios, a partir de las pruebas cutáneas realizadas a pacientes alérgicos provenientes de la consulta del IDIC, entre enero 2006-diciembre 2013. Se estima que estos resultados reflejan con bastante aproximación el perfil de sensibilización en la región andina, ya que el IDIC constituye un centro de referencia en el área de alergología, siendo la única institución no privada que realiza este tipo de pruebas.

Hubo una mayor prevalencia de aeroalérgenos, con una predominancia de los ácaros, seguidos de la cucaracha y el perro. Esto coincide con estudios realizados en México (10,11), Chile (12), Cuba (13), Brasil (14), donde la especie *Dermatophagoides* es la más abundante. Los ácaros se encuentran entre los principales alérgenos intradomiciliarios causantes de enfermedades alérgicas. Se ha descrito que a

medida que la altitud sobre el nivel del mar se incrementa, la presencia de ácaros disminuye debido a la menor humedad relativa, sin embargo un estudio realizado en los andes venezolanos concluyó que Der p podía ser encontrado a 2600m sobre el nivel del mar (15). De tal manera que las condiciones climáticas influyen en esta prevalencia, como en el sudeste de Irán (16) y España (17) donde se identifica principalmente el polen, y en países más fríos y secos como Suiza, a las mascotas<sup>18</sup>. Se debe destacar que el 13,4% de los pacientes mostraron monosensibilización por Blo t, con reportes similares en Caracas, por lo que se recomienda incluir de forma rutinaria este ácaro en el panel de pruebas (19-21).

En este estudio, la cucaracha y el perro siguieron en frecuencia, lo que se correlaciona con lo encontrado en la literatura y destaca el papel de los alérgenos intradomiciliarios como principales desencadenantes de alergia (11,20,22).

Los alérgenos alimentarios tuvieron una prevalencia mucho menor en comparación con los inhalantes, al igual que en otros reportes (23). El camarón representó el más común, a pesar de haber sido incluido en el panel solo a partir de 2010. Se ha descrito un 80% de reacción cruzada entre crustáceos y ácaros, siendo la tropomiosina y la ubiquitina, entre otros, los alérgenos mayores que justifican esta reactividad (24).



**Figura 2.** Frecuencia de alérgenos alimentarios en las pruebas cutáneas realizadas en el IDIC-ULA durante enero 2006-diciembre 2013 por grupo de edad.

**Tabla 1.** Diagnósticos registrados en los pacientes con pruebas alérgicas cutáneas positivas realizadas en el IDIC-ULA durante enero-diciembre 2013 por grupo de edad.

Diagnósticos	<18 años		≥ 18 años		Total	
	Nro	%	Nro	%	Nro	%
Urticaria/angioedema	6	4,9	30	24,6	36	29,5
Rinitis	20	16,4	13	10,7	33	27
Asma	11	9	8	6,6	19	15,6
Dermatitis atópica	1	0,8	16	13,1	17	13,9
Asma/Rinitis	10	8,2	3	2,5	13	10,7
Otros	0	0	4	3,3	4	3,3
Total	48	39,3	74	60,8	122	100
Otros	0	0	4	3,3	4	3,3
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>39,3</b>	<b>74</b>	<b>60,8</b>	<b>122</b>	<b>100</b>

Adicionalmente se identificó el pescado (18,1%), maní (8,8%), pollo (5,16%), gliadina (4,3%) y leche de vaca (4,3%). Se afirma que la edad influye principalmente en este renglón, como lo descrito en una población chilena donde la soya, naranja y trigo resultaron más comunes en adultos, mientras que la leche de vaca, huevo y carne de vacuno lo fueron en niños (12). Sin embargo, en este estudio el perfil de sensibilización fue muy similar en ambos grupos.

La prevalencia exacta de la alergia alimentaria a nivel mundial es desconocida, pero aproximadamente el 20% de la población refieren muchos síntomas que pueden estar relacionados con la misma (25). Estudios recientes muestran que, en Estados Unidos, esta enfermedad afecta al 4% de la población adulta, pudiendo variar de acuerdo a la distribución geográfica, la edad y la entidad étnica (26). En caso de sospecha de alergia alimentaria, para explorar los posibles falsos negativos de las pruebas convencionales, existen métodos complementarios como el “prick-by-prick”, el cual usa extractos alergénicos brutos o frescos, sin embargo, posee mayor riesgo de efectos adversos graves como el shock anafiláctico (5).

En el grupo estudiado se encontró que la mayoría correspondió a pacientes polisenstibilizados con pruebas cutáneas positivas a más de 2 alérgenos (86,1%). En estudios similares se ha observado el mismo comportamiento: en Suiza el número de polisenstibilizados fue de 34,6% al 39,3% (18); en niños estadounidenses con edades entre 9 y 13 años fue de 69%, mayor que en niños más jóvenes, aunque los síntomas fueron igual de severos en polisenstibilizados que en monosensibilizados (27).

La relación entre diagnóstico y perfil de sensibilización se estudió a través de la revisión de las historias clínicas, obteniéndose los diagnósticos

asociados a cada prueba realizada durante 2013, los cuales fueron: urticaria/angioedema 43,9%, rinitis 40,2%, asma 23,1%, dermatitis atópica 20,7%, asma y rinitis 15,8%. Lo encontrado en nuestra consulta difiere de lo reportado en la literatura donde se describe como primera causa la rinitis (3,10), seguida por el asma o la coexistencia de ambos y por último la urticaria (10,17,25). Se pudiera explicar que la urticaria/angioedema ocupe la primera causa de consulta ya que el IDIC representa un centro de referencia regional, donde se realizan pruebas especiales en el área de inmunología y alergia, evaluándose la mayoría de los casos de urticaria de difícil control (28). El diagnóstico asociado a prueba sólo se obtuvo para el año 2013, lo cual representa solo un 16,9% del total de pruebas cutáneas constituyendo una debilidad del estudio, de manera que al realizar los análisis correspondientes no se encontró asociación entre el alérgeno identificado y la manifestación clínica.

La identificación de los alérgenos desencadenantes es fundamental tanto para la evitación como para el tratamiento definitivo. En el caso de los inhalantes nos permite establecer medidas de control ambiental y en el alimentario, las dietas de eliminación. Según el Global Initiative for Asthma (GINA) las medidas específicas de control ambiental son consideradas como una herramienta primordial en asma, que ayudan a reducir la hiperreactividad bronquial y la morbilidad de estos pacientes (29). Sin embargo, algunos estudios reportan poca o ninguna influencia en el control de la alergia, como en el caso de la rinitis, lo que se ha explicado por la imposibilidad de establecer comparaciones entre estudios con diversidad de diseños (7,27).

La inmunoterapia con alérgenos específicos en pacientes con rinoconjuntivitis y asma alérgica es el

único tratamiento reconocido por la Organización Mundial de la Salud, el cual se basa en la aplicación de pequeñas cantidades de los alérgenos que producen la alergia del paciente, logrando el cambio de su respuesta inmunológica: de una respuesta alérgica a una de protección (generación de anticuerpos IgG4 específicas) y de tolerancia (generación de IL-10 y TGFβ) (1,8).

La identificación del perfil de sensibilización entre la población alérgica tiene particular importancia tanto en el diagnóstico, al momento de seleccionar los alérgenos a utilizar en el panel de pruebas, como en el tratamiento, ya sea profiláctico (medidas de control ambiental y dieta de eliminación) o definitivo (inmunoterapia).

## Referencias

- Larenas LD, Arias CA, Guidos FGA, Lou Cid PML. Alérgenos usados en las pruebas cutáneas en México. Rev Alergia Mex 2009; 56: 41-7. [\[Google Scholar\]](#)
- Fernandez Rivas M. Alergia a alimentos: patrones de respuesta clínica a los Alérgenos alimentarios. Alergol Inmunol Clin 2003; 18: 119-20.
- Huerta J. La Organización Mundial de Alergia (WAO). destaca el impacto de la alergia en todo el mundo. Alergia e Inmunol Pediatr. 2008; 17: 4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Aldrey O, De Stefano M, Capriles A. Prevalencia del Asma Infantil en Venezuela, ISAAC 2003. Rev Ven Alergia Asm Inmunol. 2003; 5: 33-40.
- Arruda Chaves E. Pruebas diagnósticas en alergia y su utilidad clínica. Rev Med Hered. 2004; 15: 113-17. [\[Google Scholar\]](#)
- Fernández M. Métodos diagnósticos en alergia. Técnicas in vivo e in vitro. Protocolos de Inmunología Clínica y Alergología [Internet] 2003 [citado 28 oct 2013] disponible en <http://www.aeped.es/sites/default/files/documents/15-diagnostico.pdf>.
- Roger A, Vázquez R, Almonacid C, Padilla A, Serrano J, o García-Salmones M, Molina F, Pinedo C, Torrejón M, Picado C, López-Viña A, Plaza V, Grupo Emergente Asma. Área Asma de SEPAR. Grado de conocimiento de las propias sensibilizaciones alérgicas en pacientes asmáticos y su repercusión en el nivel de control del asma. Arch Bronco Neumol. 2013; 49: 289-96. [\[Google Scholar\]](#)
- Gómez Vera J, Flores Sandoval G, Orea Solano M, López Tiro J, Jiménez Saab N. Inocuidad y eficacia de la inmunoterapia sublingual específica en pacientes con asma y alergia a Dermatophagoides pteronyssinus. Rev Alergia Mex. 2005; 52: 231-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Bom AT, Wöhrl S, Maibach H, Lockey R. The skin prick test-European standards. Clin Transl Allergy. 2013; 3:3.
- doi: 10.1186/2045-7022-3-3 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Ramírez-Heredia J, Ofarrill-Romanillos PM, Guidos-Fogelbach G, Miyagui-Nakamura RK, Segura-Méndez NH. Sensibilización a ácaros intradomiciliarios y de almacenamiento en adultos alérgicos del sur de la Ciudad de México. Rev Alerg Mex. 2013; 60: 31-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Sánchez J, Diez S, Cardona R. Frecuencia de sensibilización a animales en un área tropical. Rev Alerg Mex. 2014; 61: 81-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Martínez-G J, Méndez-R C, Talesnik-G E, Campos-R E, Viviani-G P, Sánchez-D I. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata en una población pediátrica seleccionada. Rev Med Chile. 2005; 133: 195-201. [\[Google Scholar\]](#)
- Fuentes Y, Castro R, Rodríguez R, Martínez I, Labrada A. Eficiencia de dos pruebas diagnósticas en la determinación de alergia por ácaros en niños. Vaccimonitor. 2008; 17: 1-6. [\[Google Scholar\]](#)
- Almeida F, Rodrigues G, Alves R, Hideki L, Oliveira R, Camargo Sopelete M, Oliveira Silva DA, Joseph Sung SS, Taketomi EA. Perfil de sensibilização a alérgenos domiciliares em pacientes ambulatoriais. Rev Assoc Med Bras 2007; 53: 25-8. [\[Google Scholar\]](#)
- Rangel A, Salmen S, Munoz J, Garcia F, Hernandez M. Dermatophagoides sp. and IgE anti-D. pteronyssinus and D. farinae detection in a Venezuelan community at more than 2000 m above the sea level. Clin Exp Allergy. 1998; 28: 1100-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Assarehzadegan MA, Shakurnia A, Amini A. The most common Aeroallergens in a tropical region in Southwestern Iran. World Allergy Organ J. 2013; 6:7. doi: 10.1186/1939-4551-6-7 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Gaig P, Ferrer M, Muñoz-Lejarazu D, Lleonart R, García-Abujeta J, Caballero T, Rodríguez A, Echechipia S, Martínez-Cocera C, Domínguez FJ, Gonzalo MA, Olona M. Prevalencia de alergia en la población adulta española. Alergol Inmunol Clin 2004; 19: 68-74.
- Warm K, Lindberg A, Lundbäck B, Rönmark E. Increase in sensitization to common airborne allergens among adults - two population-based studies 15 years apart. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013; 9: 20. doi: 10.1186/1710-1492-9-20 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Capriles-Hulett A, Iraola V, Pinto H, Sánchez-Borges M, Daboín-D eVeir M, Fernández-Caldas E. Monosensitization to Blomia tropicalis: Is Exposure the Only Factor Involved? J Investig Allergol Clin Immunol. 2009; 19: 165-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Fernández-Caldas E. Mite and cockroach sensitization in allergic patients from Caracas, Venezuela. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003; 90: 664-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Puccio FA, Lynch NR, Noya O, Noda A, Hagel I, López E, López R, Caraballo L, Mercado D, DiPrisco MC. Importance of including Blomia tropicalis in the routine diagnosis of Venezuelan patients with persistent allergic symptoms. Allergy 2004; 59: 753-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Pomés A, Arruda LK, Investigating cockroach allergens: Aiming to improve diagnosis and treatment of cockroach allergic patients. Methods. 2014; 66: 75-85. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, Licari A, Marseglia A, Leoni MC, Caimmi D, Miraglia del Giudice M, Leonardi S, La Rosa M, Marseglia GL. Probiotics and food allergy. Ital J Pediatr. 2013; 39:47. doi: 10.1186/1824-7288-39-47 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Gámez C, Zafra M, Boquete M, Sanz V, Mazzeo C, Ibáñez MD, Sánchez-García S, Sastre J, del Pozo V. New shrimp IgE-binding proteins involved in mite-seafood cross-reactivity. Mol Nutr Food Res. 2014; 58: 1915-25. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

25. Rodríguez-Orozco AR, Huato Peñaloza MS, Ponce Castro H. Perfil de consulta en niños alérgicos provenientes de familias de bajos ingresos. Rev Cubana Pediatr 2007;79: 0-0. [\[Google Scholar\]](#)
26. Bird JA, Burks AW. Food allergy and asthma. Prim Care Respir J. 2009; 18: 258-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. de Bot CM, Röder E, Pols DH, Bindels PJ, van Wijk RG, van der Wouden JC, Moed H. Sensitization patterns and association with age, gender, and clinical symptoms in children with allergic rhinitis in primary care: a cross-sectional study. Prim Care Respir. 2013; 22: 155-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Guillén Escalón J, Vargas Rosas MA, Mendoza Magaña E, Zepeda Ortega B, Sienra Monge JJ, del Río Navarro BE. Urticaria y angioedema. Rev Alergia Mex 2007; 54: 54-65 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for asthma management and prevention [internet]. 2012 [citado 25 sept 2013]. disponible en [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Pocket2013\\_May15.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket2013_May15.pdf)

**Como citar este artículo:**

Ramírez-Sánchez JO, Salas-Díaz DA, Borges L, Bouchard M. Perfil de sensibilización a alergenos inhalantes y alimentarios en pacientes del Instituto de Inmunología Clínica del Estado Mérida-Venezuela. *An Biomed* 2014; 3: 129-35.

## Invasión trofoblástica en el embarazo normal (I): Placentación inicial (Trophoblastic invasion in normal pregnancy (I): Initial placentation)

Eduardo Reyna-Villasamil<sup>1</sup>✉, Carlos Briceño Pérez<sup>2</sup>, Joel Santos-Bolívar<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquizaona". Maracaibo. Estado Zulia. <sup>2</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología. Unidad Docente Hospital Chiquinquirá. Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia

Recibido: 13 de Febrero de 2014.

Aceptado: 09 de Mayo de 2014.

Publicación online: 11 de Junio de 2014

[ARTÍCULO DE REVISIÓN]

### Resumen (español)

Durante la embriogénesis y el desarrollo, el feto obtiene oxígeno y nutrientes de la madre a través de la microcirculación placentaria. La placenta es un órgano especial que se desarrolla y diferencia por sí sólo, y que organiza el crecimiento fetal y la condición materna durante la duración completa del embarazo. El conocimiento del flujo sanguíneo úteroplacentario temprano suministra un contexto fisiológico para el proceso de invasión de las arterias espirales y la remodelación asociada, evidenciándose una asociación cercana entre el incremento del flujo y los primeros pasos de la remodelación vascular.

### Palabras clave (español)

*Lecho placentario; invasión trofoblástica; remodelación arterias espirales*

### Abstract (english)

During embryogenesis and development, the fetus obtains oxygen and nutrients from the mother through placental microcirculation. The placenta is a special organ that develops and differentiates per se, and that organizes fetal growth and maternal condition in the entire course of gestation. Knowledge of early uteroplacental blood flow has provided a physiological context for the processes of spiral artery invasion and associated remodeling, revealing a closely timed relationship between increasing flow and early steps in vascular remodeling.

### Keywords (english)

*Placental bed; trophoblast invasion; spiral artery remodeling.*

### Introducción

La placenta inicia la organogénesis en una etapa muy temprana del desarrollo embrionario, comanda el crecimiento fetal y determina su propio destino inmediatamente después del parto. La perfusión placentaria es mantenida por dos sistemas vasculares distintos: flujo sanguíneo materno y circulación fetal. Por lo tanto, la fisiopatología de la placentación está claramente asociada tanto con las condiciones maternas como con el desarrollo fetal.

Una amplia variedad de moléculas angiogénicas y enzimas proteolíticas representan un

papel crítico en el establecimiento de la placentación y desarrollo del sistema circulatorio placentario (1-4). Por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), y el factor de crecimiento placentario (PIGF), son indispensables durante toda la gestación (5,6) y en fases más tardías del embarazo, el trofoblasto veloso y los vasos sanguíneos del lado fetal de las vellosidades terminales forman una red vascular diferenciada que aporta al feto cantidades suficientes de oxígeno y sustancias para su crecimiento

✉ Correspondence Author: Dr. Eduardo Reyna-Villasamil, Hospital Central "Dr. Urquizaona" Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. VENEZUELA. Teléfono: 584162605233. Correo electrónico [sippenbauch@gmail.com](mailto:sippenbauch@gmail.com).

exponencial (2). La circulación arterial en la placenta carece de inervación autonómica y es regulada por factores locales como la presión y el flujo (7). Si el proceso de implantación no se completa en forma exitosa, la placenta sufre de una perfusión insuficiente y secreta varias moléculas proinflamatorias que dañan las células endoteliales (ECs) maternas y, en consecuencia, se incrementa la resistencia vascular que posteriormente afecta los órganos maternos por la hipertensión, al igual que agrava la circulación feto-placentaria (8,9).

Se considera que la respuesta inflamatoria sistémica y la disfunción de las ECs maternas representan el esquema patológico de la preeclampsia (8-10). Varias citokinas/péptidos proinflamatorios incluyendo la forma soluble del receptor de VEGF-1 o kinasa de tirosina soluble similar al FMS soluble (sFlt1) y la forma soluble del CD105, también conocida como forma soluble de endoglinina, están elevadas en el suero de las preeclámpicas y estos factores anti-angiogénicos juegan papeles críticos en la disfunción de las ECs (10,11). Por otra parte, aún es poco comprendido el curso patológico de la placenta y los mecanismos que llevan a la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino del feto (RCIU). Con relación a la disfunción placentaria, los análisis están basados principalmente en los estudios Doppler y sobre los estudios patológicos de placentas a término (12), por lo que la dinámica de las señales vasoactivas en la placenta durante la aparición de la hipertensión continúa siendo un enigma.

El objetivo de la presente revisión una visión general de la implantación normal y de los diferentes mecanismos implicados en la implantación, placentación inicial y regulación de la invasión trofoblástica.

### Estructura de la red vascular placentaria

La placenta normal a término está dividida en tres capas: 1) Membrana basal en la superficie materna y las vellosidades de anclaje, en las extensiones más distales de las vellosidades primarias, que interactúan directamente con el endometrio materno. 2) Unidad vellosa terminal donde ocurre en forma activa el intercambio de gas y nutrientes. 3) Lámina coriónica en la superficie fetal y las vellosidades que se mezclan en un tejido conectivo denso que contienen vasos fetales. El amnios y el corión son membranas que cubren la lámina coriónica y el cordón umbilical recoge la sangre de las arterias y venas coriónicas sobre la lámina coriónica

generalmente en vasos propios en su parte central (5).

La estructura fundamental de la placenta se establece durante la primera mitad del embarazo (5). En la placenta humana, la unidad vellosa terminal (vellosidades terciarias que se desarrollan de las secundarias) está compuesta principalmente de capilares del lado fetal alineados con ECs, colágeno mesenquimal y rodeado por sinciciotrofoblasto. En estadios tempranos, el citotrofoblasto se alinea por debajo del sinciciotrofoblasto y a medida que progresa el embarazo, las láminas del citotrofoblasto se vuelven indetectables y los capilares fetales se colocan en cercana proximidad a la circulación intervellosa materna, con el objetivo de hacer más eficiente el intercambio de nutrientes y gases. Los espacios con sangre materna están directamente alineados por el sinciciotrofoblasto diferenciado terminal y no por las ECs en la interfase hemocorial (13).

El peso fetal se incrementa casi dos veces durante la etapa final del embarazo. Sin embargo, el peso de la placenta no se incrementa significativamente. Por el contrario, las redes vasculares en las vellosidades terminales se diferencian aún más se incrementa la capacidad funcional tanto en los capilares del lado fetal como los sinusoides sanguíneos maternos (2, 14). En el RCIU, la diferenciación de las vellosidades terminales generalmente está alterada, y se hace evidente la falta de crecimiento de las vellosidades distales. El flujo sanguíneo del cuerpo fetal en condiciones de hipoxia se acumula en los órganos más críticos como el cerebro y corazón. Esta redistribución reduce el flujo e incrementa la resistencia vascular (15).

### Zona de unión del miometrio

Tanto el endometrio como la zona de unión del miometrio (ZUM) se derivan de los conductos paramesonéfricos embrionarios, mientras que el miometrio exterior es de origen diferente (16). El hecho que la porción interna del miometrio humano constituye una entidad separada dentro de la musculatura uterina tiene más de un siglo de antigüedad, y ha sido descrita como "arquimiometrio" (17). A pesar de esta descripción temprana, fue con la disponibilidad de la ecografía de alta resolución y la resonancia magnética que finalmente se confirmó que el miometrio interno es una estructura distinta, no solo por su origen embrionario sino también desde el punto de vista de sus funciones especializadas (18). En las imágenes de resonancia magnética, la zona de unión representa una banda de baja densidad, ubicada

entre el miometrio exterior y el endometrio cíclico. También se ha descrito como “una banda de unión de baja densidad” (19).

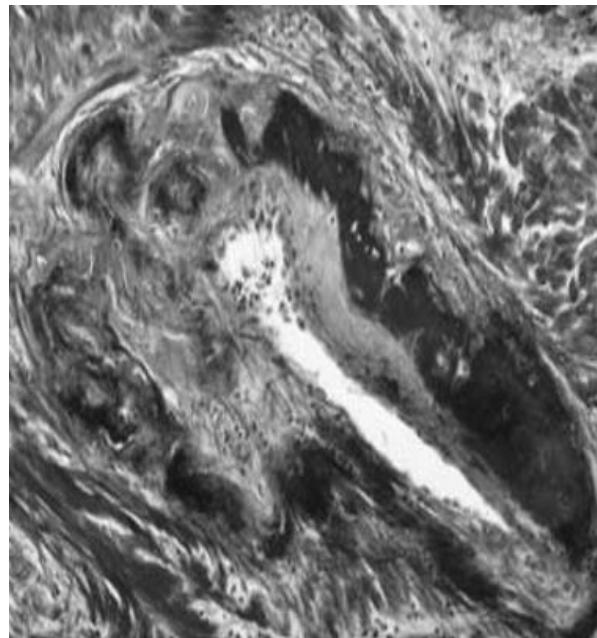
Existe una considerable variación en el grosor y la apariencia de la ZUM, no solo entre individuos sino según el estado hormonal (menarquía, menopausia, fase del ciclo menstrual y uso de anticonceptivos orales), lo que hace difícil definir una zona anatómica uterina “normal” en la resonancia magnética (20). Inicialmente se pensó que la ZUM podría corresponder al “estrato basal” del endometrio (21), debido a que es un área de perfusión aumentada; sin embargo, esto también fue una explicación inadecuada debido a que la ZUM permanecía visible en úteros recién extraídos (22). El único análisis morfométrico e inmunohistoquímico fue realizado a finales del siglo pasado en el que se encontró que los miocitos tenían una mayor relación núcleo-citoplasma, comparado con los músculos lisos de la zona miometrial externa, junto con una intensa coloración con el marcador endotelial vascular CD31, reflejando una mayor vascularidad o un mayor nivel de “activación” del endotelio (23). Esta arquitectura celular sugiere que el contenido general de agua es relativamente más bajo, lo cual altera la impedancia acústica y explica su apariencia en la ecografía.

La ZUM muestra un patrón cíclico de expresión de receptores de estrógenos y progesterona, similar al del endometrio, sufriendo cambios cíclicos en el grosor, los cuales son similares, pero menos pronunciados que los observados en el endometrio (24). Los avances en la ecografía han demostrado que las contracciones miometriales en el útero no gestante se originan exclusivamente de la ZUM y son dependientes de la fase del ciclo menstrual. Una baja frecuencia de contractilidad de la ZUM antes de la transferencia de embriones se asocia con una mayor tasa de implantación y de embarazos (25). Todo lo anterior indica que mientras la ZUM es morfológicamente similar al miometrio exterior, pero es funcionalmente más parecida al endometrio, especialmente en función de los cambios dinámicos en respuesta a las variaciones de las hormonas ováricas.

### **Flujo sanguíneo úteroplacentario**

#### *Remodelación de las arterias espirales.*

Después que se identificaron los cambios fisiológicos de las arterias espirales, se propuso que estos eran el resultado de la acción destructiva del trofoblasto sobre la vasculatura muscular y la



**Figura 1.** Arteria uteroplacentaria con marcada distensión y reemplazo del tejido muscular y elástico de la pared por fibrinoide y trofoblasto invasor.

membrana elástica (figura 1). Sin embargo, posteriormente se observó que los cambios asociados con la invasión del trofoblasto eran precedidos por edema de la pared y cambios en las células musculares lisas con pérdida del núcleo y miofibrillas, cuerpos densos y acumulación de glicógeno (26).

Investigaciones con muestras de tejido obtenidas de histerectomías entre 8-18 semanas de embarazo llevaron a dos hallazgos importantes (27,28). Primero, los cambios vasculares que incluyen desorganización de la pared muscular no pueden contribuir exclusivamente a la actividad del trofoblasto, ya que se ha descrito que el músculo liso vascular se desorganiza antes de la llegada del trofoblasto endovascular; sin embargo, esta desorganización es acentuada por la presencia del trofoblasto intersticial. El segundo hallazgo fue la aparente presencia de invasión endovascular en la ZUM, lo cual fue considerado la segunda “oleada” de la invasión trofoblástica, la cual ocurre después de un periodo de 4 semanas del trofoblasto dentro de la decidua. Aunque el “concepto de dos oleadas” no es aceptado en forma universal (29), suministra un modelo valioso para considerar los posibles mecanismos responsables para la alteración de la placentación profunda. La representación de los periodos de la invasión intersticial y endovascular del trofoblasto a la decidua y a la zona de unión del miometrio se muestra en la figura 2.

Un aspecto clave es la contribución relativa del trofoblasto y la decidua en la remodelación vascular de las arterias espirales. Craven y col. (30) compararon las características histológicas de las arterias espirales en la fase secretora del ciclo menstrual usando muestras de biopsias endometriales y arterias deciduales de pacientes sometidas a terminación electiva del embarazo y concluyeron que las fases iniciales de los cambios fisiológicos de las arterias espirales ocurren sin la presencia de invasión trofoblástica. Sin embargo, Herr y col. (31) describieron que la "necrosis fibrinoide" de la pared no ocurre en ausencia de trofoblasto. Kam y col. (32) compararon los vasos sanguíneos de los sitios de implantación en embarazos tempranos con muestras en las cuales el trofoblasto está ausente. Los resultados confirmaron que la verdadera transformación fisiológica de las arterias espirales ocurre solo en presencia del trofoblasto. Una investigación que examinó las muestra de decidua basal (8-12 semanas de gestación) utilizando inmunohistoquímica y se observó que las células natural killer uterinas (uNK o también llamadas células natural killer deciduales) y los macrófagos participan en la remodelación a través de la inducción

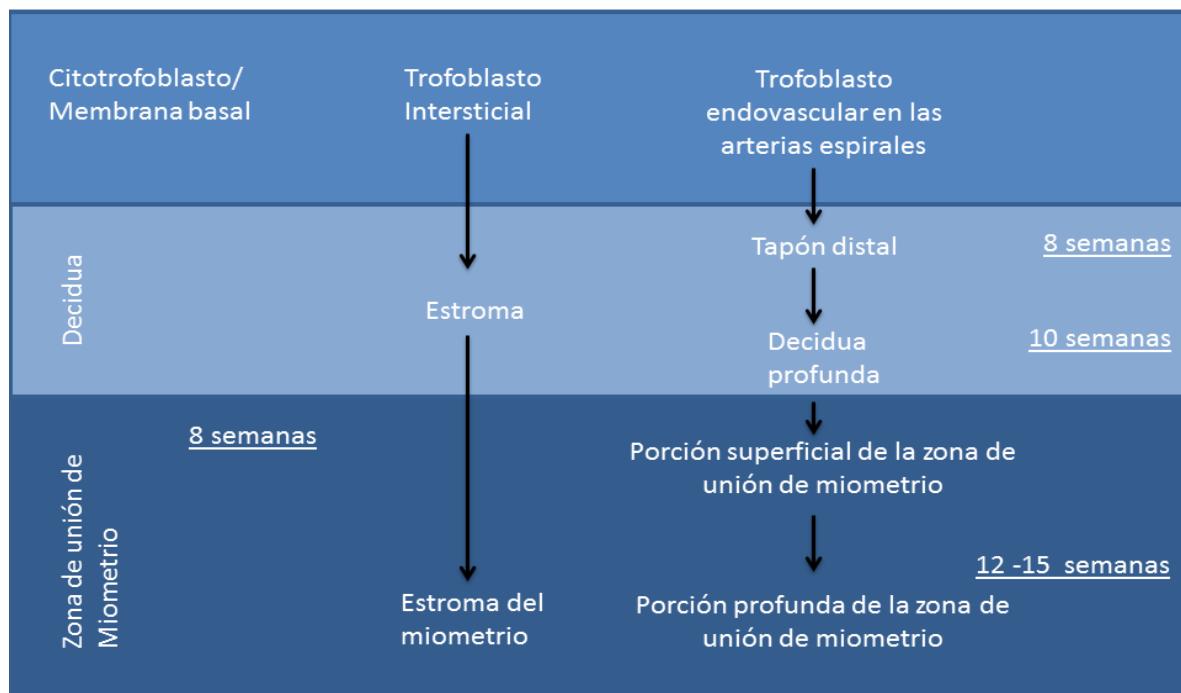
de apoptosis o degradación de la matriz extracelular y en fases tempranas, las células del músculo liso vascular muestran una dramática alteración y desorganización antes de la presencia de trofoblasto endovascular (28).

#### *Placentación profunda.*

Dos factores determinan el flujo de sangre materno hacia la placenta. El primero es el tamaño del lecho placentario, el cual está determinado por el número de arterias espirales que se comunican con el espacio intervelloso. En una investigación en la cual se reconstruyó la membrana basal de las placenas de embarazadas normales, se encontró una distribución irregular de las aperturas arteriales en el espacio intervelloso y encontraron que estaban reunidas en grupos de 2-3, en cercana proximidad al septo placentario (33). En un estudio posterior se encontró que cada apertura correspondía a una densidad de 1 arteria por cada 2 cm<sup>2</sup> de la membrana basal. Los cortes seriados de muestras de histerectomías demostraron que las arterias radiales se dividían aproximadamente a 0,5 centímetros más allá del endometrio en 2-3 arterias con cambios o transformación fisiológica.

El segundo factor es el que la profundidad de

## Placenta



**Figura 2.** Representación de los períodos de la invasión intersticial y endovascular del trofoblasto a la decidua y a la zona de unión del miometrio

la transformación fisiológica de las arterias espirales es mayor en el centro del lecho placentario que en la periferia (28,34). Esto es consistente con las observaciones que el grado de invasión trofoblástica es menor en la periferia que en el centro del lecho placentario, demostrando que el trofoblasto intersticial está ausente o es escaso en la periferia, y la transformación fisiológica del segmento miometrial de las arterias espirales es parcial o está ausente, aún en el embarazo normal. Sin embargo, tal fenómeno involucra aproximadamente el 10% de las arterias espirales del lecho placentario (33).

Los estudios de las biopsias del lecho placentario confirman que la mayoría de las arterias espirales muestran transformación completa en la ZUM. Estos hallazgos son consistentes con las observaciones reportadas por ultrasonido. Los estudios con ecografía Doppler realizados durante el segundo trimestre del embarazo han demostrado una más baja impedancia del flujo sanguíneo del área central del lecho placentario que de la periferia (35).

#### **Fase temprana del embarazo: transformación epitelial endotelial**

Es bien conocido que durante la implantación el trofoblasto extravelloso invade el endometrio y también el tercio interno del miometrio (36). Para establecer un flujo sanguíneo suficiente desde la circulación materna, el trofoblasto sufre una especialización similar a ECs y expresa algunos marcadores de ECs como por ejemplo CD31, VECaderina, VCAM-1 e integrina  $\alpha v\beta 3$  (37). Además de la integrina  $\alpha v\beta 3$ , este regula la expresión de las integrinas  $\alpha 5\beta 1$  y  $\alpha 1\beta 1$  y disminuye la expresión de la integrina  $\alpha 6\beta 4$  (38). Este proceso es llamado “transformación epitelial-endotelial” o “pseudovasculogénesis” (39). Un proceso similar de remodelación vascular ha sido reportado en varios tipos de neoplasias, como el melanoma agresivo, carcinomas prostático, ovárico y mamario, las células tumorales producen sinusoides sanguíneas (6). Las células tumorales que forman esta red vascular alternativa expresan ciertos marcadores de ECs y moléculas relacionadas con la vasculogénesis embrionaria como caderina-VE, CD34 y CD105 (40). La invasión cancerígena es destructiva y desorganizada, mientras que la invasión trofoblástica es finamente controlada por microambientes proinflamatorios locales bajo condiciones fisiológicas. Las células deciduales e inmunes gobiernan las interacciones no

solo al aceptar células “alógenicas”, sino al restringir la invasión excesiva

#### **Papel de las células inmunes locales en la determinación de la respuesta hormonal**

Existe evidencia que la polarización del endometrio y el miometrio es efectuado a través de la interacción entre las hormonas ováricas y factores liberados localmente (41). Las citokinas y los factores de crecimiento liberados por las células inmunes (incluyendo células T, células uNK, neutrófilos polimorfonucleares, macrófagos y monocitos) juegan un papel primordial en el establecimiento de microambientes específicos de las láminas endometrial superficial y basal (42,43). Se considera que el interferón gamma secretado por los agregados linfoideos en la lámina endometrial basal contribuye a la baja actividad apoptótica y proliferativa en estas láminas y esto puede llevar a un aumento en la expresión local de sustancias dependientes del interferón gamma, como los antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor clase II y la proteína 70 de choque de calor (42). También regula los genes involucrados en la proliferación y contractilidad del músculo liso como la sintetasa inducible de óxido nítrico y endotelina 1. Por lo tanto, parece posible que el interferón gamma producido en la ZUM está dirigido a los miocitos de esta área. Comparado con el endometrio exterior, un gran número de mastocitos están presentes y producen una amplia variedad de moléculas reguladoras, como histamina, serotonina, heparina, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1, proteasas específicas y triptasa, que son capaces de participar en varias funciones biológicas incluyendo la remodelación de la matriz extracelular, angiogénesis, quimiotaxis y diferenciación del músculo liso (44).

La distribución espacio-temporal de las células inmunes uterinas está controlada por las hormonas ováricas. Los agregados linfocitarios en la membrana basal son pequeños durante la fase proliferativa temprana pero aumentan en forma significativa durante la segunda mitad del ciclo (45). Durante la fase proliferativa, la lámina endometrial superficial contienen solo unas pocas células uNK, macrófagos y células T dispersa en el estroma y glándulas. Despues de la ovulación, el número de células uNK (pero no las células T y los macrófagos) aumentan dramáticamente hasta unos días antes de la menstruación (43). En el embarazo temprano, 30% de las células del estroma decidual son leucocitos, de los cuales aproximadamente 70% son células NK y 30% son

macrófagos (46). Aunque la función de las células uNK no está completamente descrita, se piensa que representan un papel importante en la reacción decidual, remodelación de las arterias espirales en la decidua y regulación inmune de la invasión trofoblástica (47,48).

### Aspectos moleculares de la implantación

La implantación exitosa es el resultado final de un dialogo molecular complejo, entre un útero

modificado por el efecto hormonal y un blastocisto activo y maduro. Aunque los mecanismos celulares y moleculares responsables de la implantación no son bien conocidos, está claro que son necesarias múltiples señales para sincronizar la maduración del blastoscito y la receptividad uterina, incluyendo hormonas esteroideas y peptídicas, factores de crecimiento, citoquinas y factores inmunológicos. Un resumen de estos factores en estudios en animales y en humanos, *in vitro* e *in-vivo*, se presenta en la tabla 1 y 2 (49,50). Las alteraciones en uno o más de estos factores pueden llevar a la pérdida del embarazo

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes con anemia hemolítica hereditaria estudiados.

Factor	Nombre	Papel sugerido
Citosinas y Factores de crecimiento	Interleucina 1 Interleucina 2 Factor inhibidor de la leucemia Factor de crecimiento similar a la insulina I y II Factor I estimulante de colonias Factor transformante y de desarrollo Factor de crecimiento de hepatocitos Factor de crecimiento de fibroblastos Factor de crecimiento epidérmico unido al heparan Factor I inhibidor de la hipoxia Factor de crecimiento vascular endotelial	Facilitar la comunicación entre el blastocisto y el útero, promoción de la proliferación y diferenciación endometrial y regulación de la angiogénesis endometrial y permeabilidad vascular.
Hormonas esteroideas	Estradiol-17  Progesterona  Catecolestrogénos	Proliferación y diferenciación de las células epiteliales uterinas  Proliferación y diferenciación de las células del estroma endometrial  Un metabolito del estrógeno que activa el blastocisto en preparación para la implantación
Factores inmunológicos	Interleucina 10  indolamina 2,3-dioxigenasa  Crry (regulador complementario)	Inmunosupresión  Una enzima que degrada el triptófano el cual es esencial para la acción de los macrófagos  Inmunosupresión
Cambios en el epitelio luminal	Pinopodos Muc-1 Glicodelina Integrina αvβ3 Calcitonina	Pueden ser importantes para el reconocimiento y adhesión del blastocisto
Factores de transcripción	Mash-2 Hand-1 Inhibidores de las proteínas de unión del ADN Factor 4 de transcripción de octámeros Receptores de estrógeno Receptor activado de proliferación de peroxisomas	Definición de los mecanismos moleculares por los cuales los factores reguladores ejercen su efecto a nivel celular
Otros factores	Hoxa 10 y Hoxa-11  Ciclooxigenasa 2  Tensión de oxígeno	Genes que se expresan en las células del estroma endometrial al momento de la implantación  Regulación la producción de prostaglandinas  Facilitar la invasión vascular trofoblástica al afectar la expresión de las integrinas

**Tabla 2.** Factores ovulares asociados a la implantación y el mantenimiento del embarazo temprano.

Factor	Nombre	Papel sugerido
Citosinas y factores de crecimiento	Interleucina 1 Interleucina 6 Factor inhibidor de la leucemia Factor transformante y de crecimiento Factor II similar a la insulina Factor I estimulante de colonias	Facilitar la comunicación entre el blastocisto y el útero, puede promover la diferenciación e invasión trofoblástica
Proteinasas e inhibidores	Metaloproteinasas de la matriz 9/ inhibidor tisular de la metaloproteína 3  Activador del plasminógeno tipo urocinasa/ inhibidor 4 del activador del plasminógeno	Regulación la invasión del trofoblasto  Facilitar la invasión vascular del trofoblasto
Hormonas	Captesina B y L Gonadotropina coriónica humana	Regulación la invasión del trofoblasto Mantenimiento de la liberación de progesterona del cuerpo lúteo
Factores inmunológicos	HLA-G	Puede prevenir el rechazo inmune al aloinjerto fetal
Expresión de moléculas de adhesión	Integrina α6β4 E-caderina Integrina α1v3β3 VE-caderina	Promoción de la diferenciación e invasión trofoblástica
Otros factores	Prostaglandina E2  Factor activador de plaquetas  Ciclooxygenasa 2  Tensión de oxígeno	Promoción de la apoptosis endometrial  Estimulación de la producción de prostaglandinas uterinas  Regulación la producción de prostaglandinas  Facilitar la invasión vascular trofoblástica al afectar la expresión de las integrinas

(aborto espontáneo) o defectos de la implantación que se traduce en complicaciones clínicas como la preeclampsia o el parto pretérmino.

### Papel de las prostaglandinas en la implantación y placentalación

Las concentraciones de prostaglandinas endógenas en la decidua humana son menores en el embarazo temprano que en el endometrio en cualquier fase del ciclo menstrual (49,50), debido principalmente a la disminución de la síntesis de prostaglandinas y al mantenimiento del metabolismo (50). La administración de prostaglandinas exógenas (intravenosa, intraamniótica o vaginal) en cualquier momento de la gestación temprana induce la pérdida del embarazo. Más aún, la incapacidad de suprimir las prostaglandinas deciduales en el momento de la implantación se ha asociado con pérdida temprana del embarazo. Todos estos datos en conjunto sugieren que el embarazo es mantenido por un mecanismo que suprime la síntesis de

prostaglandinas uterinas. Debido a que la producción de prostaglandinas endometriales está disminuida en el embarazo ectópico (49), parece posible que estén involucrados factores sistémicos más que locales. La candidata más probable para esta regulación es la progesterona. Los antagonistas de los receptores de progesterona (como el RU-486) inducen el aborto si se administra antes de las 7 semanas de embarazo (51). En forma similar, la remoción quirúrgica del cuerpo lúteo, la fuente de progesterona durante el primer trimestre, produce pérdida espontánea del embarazo (52). Estos datos sugieren que la producción adecuada de progesterona es crítica para el mantenimiento del embarazo hasta que la placenta comienza a funcionar alrededor de las 7-9 semanas. El mecanismo de acción de la progesterona no es bien comprendido, pero parece que es parcialmente independiente a la interacción con los receptores de progesterona o glucocorticoides, pero es posible que actúe disminuyendo la producción de prostaglandinas endometriales, directamente inhibiendo la liberación de ácido araquidónico de las células endometriales (53,54) e indirectamente aumentando la inhibición de

la síntesis de prostaglandinas (50). La progesterona también puede actuar alterando la actividad de los receptores de prostaglandinas. En los ratones con ausencia del gen HOXA-10, por ejemplo, tienen un fenotipo reproductivo caracterizado por anomalías de la deciduación e implantación que ha sido relacionada con modificaciones en la expresión de dos subtipos de receptores de prostaglandinas reguladas por la progesterona, EP3 y EP4, en el estroma decidual (55). Se ha identificado la presencia en la decidua de dos inhibidores endógenos: componente secretor y proteína A surfactante de la producción de prostaglandinas que pueden ser importantes en la implantación (50).

El paso limitante por la tasa de la síntesis de prostaglandinas de la serie 2 es la hidrólisis de ácido araquidónico no esterificado (libre) de los fosfolípidos de la membrana, la cual es mediada por las enzimas de la familia de la fosfolipasa, principalmente por la fosfolipasa A2 (PLA2). En 1985, se identificó un inhibidor endógeno de la PLA2 en el líquido amniótico durante el tercer trimestre del embarazo, un compuesto llamado "gravidina", pero posteriormente se ha que es un homólogo fetal al componente secretor del adulto de las inmunoglobulinas poliméricas (56). El componente secretor es una glicoproteína de 58 kD que se une a la inmunoglobulina (Ig) A y M sobre la superficie luminal de las células glandulares epiteliales, transportados a través de las glándulas y liberados en las secreciones exocrinas unidos en forma covalente a la inmunoglobulina. En su forma no unida (libre) dentro de las células glandulares endometriales el componente secretor, al igual que la gravidina, es capaz de inhibir la actividad de la PLA2 (56). La producción del componente secretor y prostaglandinas ha sido localizada principalmente en las células epiteliales glandulares en la decidua y se ha demostrado que la progesterona estimula la expresión de componente secretor en estas células produciendo una rápida y marcada disminución en la liberación de ácido araquidónico y la producción de prostaglandinas (50). Debido a que la producción de progesterona por el cuerpo lúteo es mantenida por la liberación de la gonadotropina coriónica por el sinciciotrofoblasto, este puede ser el mecanismo por el cual el blastocisto mantiene el embarazo en fases tempranas.

Por su parte, el surfactante es un complejo de lipoproteína compartimentalizado producido por los neumocitos tipo II en el pulmón y que actúa disminuyendo la tensión superficial evitando el colapso alveolar y contiene varias glicoproteínas

asociadas. Las proteínas B y C del surfactante son críticas para la función pulmonar; las proteínas A y D, por otro lado, son lectinas tipo C (colectinas) y son importantes reguladores del sistema inmune innato. La proteína A ha sido identificada también en tejidos extra-pulmonares, incluyendo el tracto reproductivo femenino (57). Se ha demostrado que las altas dosis de proteína A (100 µg/mL) inhiben selectivamente la producción de prostaglandinas por las células estromales deciduales *in vitro* sin afectar la producción de otros mediadores inflamatorios y factores angiogénicos. Además, parece ejercer sus efectos por la unión directa a la proteína citoplasmática peroxiredonina 6, la cual tienen una actividad endógena sobre la PLA2 (50,58). El papel de la proteína A en la implantación no ha sido completamente delineado.

### Microambiente proinflamatorio en el sitio de implantación

Los microambientes de la unión útero-placentaria son cruciales para el proceso de inflamación y desarrollo fetal durante el embarazo. En respuesta a la aparición de la gonadotropina coriónica (hCG), el endometrio sufre cambios deciduales (59) y las células mononucleares se acumulan en el endometrio decidualizado. Las uNK son células inmunes CD45+/CD69+/CD56/CD16- que representan la mayoría de los leucocitos en el sitio de implantación (47,60,61).

En el embarazo en humanos, el trofoblasto expresa antígenos leucocitarios humanos (HLA) del tipo C, E y G, un repertorio único de ligandos para los receptores de las células uNK (47,61,62). Las HLA-A y HLA-B, moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) con los polimorfismos que inician el rechazo de los aloinjertos, no se expresa en el trofoblasto veloso y tampoco se expresan las moléculas clase II del MHC (47). Es también de hacer notar que en el sitio feto-placentario, el sinciciotrofoblasto no expresa antígenos MHC en la superficie celular (61).

Existe más de una vía de control de la función de las células uNK. Tienen receptores de superficie tanto estimuladores como inhibidores incluyendo los de la familia NKG2 (CD94), 2B4 (CD244) y NKp46 (CD335) (60,63). El HLA-E del trofoblasto interactúa con los receptores NKG2A de las células uNK (62), lo cual explica en parte el mecanismo de supresión de la citotoxicidad de las células uNK contra el trofoblasto invasor. Es necesaria la activación cruzada entre el

trofoblasto invasor y las células uNK. Como se mencionó anteriormente, las moléculas clase I HLA-A y HLA-B del MHC no se expresan en el trofoblasto

extraveloso, pero otra molécula clase I clásica, HLA-C, está presente en el primer trimestre (63).

## References

1. Kharfi A, Giguère Y, Sapin V, Massé J, Dastugue B, Forest JC. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin Biochem.* 2003; 36: 323-31. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, Vonnahme KA, Luther JS, Buchanan DS, Hafez SA, Grazul-Bilska AT, Redmer DA. Uteroplacental vascular development and placental function: an update. *Int J Dev Biol.* 2010; 54: 355-66. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Hemberger M, Nozaki T, Masutani M, Cross JC. Differential expression of angiogenic and vasodilatory factors by invasive trophoblast giant cells depending on depth of invasion. *Dev Dyn.* 2003; 227: 185-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Jebbink J, Keijser R, Veenboer G, van der Post J, Ris-Stalpers C, Afink G. Expression of placental FLT1 transcript variants relates to both gestational hypertensive disease and fetal growth. *Hypertension.* 2011; 58: 70-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Reynolds LP, Borowicz PP, Vonnahme KA, Johnson ML, Grazul-Bilska AT, Wallace JM, Caton JS, Redmer DA. Animal models of placental angiogenesis. *Placenta.* 2005; 26: 689-708. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. 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. [\[Google Scholar\]](#)
7. Wadsack C, Desoye G, Hiden U. The feto-placental endothelium in pregnancy pathologies. *Wien Med Wochenschr.* 2012; 162: 220-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63: 534-43. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Wang K, Ahmad S, Cai M, Rennie J, Fujisawa T, Crispie F, Baily J, Miller MR, Cudmore M, Hadoke PW, Wang R, Gratacós E, Buhimschi IA, Buhimschi CS, Ahmed A. Dysregulation of hydrogen sulfide producing enzyme cystathionine  $\gamma$ -lyase contributes to maternal hypertension and placental abnormalities in preeclampsia. *Circulation.* 2013; 127: 2514-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294: H541-H50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Xu B, Thornton C, Tooher J, Ogle R, Lim S, Makris A, Hennessy A. Effects of anti-hypertensive drugs on production of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin from human normal and pre-eclamptic placentas in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009; 36: 839-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Harrington K, Fayyad A, Thakur V, Aquilina J. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 50-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Gasperowicz M, Otto F. The notch signalling pathway in the development of the mouse placenta. *Placenta.* 2008; 29: 651-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Furuya M, Ishida J, Inaba S, Kasuya Y, Kimura S, Nemori R, Fukamizu A. Impaired placental neovascularization in mice with pregnancy-associated hypertension. *Lab Invest.* 2008; 88: 416-29. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Axt-Fliedner R, Wiegank U, Fetsch C, Friedrich M, Krapp M, Georg T, Diedrich K. Reference values of fetal ductus venosus, inferior vena cava and hepatic vein blood flow velocities and waveform indices during the second and third trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2004; 270: 46-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, Wildt L. Adenomyosis and reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20: 523-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta.* 2013; 34: 100-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Fusi L, Cloke B, Brosens JJ. The uterine junctional zone. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20: 479-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Takeuchi M, Matsuzaki K. Adenomyosis: usual and unusual imaging manifestations, pitfalls, and problem-solving MR imaging techniques. *Radiographics.* 2011; 31: 99-115. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Kido A, Koyama T, Kataoka M, Yamamoto A, Saga T, Turner R, Togashi K. Physiological changes of the human uterine myometrium during menstrual cycle: preliminary evaluation using BOLD MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2007; 26: 695-700. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Hauth EA, Jaeger HJ, Libera H, Lange S, Forsting M. MR imaging of the uterus and cervix in healthy women: determination of normal values. *Eur Radiol.* 2007; 17: 734-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Scrott LM, Flynn SD, Luthringer DJ, McCauley TR, McCarthy SM. Junctional zone of the uterus: correlation of MR imaging and histologic examination of hysterectomy specimens. *Radiology.* 1991; 179: 403-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Ng EH, Yeung WS, Ho PC. Endometrial and subendometrial vascularity are significantly lower in patients with endometrial volume 2.5 ml or less.

- Reprod Biomed Online. 2009; 18: 262-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Richards PA, Tiltman AJ. Anatomical variation of the oestrogen receptor in normal myometrium. Virchows Arch. 1995; 427: 303-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Fanchin R, Ayoubi JM, Righini C, Olivennes F, Schönauer LM, Frydman R. Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transfers. Hum Reprod. 2001; 16: 1115-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Lyall F. Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy--a review. Placenta. 2005; 26: S31-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Blaschitz A, Hutter H, Dohr G. HLA Class I protein expression in the human placenta. Early Pregnancy. 2001; 5: 67-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Ball E, Bulmer JN, Ayis S, Lyall F, Robson SC. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. J Pathol. 2006; 208: 535-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Lyall F. The human placental bed revisited. Placenta. 2002; 23: 555-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Craven CM, Morgan T, Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. Placenta. 1998; 19: 241-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Herr F, Baal N, Zygmont M. Studies of placental vasculogenesis: a way to understand pregnancy pathology? Z Geburtshilfe Neonatol. 2009; 213: 96-100. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Kam EP, Gardner L, Loke YW, King A. The role of trophoblast in the physiological change in decidual spiral arteries. Hum Reprod. 1999; 14: 2131-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. J Clin Pathol. 2008; 61: 1296-302. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Zybina TG, Frank HG, Biesterfeld S, Kaufmann P. Genome multiplication of extravillous trophoblast cells in human placenta in the course of differentiation and invasion into endometrium and myometrium. II. Mechanisms of polyploidization. Tsitologiia. 2004; 46: 640-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Daniel-Spiegel E, Weiner Z, Weiner E, Shalev E. Umbilical-placental blood flow gradient during the early second trimester of pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005; 17: 133-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Lyall F. Development of the utero-placental circulation: the role of carbon monoxide and nitric oxide in trophoblast invasion and spiral artery transformation. Microsc Res Tech. 2003; 60: 402-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, Alitalo K, Damsky C, Fisher SJ. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Am J Pathol. 2002; 160: 1405-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Simpson H, Robson SC, Bulmer JN, Barber A, Lyall F. Transforming growth factor beta expression in human placenta and placental bed during early pregnancy. Placenta. 2002; 23: 44-58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Castejón O, Scucces M, Rivas A, Vilchez R. Vasculogénesis en la vellosoidad placentaria humana de nueve semanas. Gac Med Caracas. 2002; 110: 504-11. [\[Google Scholar\]](#)
40. Hess AR, Margaryan NV, Seftor EA, Hendrix MJ. Deciphering the signaling events that promote melanoma tumor cell vasculogenic mimicry and their link to embryonic vasculogenesis: role of the Eph receptors. Dev Dyn. 2007; 236: 3283-96. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Buchanan DL, Setiawan T, Lubahn DB, Taylor JA, Kurita T, Cunha GR, Cooke PS. Tissue compartment-specific estrogen receptor-alpha participation in the mouse uterine epithelial secretory response. Endocrinology. 1999; 140: 484-91. [\[PubMed\]](#)
42. Christian M, Marangos P, Mak I, McVey J, Barker F, White J, Brosens JJ. Interferon-gamma modulates prolactin and tissue factor expression in differentiating human endometrial stromal cells. Endocrinology. 2001; 142: 3142-51. [\[PubMed\]](#)
43. Blois SM, Klapp BF, Barrientos G. Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells. J Reprod Immunol. 2011; 88: 86-92. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
44. Chegini N, Rhonot-Vlasak A, Williams RS. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 and -4 in endometrium throughout the normal menstrual cycle and alteration in users of levonorgestrel implants who experience irregular uterine bleeding. Fertil Steril. 2003; 80: 564-70. [\[PubMed\]](#)
45. Yeaman GR, Collins JE, Fanger MW, Wira CR, Lydyard PM. CD8+ T cells in human uterine endometrial lymphoid aggregates: evidence for accumulation of cells by trafficking. Immunology. 2001; 102: 434-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. Int Rev Immunol. 2002; 21: 471-95. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Moffett A, Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals. Nat Rev Immunol. 2006; 6: 584-94. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. Placenta. 2006; 27: 939-58. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Weems YS, Kim L, Tsuda V, Yin C, Weems CW. What regulates placental steroidogenesis in 90-day pregnant ewes? Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2007; 84: 54-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
50. Norwitz ER, Wilson T. Secretory component: a potential regulator of endometrial-decidua prostaglandin production in early human pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183: 108-17. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
51. Creinin MD, Schwartz JL, Pymar HC, Fink W. Efficacy of mifepristone followed on the same day by misoprostol for early termination of pregnancy: report of a randomised trial. BJOG. 2001; 108: 469-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

52. McCracken JA, Custer EE, Lamsa JC. Luteolysis: a neuroendocrine-mediated event. *Physiol Rev*. 1999;79: 263-323. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
53. Shao R, Egecioglu E, Weijdegård B, Ljungström K, Ling C, Fernandez-Rodriguez J, Billig H. Developmental and hormonal regulation of progesterone receptor A-form expression in female mouse lung in vivo: interaction with glucocorticoid receptors. *J Endocrinol*. 2006; 190: 857-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
54. Periwal SB, Farooq A, Bhargava VL, Bhatla N, Vij U, Murugesan K. Effect of hormones and antihormones on phospholipase A2 activity in human endometrial stromal cells. *Prostaglandins*. 1996; 51: 191-201. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
55. Gillio-Meina C, Phang SH, Mather JP, Knight BS, Kennedy TG. Expression patterns and role of prostaglandin-endoperoxide synthases, prostaglandin E synthases, prostacyclin synthase, prostacyclin receptor, peroxisome proliferator-activated receptor delta and retinoid x receptor alpha in rat endometrium during artificially-induced decidualization. *Reproduction*. 2009; 137: 537-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
56. Crocker IP, Wellings RP, Hayman RG, Fletcher J, Baker PN. The role of the endogenous anti-inflammatory compound gravidin in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179: 1305-11. [\[PubMed\]](#)
57. Floros J, Wang G, Mikerov AN. Genetic complexity of the human innate host defense molecules, surfactant protein A1 (SP-A1) and SP-A2--impact on function. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2009; 19: 125-37. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
58. Wu YZ, Manevich Y, Baldwin JL, Dodia C, Yu K, Feinstein SI, Fisher AB. Interaction of surfactant protein A with peroxiredoxin 6 regulates phospholipase A2 activity. *J Biol Chem*. 2006; 281: 7515-25. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Perrier d'Hauterive S, Berndt S, Tsampalas M, Charlet-Renard C, Dubois M, Bourgoin C, Hazout A, Foidart JM, Geenen V. Dialogue between blastocyst hCG and endometrial LH/hCG receptor: which role in implantation? *Gynecol Obstet Invest*. 2007; 64: 156-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. El Costa H, Tabiasco J, Berrebi A, Parant O, Aguerre-Girr M, Piccinni MP, Le Bouteiller P. Effector functions of human decidual NK cells in healthy early pregnancy are dependent on the specific engagement of natural cytotoxicity receptors. *J Reprod Immunol*. 2009; 82: 142-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Moffett A, Hiby SE. How Does the maternal immune system contribute to the development of pre-eclampsia? *Placenta*. 2007; 28: S51-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
62. King A, Allan DS, Bowen M, Powis SJ, Joseph S, Verma S, Hiby SE, McMichael AJ, Loke YW, Braud VM. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur J Immunol*. 2000; 30: 1623-31. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
63. King A, Burrows TD, Hiby SE, Bowen JM, Joseph S, Verma S, Lim PB, Gardner L, Le Bouteiller P, Ziegler A, Uchanska-Ziegler B, Loke YW. Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. *Placenta*. 2000; 21: 376-87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Reyna-Villasmil E, Briceño Pérez C, Santos-Bolívar J. Invasión trofoblástica en el embarazo normal (I): Placentación inicial. *Avan Biomed* 2014; 3: 136-46.

## Patterns of left ventricular geometry and the transition to congestive heart failure with preserved versus depressed ejection fraction (Patrones de geometría ventricular izquierda y la transición a la insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección conservada versus deprimida)

Diego F Dávila<sup>1</sup>✉, José H Donis<sup>1</sup>, Francisco Sanchez<sup>1</sup>, Bárbara das Neves<sup>1</sup>, Carmen A Mazzei<sup>2</sup>, Lisett Aranguibel<sup>1</sup>, Maite Gonzalez<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

<sup>2</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>3</sup> Instituto Venezolano del Seguro Social, Mérida, Venezuela

Submitted: September 15, 2014.

Accepted: December 12, 2014.

Available online: December 21, 2014

[REVIEW ARTICLE]

### Abstract (english)

Analysis of cross-sectional and follow up clinical studies, of hypertensive patients with the different left ventricular geometric patterns, provide plausible explanations for the transition from hypertensive heart disease to the two distinct phenotypes of systolic and diastolic congestive heart failure. According to the LIFE study treated-uncomplicated patients, with normal ventricular geometry (12%), concentric remodeling (11 %) and concentric hypertrophy (34 %), may evolve to the eccentric hypertrophy pattern. Patients with the eccentric hypertrophy pattern have selective sympathetic activation and progressive enlargement of the left ventricular cavity with thinning of its walls. This pattern goes on to a stage of systolic dysfunction with diminished ejection fraction and enhanced degradation of the collagen matrix. On the other hand, patients with the concentric hypertrophy pattern have predominant activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and progressive shrinking of the left ventricular cavity with thickening of its walls. This pattern usually precedes the stage of diastolic heart failure with preserved ejection fraction, impairment of relaxation and increased deposition of collagen in the myocardial interstitium. Thus, ventricular remodeling preceding diastolic heart failure is opposite to that of hypertensive patients who go on to develop systolic heart failure.

**Keywords (english):** Left ventricular geometry, Congestive heart failure. Systolic heart failure, Diastolic heart failure, Essential hypertension

### Resumen (español)

El análisis de los estudios transversales y longitudinales, de pacientes hipertensos con diferentes patrones de geometría ventricular izquierda, permite postular posibles mecanismos fisiopatológicos para explicar la transición de la cardiopatía hipertensiva hacia los dos fenotipos conocidos de insuficiencia cardíaca. De acuerdo con el estudio LIFE, los pacientes hipertensos no complicados, con patrones de geometría ventricular normal (12 %), remodelado concéntrico (11 %) e hipertrofia concéntrica (34 %), pueden evolucionar hacia la hipertrofia excéntrica. Pacientes con este último patrón geométrico se caracterizan por tener activación simpática y aumento progresivo aumento del tamaño de la cavidad ventricular con disminución del espesor relativo de sus paredes. El deterioro de la función ventricular y la degradación del colágeno intersticial predisponen a la insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida. Por el contrario, los pacientes con

✉ Correspondence Author: Diego F. Dávila MD, Ph.D, E-mail: [diegod@ula.ve](mailto:diegod@ula.ve). Apartado Postal 590. Mérida, Venezuela 5101

hipertrofia ventricular concéntrica tienen activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y aumento progresivo del grosor de las paredes ventriculares, sin cambios en el tamaño de la cavidad. La aparición, de los síntomas de insuficiencia cardiaca, se acompaña de alteraciones de la distensibilidad ventricular, aumento en la síntesis del colágeno intersticial y función ventricular sistólica normal. En otras palabras, las alteraciones progresivas de la geometría y de la función ventricular izquierda, que preceden a la aparición de los síntomas y signos de insuficiencia cardiaca, permiten explicar la transición de la cardiopatía hipertensiva hacia la insuficiencia cardiaca con función ventricular normal o anormal.

**Palabras clave (español):** Geometría ventricular izquierda, Insuficiencia cardiaca congestiva, Insuficiencia cardíaca sistólica, Insuficiencia cardíaca diastólica, Hipertensión arterial esencial

## Introduction

Essential hypertension and its immediate consequence, hypertensive heart disease, are the most common underlying causes of congestive heart failure. Clinical studies had initially demonstrated the presence of two distinct phenotypes of cardiac morphological and functional abnormalities, in the population of hypertensive patients with congestive heart failure: 1. Left ventricular concentric hypertrophy, with **preserved ejection fraction** and abnormal diastolic function and 2. Left ventricular eccentric hypertrophy with **depressed ejection fraction** (1). These two phenotypes are known as diastolic heart failure and systolic heart failure respectively (2-6). More recently, prospective investigations have shown a marked heterogeneity of ventricular geometry in patients with diastolic heart failure. Although, concentric remodeling and concentric hypertrophy predominate, eccentric hypertrophy with preserved ejection fraction can also be present in twelve to sixteen percent of these patients (7,8).

## Transition from compensated ventricular hypertrophy to congestive heart failure

Why compensated left ventricular hypertrophy evolves to congestive heart failure is not completely understood. Concentric hypertrophy used to be considered the predominant cardiac adaptation to hypertension and myocardial infarction the responsible mechanism for the transition to systolic heart failure. However, patients with concentric hypertrophy may develop a low ejection fraction, without interval myocardial infarction. Thus, a low ejection fraction may develop in 20% of subjects without interval myocardial infarction and in 44% of subjects with interval myocardial infarction, during long-term follow-up. Of the subjects who developed a reduced ejection fraction, the relative wall thickness

at follow-up was consistent with a concentric, rather than eccentric, phenotype. It should be emphasize that, a change from concentric to eccentric hypertrophy, does not occur in these patients. (9). Rame JE et al had previously reported that, of 159 predominantly hypertensive African-American patients with LV hypertrophy and a normal ejection fraction, 28 (18%) developed a reduced ejection fraction, after a median follow-up of approximately 4 years. Only 5 of these patients (22 %) had an interval myocardial infarction (10). Moreover, sequential admissions, of patients with heart failure and preserved ejection fraction documented a significant decline in LV systolic function at follow-up. None of these had presented to the hospital for any cause other than routine outpatient department (11). Similarly, it is not known why patients with concentric hypertrophy develop congestive heart failure, with preserved left ventricular ejection fraction (12). Nonetheless, the transition from hypertensive heart disease, to the two described phenotypes of congestive heart failure, may be partially explained by the geometric patterns of cardiac adaptation to high blood pressure (13-18) and their respective neurohormonal (19-24), hemodynamic (25-28) and extracellular matrix profiles (29).

## Patterns of left ventricular hypertrophy and their respective neurohormonal and hemodynamic profiles in hypertensive patients

The morphologic cardiac adaptation to high blood pressure was initially described by de Simone et al (15) and Ganau et al., (16) in the late 1980's and early 1990's respectively. Contrary to conventional knowledge, these investigators found in untreated hypertensive patients that concentric hypertrophy is neither the only one pattern of ventricular adaptation nor the most frequent one. Four patterns of left ventricular anatomy were characterized by means of two-dimensional echocardiography. Ratio of wall

thickness to chamber dimension and gender-specific ventricular mass index were used to determine ventricular geometry. Fifty two per cent of the patients had normal geometry and 13 % concentric remodeling. Concentric hypertrophy was present in only 8 % compared to 27 % of patients with eccentric hypertrophy.

Left ventricular hypertrophy usually occurs by an increase in chamber size or wall thickness. The two-tiered classification proposed by Ganau et al (16) was based on the relative thickness of the left ventricular wall in proportion to the diameter of the ventricular chamber. Since, this classification does not consider possible isolated and independent changes in ventricular dilatation or in wall thickness, Khouri MG et al recently proposed a four-tiered classification (17). Left ventricular mass and volume were estimated by means of cardiac magnetic resonance imaging, in a multiethnic population of Dallas County. Wall thickness or concentricity was determined from the ratio of ventricular mass to ventricular volume and the left ventricular diastolic volume was index to body surface area. Eccentric hypertrophy was subclassified into dilated hypertrophy and indeterminate hypertrophy. Concentric hypertrophy was also subclassified into thick hypertrophy and thick-dilated hypertrophy. According to this new classification, ventricular adaptation may result from an independent increase in wall thickness and/or chamber dimension rather than the effect of their interaction. The subclassification of eccentric hypertrophy into dilated hypertrophy and indeterminate could, according to the authors, provide a plausible explanation for the apparently higher prevalence of eccentric versus concentric hypertrophy in hypertensive patients. Furthermore, the new phenotypes of thick and thick-dilated hypertrophy could represent a transition from concentric hypertrophy to eccentric hypertrophy and possibly to systolic heart failure without an interval myocardial infarction (7-11,18).

The neurohormonal and hemodynamic profiles of hypertensive patients with the different ventricular geometric patterns have also been studied (19-28). Thus, catecholamine serum levels were found to be highest in patients with eccentric hypertrophy followed by concentric hypertrophy, concentric remodeling and normal geometry. Concordantly, the density of  $\beta$ -AR in lymphocytes was down regulated and the intracellular content of cAMP markedly decreased, in the presence of eccentric hypertrophy (19). Compared to normal geometry and to the other geometric patterns, the highest values of plasma renin

and of natriuretic peptides corresponded to those patients with concentric hypertrophy (20-22). Conversely, other studies have found the lowest values of plasma renin activity and highest serum values of aldosterone in patients with eccentric hypertrophy (23,24). These patterns of ventricular hypertrophy are at the extremes of the hemodynamic spectrum. Concentric remodelling and concentric hypertrophy are characterized by an elliptic left ventricle, normal stroke volume and high peripheral vascular resistance. On the contrary, patients with eccentric hypertrophy have a spheric left ventricle, increased stroke volume and low peripheral vascular resistance (25-28).

### Change in left ventricular geometry with antihypertensive therapy

Medical treatment of hypertensive patients is known to favorably influence left ventricular hypertrophy. However, few studies have paid attention to the effects of the different drugs, on the ventricular geometric patterns. The LIFE study assessed the change induced by treatment with atenolol or losartan, supplemented with thiazide-type diuretics, calcium antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors on left ventricular geometry at one and four years (30,31). The most common patterns, at baseline, were eccentric and concentric hypertrophy. Normal geometry and concentric remodeling were present only in 20 and 7 % respectively. At one year after treatment, the prevalence of normal geometry increased from 20 % to 51 % and concentric hypertrophy diminished from 24 to 6 %. It should emphasized that, **34 % of the patients with concentric hypertrophy, 11 % of those with concentric remodeling and 12 % with normal geometry developed eccentric hypertrophy.** Moreover, 55 % of the patients with this geometric pattern experienced no change during follow up. Therefore, eccentric hypertrophy was not only the most refractory pattern to treatment, but it became a common final pathway for the other geometric patterns. At four years after treatment, in middle age and older patients, the percentage of patients with concentric hypertrophy decreases markedly, whereas, the percentage of patients with eccentric hypertrophy diminishes minimally (31). The VIPE-candesartan investigation, a follow up study during 6 months, showed similar findings (32).

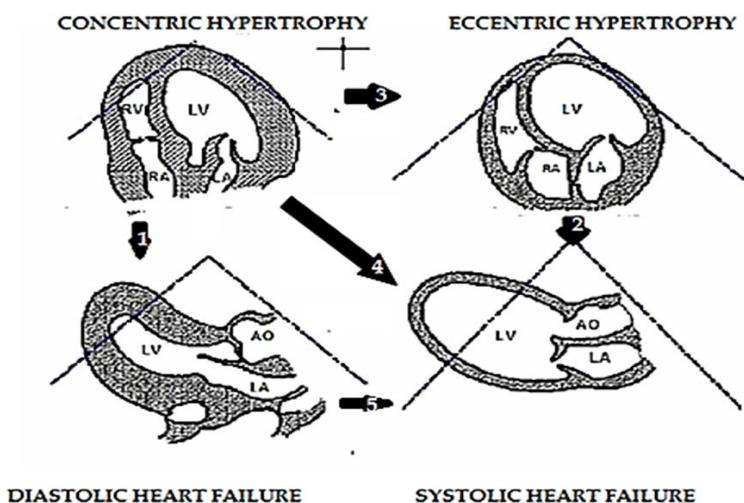
Prospective investigations indicate that left ventricular eccentric and concentric hypertrophy are risk factors for abnormalities of left systolic and

diastolic ventricular function respectively. Thus, The Cardiovascular Health Study analyzed left ventricular mass as a risk factor, for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years (33). In this study, eccentric hypertrophy was significantly associated with the development of a depressed left ventricular ejection fraction; whereas, concentric remodeling and concentric hypertrophy were not. The ARIC study (34) showed that, again eccentric hypertrophy was strongly related to left ventricular systolic dysfunction, and Verdecchia et al., found a nine-fold higher risk for systolic heart failure, of hypertensive patients with asymptomatic left ventricular dysfunction (30). These results clearly indicate that, in asymptomatic hypertensive patients, eccentric hypertrophy is a precursor for depressed left ventricular ejection fraction and left ventricular dysfunction is a risk factor for systolic heart failure. Consequently, one should ask: do these three obviously related stages, of the natural history of hypertensive heart disease, have a common underlying pathogenic mechanism?

#### Neurohormonal similarities of the eccentric pattern of left ventricular hypertrophy, with those of asymptomatic left ventricular dysfunction

The SOLVD prevention trial assessed the effects of enalapril on mortality and on the risk of

developing heart failure, in asymptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. About one third of the patients included in this study was hypertensive and had left ventricular systolic dysfunction (36). The neurohormonal profile of these patients was remarkably similar to that of asymptomatic hypertensive patients with eccentric hypertrophy (19,23,37). Sympathetic activation and "normal" or low serum renin levels were present in both groups of patients. Since, the degree of sympathetic activation, as expressed by the norepinephrine serum levels, was the strongest predictor for the development of systolic heart failure (38); one is tempted to postulate that chronic exposure of myocardial cells to catecholamines and cardiac remodeling are the responsible mechanisms for the transition, from hypertensive eccentric hypertrophy to asymptomatic left ventricular dysfunction and ultimately to systolic heart failure (figure 1). This transition is characterized by a progressive increase in left ventricular cavity size, thinning of wall thickness and diminished systolic function (39). The favorable results on survival and remodeling observed in the SOLVD (40), REVERT (41) and CARMEN trials (42), which used beta-adrenergic blockers in hypertensive patients with asymptomatic left ventricular dysfunction, would support this hypothesis.



**Figure 1.** Patterns of left ventricular geometry and the transition to systolic and diastolic heart failure. Left ventricular concentric and eccentric hypertrophy are the precursors of diastolic (**Arrow 1**) and systolic heart failure respectively (**Arrow 2**). Concentric hypertrophy may evolve to the eccentric pattern (**Arrow 3**) and to systolic heart failure (**Arrow 4**), without interval myocardial infarction. Patients with diastolic heart failure may also evolve to systolic heart failure (**Arrow 5**) (Adapted from Davila-Spinetti et al. Rev Venez Endocrinol Metab 2012; 10:5-19. Ref. 90).

### Neurohormonal similarities of the concentric pattern of left ventricular hypertrophy, with those of diastolic heart failure

The SOLVD registry also included heart failure patients with preserved systolic function. These patients had a predominant activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (**RAAS**) (43). More recent studies indicate that congestive patients, with preserved ventricular systolic function, also have very high levels of natriuretic peptides (44). This neurohormonal profile is very similar to that of an asymptomatic hypertensive patient with concentric hypertrophy (20-22). These obvious similarities would suggest that activation of the **RAAS** could be one of the responsible mechanisms, for the transition from asymptomatic concentric hypertrophy to diastolic heart failure (Figure 1). However, the results of the **CHARM** (45) and **PRESERVED** studies (46), which treated diastolic heart failure with angiotensin II antagonists, showed no survival benefits. These results are not only unfavorable, but would appear to be "paradoxical", when analyzed, in the context of the **SOLVD**, **REVERT** and **CARMEN** trials of patients with systolic heart failure. Thus, one would expect that, by antagonizing the predominant neurohormonal system in diastolic heart failure (ie. RAAS activation), survival would be improved as in systolic heart failure (39-42). Consequently, in order to improve our perception about the complexity of the transition from hypertensive heart disease to diastolic heart failure, other abnormalities of the structure and function of the hypertensive heart should be now be considered (47-52).

### Myocardial structure, form and function in the transition to systolic and diastolic heart failure

Myocardial structure, form and function differ in hypertensive patients with systolic or diastolic heart failure. Biopsy samples, analyzed with histomorphometry and electron microscopy, have demonstrated that myofibrillar density is lower in the former, whereas, cardiomyocyte diameter is higher in the latter. Cardiomyocyte passive force correlates with myocardial stiffness and left ventricular end-diastolic pressure (5). When compared to control subjects and to hypertensive patients, diastolic heart failure patients have variable degrees of left ventricular hypertrophy, smaller ventricular volumes, impaired ventricular relaxation and preserved ejection fraction (44,53,54). This pattern of

cardiac remodeling was recently confirmed by Gonzalez A. et al (55). Ventricular filling pressures were measured in heart failure patients with preserved ejection fraction. Filling pressures were higher than 15 mm Hg in the presence of smaller ventricular volumes, higher ejection fractions and larger relative wall thickness. Thus, the ventricular remodeling process, of the hearts of those hypertensive patients who go on to develop diastolic heart failure, seems to be characterized by progressive shrinkage of the ventricular volumes, thicker ventricular walls and impairment of ventricular relaxation. Although these studies are cross-sectional, follow up clinical investigations indicate that factors usually associated with diastolic heart failure, like advancing age, female sex, smoking and diabetes mellitus, are positively associated to this particular pattern of cardiac remodeling (56-58). Moreover, it should be emphasized that, as already described, transition to systolic heart failure follows an opposite pattern of cardiac remodeling (39-42). As a result, the left ventricle of diastolic heart failure patients is smaller, the relative wall thickness is also larger and systolic function is preserved (table 1) (53). These cardiac abnormalities are mostly secondary to changes in the biology of myocytes (59,60). However, the process of cardiac remodeling is not limited to myocardial cells. Recent clinical and experimental investigations indicate that the extracellular matrix is actively involved in these processes (29,61-65).

### The extracellular matrix in hypertensive heart disease

The cardiac adaptative responses to hypertension take place in the cellular as well as in the extracellular compartment of the myocardium. The extracellular matrix used to be considered as a static tissue, which provided structure and support for myocyte alignment. However, it is currently seen as a complex system of dynamic interactions that determine collagen content and influence cardiac remodeling (29,61,62). Extracellular matrix structure and integrity mostly depends on collagen synthesis and the equilibrium between extracellular enzymes that favor matrix degradation and enzymes that favor inhibition of matrix degradation. The former are collectively known as metalloproteinases (MMPs) and the latter as tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPPs). Both kinds of enzymes are differentially regulated by cytokines, neurohormones and oxidative stress (63-67).

Collagen content (ie. Myocardial fibrosis) and the activity of the MMPs and TIMPs vary in the two types of cardiac remodeling leading to diastolic and systolic cardiac failure (68). Myocardial fibrosis, in hypertensive patients with predominant left ventricular concentric hypertrophy and diastolic heart failure, parallels the increase in heart weight (69). Cross-sectional and follow up studies have shown that the activity of MMPs and TIMPs which enhance collagen deposition is increased (53-55,70). On the contrary, disruption of the extracellular matrix, loss of collagen cross-linking and diminished of connectivity of collagen network with individual myocytes, characterize the hearts of patients and experimental models with systolic heart failure (71-75). The equilibrium is now shifted to MMPs which increase collagen degradation (table 1) (54,76). Thus, excessive collagen degradation promotes left ventricular dilatation and systolic dysfunction, whereas excessive collagen deposition increases left ventricular fibrosis and impairs diastolic function (77).

### Therapeutic implications of left ventricular geometry in the transition from ventricular hypertrophy to systolic and diastolic heart failure

Drugs available for the pharmacologic treatment of essential hypertension include: Diuretics, Calcium channel blockers, Angiotensin II receptors antagonists, Angiotensin converting-enzyme inhibitors and Beta-adrenergic blockers. Pharmacologic treatment of essential hypertension reverses cardiac remodeling and reduces the risk of cardiovascular events. However, the effectiveness of these drugs in the prevention of heart failure has been the subject of intense controversy and clinical research. A recent meta-analysis, which included randomized controlled trials published from 1997 through 2009 with a total of 223,313 patients, concluded that calcium channel blockers were the least effective first-line antihypertensive agents, for the prevention of heart failure. Conversely, diuretics, angiotensin II receptors antagonists and angiotensin converting-enzyme inhibitors were found to be the most effective drugs for the treatment of hypertensive patients, at high risk of developing heart failure. Other meta-analysis has focused on hypertension treated with calcium channel blockers and incident heart failure. Studies were eligible if they were randomized clinical trials, performed comparisons of calcium channel blockers versus active control and provided data regarding

**Table 1. Cardiac remodeling in the transition from hypertensive heart disease to systolic and diastolic heart failure**

Cardiac remodeling	Systolic heart failure	Diastolic heart failure
Cardiac mass	Increases	Increases
Relative wall thickness	Decreases	Increases
Left ventricular volumes	Increase	Decrease
Ventricular relaxation	Mildly impaired	Grossly impaired
MMPs activity	Increases	Decreases
TIMPs activity	Decreases	Increases
Collagen deposition	Decreases	Increases
Collagen cross-linking	Decreases	Increases

**MMPs:** Matrix metalloproteinases. **TIMPs:** Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (Adapted from Dávila-Spinetti et al. Rev Venez Endocrinol Metab 2012; 10:5-19. Ref. 90)

incident HF. A total of 156,766 patients were randomized to calcium channel blockers or control, with a total of 5,049 events. The analysis indicated a significant increase in the diagnosis of HF in patients allocated to calcium channel blockers. This effect observed was independent of incident myocardial infarction (78-82).

Calcium channel blockers increase the activity of the sympathetic nervous system, in patients with essential hypertension. Amlodipine, despite being an agent with an intrinsically long pharmacokinetic elimination half-life, causes a small but significant increase activation of the sympathetic nervous system as assessed by multiple markers (ie., Serum norepinephrine, Heart rate variability and Muscle nerve sympathetic activity) (83-85).

Sustained activation of the sympathetic nervous system has adverse effects on myocardial cells. It promotes apoptosis, necrosis and eccentric remodeling (86). Experimental studies have shown that chronic beta-adrenergic activation promotes changes in left ventricular geometry, through chamber dilatation and not via modifications of myocardial systolic function, in hypertensive rats with left concentric hypertrophy (75, 77,87-90). So, a plausible explanation, for the association of calcium channel blockers with systolic heart failure in hypertensive patients, would be an enhancement of sympathetic activation and its deleterious effects on left ventricular geometry. Thus, a report from our institution indicates that, in hypertensive patients with eccentric left ventricular hypertrophy, calcium channel blockers

favor progressive cardiac remodeling, whereas beta-adrenergic blockers may reverse remodeling (91). Consequently, one should ask: hypertensive patients receiving calcium channels should have periodical assessment of left ventricular geometry by two-dimensional echocardiography? (92-95). Finally, recent reports on long-term follow-up studies confirmed that the risk of heart failure varied with the left ventricular hypertrophy pattern. Eccentric and concentric hypertrophy predisposed to heart failure with reduced and preserved ejection fraction respectively (96-100).

In summary, analysis of cross-sectional and follow up clinical studies, of hypertensive patients with different geometric patterns of cardiac adaptation to hypertension and their respective echocardiographic,

neurohormonal, collagen metabolism and genetic profiles, provide plausible explanations for the transition from hypertension and hypertensive heart disease to the two distinct phenotypes of systolic and diastolic congestive heart failure. Since, the increased risk of systolic heart failure, described with the use of calcium channel blockers in hypertensive heart failure, could be related to the underlying left ventricular geometry pattern; a fundamental question should be asked: What is the current role of left ventricular geometry, as determined by two-dimensional echocardiography, in the initial evaluation, treatment and monitoring of patients with hypertensive heart disease?

## References

1. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 76-84. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Bronzwaer JG, Paulus WJ. Diastolic and systolic heart failure: different stages or distinct phenotypes of the heart failure syndrome? *Curr Heart Fail Rep.* 2009; 6: 281-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Uchino K, Ishigami T, Ohshige K, Sugano T, Ishikawa T, Kimura K, Umemura S. Left ventricular geometry, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with diastolic heart failure in Japan. *J Cardiol.* 2009 ;54: 101-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Doi R, Masuyama T, Yamamoto K, Doi Y, Mano T, Sakata Y, Ono K, Kuzuya T, Hirota S, Koyama T, Miwa T, Hori M. Development of different phenotypes of hypertensive heart failure: systolic versus diastolic failure in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens.* 2000 ; 18: 111-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, va der Velden J, Stienen GJ, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1966-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Bourlag BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011, 123: 2006-14. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Katz DH, Beussink L, Sauer AJ, Freed BH, Burke MA, Shah SJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes associated with eccentric versus concentric left ventricular hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2013; 112: 1158-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, Mirzoyev SA, Rodeheffer RJ, Chirinos JA, Redfield MM. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail.* 2012; 5: 710-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Krishnamoorthy A, Brown T, Ayers CR, Gupta S, Rame JE, Patel PC, Markham DW, Drazner MH. Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 997-1001. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#).
10. Rame JE, Ramilo M, Spencer N, Blewett C, Mehta SK, Dries DL, Drazner MH. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 234-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Cahill JM, Ryan E, Travers B, Ryder M, Ledwidge M, McDonald K. Progression of preserved systolic function heart failure to systolic dysfunction -- a natural history study. *Int J Cardiol.* 2006 ; 106: 95-102. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Wright JW, Mizutani S, Harding JW. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure. Treatment strategies. *Heart Fail Rev.* 2008; 13: 367-75. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J 3rd, Feinleib M, Castelli WP. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation.* 1987;75(1 Pt 2):126-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Brutsaert DL. Diastolic heart failure: perception of the syndrome and scope of the problem. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006; 49: 153-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

15. de Simone G, Di Lorenzo L, Moccia D, Costantino G, Buonissimo S, De Divitiis O. Hemodynamic hypertrophied left ventricular patterns in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1317-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pockering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongii I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Khouri MG, Peshock RM, Ayers CR, de Lemos JA, Drazner MH. A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry: the Dallas heart study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3: 164-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Chinali M, Aurigemma GP. Refining patterns of left ventricular hypertrophy using cardiac MRI: "brother, can you spare a paradigm?". *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010; 3: 129-31. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Yingxin P, Jiang S, Xiaoyong Q, Hao X, Chunli R, Dongmei Y, Zhiqin G, Shilling Z, Min W. Regulation of the catecholamine  $\beta$ -Adrenergic system in ventricular remodeling of hypertension. *Jpn Heart J* 2004; 45: 285-96. [\[PubMed\]](#)
20. Muscholl MW, Schunkert H, Muders F, Elsner D, KichB, Hense HW, Rieger GA. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *Am Heart J* 1998; 135: 58-63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, Kangawa K, Matsuo H, Omae T, Matsuoka H. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 22-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Yasumoto K, Takata M, Ueno H, Tomita S, Tomoda F, Inoue H. Relation of plasma brain and atrial natriuretic peptides to left ventricular geometric patterns in essential hypertension. *Am J Hypert* 1999; 12 (9 Pt 1): 921-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. du Cailar G, Pasquié JL, Ribstein J, Mimran A. Left ventricular adaptation to hypertension and plasma renin activity. *J Human Hypert*. 2000; 14: 181-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Iwashima Y, Horio T, Kuroda S, Takishita S, Kawano Y. Influence of plasma aldosterone on left ventricular geometry and diastolic function in treated essential hypertension. *Hypert Res*. 2002; 25: 49-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Schmieder RE, Schobel HP, Messerli FH. Central blood volume: A determinant of early cardiac adaptation in arterial hypertension?. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1692-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Bella JN, Watchell K, Palmieri V, Liebson PR, Gerds E, Ylitalo A, Koren MJ, Pedersen OL, Rokkedal J, Dahlöf B, Roman MJ, Devereux RB. Relation of left ventricular geometry and function to systemic hemodynamics: The LIFE Study. *J Hypertens* 2001; 19: 127-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Jones EC, Devereux RB, O'Grady MJ, Schwartz JE, Liu JE, Pickering TG, Roman MJ. Relation of hemodynamic volume load to arterial and cardiac size. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1303-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW, Kennedy JW. Relation of left ventricular shape, function and wall stress in man. *Am J Cardiol* 1974; 34: 627-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Spinale FG, Zile MR. Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. *Circ Res*. 2013; 113: 725-38. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, Gerds E, Boman K, Bella JN, Devereux RB. Change in left ventricular geometry pattern after one year of antihypertensive treatment: The Losartan intervention for end point reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J* 2002; 144: 1057-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Gerdes E, Roman MJ, Palmieri V, Wachtell K, Smith G, Nieminen MS, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of age on left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment with losartan or atenolol (the LIFE study). *J Hum Hypertens*. 2004; 18: 417-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Tomás JP, Ruiz S, Moya JL, Megias A, Vegazo O, Fernández R. Regression of left ventricular hypertrophy by a candesartan-based regimen in clinical practice. The VIPE study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7: 236-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, Manolio TA, Dries DL, Siscovick DS. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2207-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Fox ER, Taylor J, Taylor H, Han H, Samdarshi T, Arnett D, Myerson M. Left ventricular geometric patterns in the Jackson cohort of the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study: clinical correlates and influences on systolic and diastolic dysfunction. *Am Heart J*. 2007; 153: 238-44. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Porcellati C. Asymptomatic left ventricular dysfunction in essential hypertension. Prevalence, determinants and prognostic value. *Hypertension* 2005; 45: 412-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992; 327: 685-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretsky E, Yusuf S. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD).

- Circulation. 1990; 82: 1724-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, Probstfield JL, Yusuf S. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. Circulation. 1996; 94: 690-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Greenberg B, Quinones MA, Koipillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, Shelton B. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. Circulation. 1995; 91: 2573-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, Shelton B, Domanski MJ. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 1999; 33: 916-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Colucci WS, Kolas TJ, Adams KF, Armstrong WF, Ghali JK, Gottlieb SS, Greenberg B, Klibaner MI, Kukin ML, Sugg JE; REVERT Study Group. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. Circulation. 2007; 116: 49-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Komajda M, Lutiger B, Madeira H, Thygessen K, Bobbio M, Hildebrandt P, Jaarsma W, Rieger G, Rydén L, Scherhag A, Soler-Soler J, Remme WJ. CARMEN Investigators and co-ordinators. Tolerability of carvedilol and ACE-Inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF EvaluatioN). Eur J Heart Fail. 2004; 6: 467-75. [\[PubMed\]](#)
43. Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, Bourassa MG, Ghali JK, Nicklas J, Kirlin P, Greenberg B, Quinones MA, Yusuf S. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. The SOLVD Investigators. J Am Coll Cardiol. 1993; 22(4 Suppl A): 146A-53A. [\[PubMed\]](#)
44. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, Kass DA, Redfield MM. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. Circulation. 2007; 115: 1982-90. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003; 362: 777-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska AJ, I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008; 359: 2456-67. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Souders CA, Bowers SL, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. Circ Res. 2009; 105: 1164-76. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Díez J. Diagnosis and treatment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. Circ J. 2008; 72 (Suppl A): A8-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation. 1991; 83: 1849-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
50. Diez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. J Clin Hypert. 2007; 9: 546-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
51. Bronzwaer JG, Paulus WJ. Matrix, Cytoskeleton, or myofilaments: Which one is to blame for diastolic left ventricular dysfunction. Prog Cardiovasc Dis. 2005; 47: 276-84. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
52. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JG, Edes I, Stienen GJ, Paulus WJ. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. Circulation. 2005; 111: 774-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
53. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, McClure CD, Spinale FG, Zile MR. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. Circulation. 2006; 113: 2089-96. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
54. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 89-96. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
55. González A, López B, Querejeta R, Zubillaga E, Echeverría T, Díez J. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction. Hypertension. 2010; 55: 1418-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
56. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Massaro J, Aragam J, Benjamin EJ, Vasan RS. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham heart study. Circulation. 2010; 122: 570-78. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
57. Lieb W, Xanthakis V, Sullivan LM, Aragam J, Pencina MJ, Larson MG, Benjamin EJ, Vasan RS. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the Framingham offspring study. Circulation. 2009; 119: 3085-92. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
58. Borbély A, Papp Z, Edes I, Paulus WJ. Molecular determinants of heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Pharmacol Report.

- 2009; 61: 139-45. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Savinova OV, Gerdes AM. Myocyte changes in heart failure. *Heart Fail Clin* 2012; 8: 1-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Li F, Wang X, Yi XP, Gerdes AM. Structural basis of ventricular remodeling: role of the myocyte. *Curr Heart Fail Rep.* 2004; 1: 5-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Deschamps AM, Spinale FG. Matrix modulation and heart failure: new concepts question old beliefs. *Curr Opin Cardiol.* 2005; 20: 211-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
62. Spinale FG. Myocardial matrix remodelling and the matrix metalloproteinases: Influence on cardiac form and function. *Physiol Rev* 2007;87:1285-342. [\[PubMed\]](#)
63. Chapman RE, Spinale FG. Extracellular protease activation and unraveling of the myocardial interstitium: critical steps toward clinical applications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286: H1-H10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
64. Siwik DA, Colucci WS. Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium. *Heart Fail Rev.* 2004; 9: 43-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
65. Janicki JS, Brower GL, Gardner JD, Chancey AL, Stewart JA Jr. The dynamic interaction between matrix metalloproteinase activity and adverse myocardial remodeling. *Heart Fail Rev.* 2004; 9: 33-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
66. López B, González A, Hermida N, Valencia F, de Teresa E, Díez J. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 299: H1-H9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
67. Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc Res.* 2010; 85: 413-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
68. Wilson EM, Diwan A, Spinale FG, Mann DL. Duality of innate stress responses in cardiac injury, repair, and remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 2004; 37: 801-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
69. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens.* 1998; 16: 1031-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
70. Hansson J, Lind L, Hulten J, Sundström J. Relations of serum MMP-9 and TIMP-1 levels to left ventricular measures and cardiovascular risk factors: a population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009 ;16: 297-303. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
71. López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation.* 2010; 121: 1645-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
72. Brower GL, Gardner JD, Forman MF, Murray DB, Voloshenyuk T, Levick SP, Janicki JS. The relationship between myocardial extracellular matrix, remodeling and ventricular function. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2006; 30: 604-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
73. Spinale FG. Matrix Metalloproteinases: Regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res* 2002; 90: 520-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
74. Badenhorst D, Maseko M, Tsotetsi OJ, Tsotetsi OJ, Brooksbank R, Naidoo A, Woodiwiss AJ, Norton GR. Cross-linking influences the impact of quantitative changes in myocardial collagen on cardiac stiffness and remodelling in hypertension in rats. *Cardiovasc Res.* 2003; 57: 632-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
75. Woodiwiss AJ, Tsotetsi OJ, Sprott S, Lancaster EJ, Mela T, Chung ES, Meyer TE, Norton GR. Reduction in myocardial collagen cross-linking parallels left ventricular dilatation in rat models of systolic chamber dysfunction. *Circulation.* 2000; 103: 155-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
76. Yan AT, Yan RT, Spinale FG, Afzal R, Gunasinghe HR, Stroud RE, McKelvie RS, Liu PP. Relationships between plasma levels of matrix metalloproteinases and neurohormonal profile in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10: 125-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
77. Garcia-Saldivia M, Lopez-Mendez G, Berrueta L, Salmen S, Donis JH, Dávila DF. Left ventricular geometry and matrix metalloproteinases 2 and 9 in chronic Chagas heart disease. *Int J Cardiol.* 2014; 172: 565-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
78. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011; 13: 687-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
79. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 384-94. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
80. Shibata MC, León H, Chatterley T, Dorgan M, Vandermeer B. Do calcium channel blockers increase the diagnosis of heart failure in patients with hypertension?. *Am J Cardiol.* 2010; 106: 228-35. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
81. Opie LH, Schall R. Evidence-based evaluation of calcium channel blockers for hypertension: equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 315-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
82. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, Paolillo S, Petretta A, Chiariello M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens.* 2009 ; 27: 1136-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
83. Toal CB, Meredith PA, Elliott HL. Long-acting dihydropyridine calcium-channel blockers and sympathetic nervous system activity in hypertension: a literature review comparing amlodipine and nifedipine GITS. *Blood Press.* 2012; 21( Suppl 1): 3-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
84. Lindqvist M, Kahan T, Melcher A, Ekholm M, Hjemdahl P. Long-term calcium antagonist treatment of human hypertension with mibefradil or amlodipine increases sympathetic

- nerve activity. *J Hypertens.* 2007; 25: 169-75. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
85. de Champlain J, Karas M, Assouline L, Nadeau R, LeBlanc AR, Dubé B, Laroche P. Effects of valsartan or amlodipine alone or in combination on plasma catecholamine levels at rest and during standing in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007; 9: 168-78. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
86. Lymeropoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2013; 113: 739-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
87. Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH, Mela T, Chung ES, Aurigemma GP, Meyer TE. Heart failure in pressure overload hypertension. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 664-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
88. Badenhorst D, Velioles D, Maseko M, Tsotsitsi OJ, Brooksbank R, Naidoo A, Woodiwiss AJ, Norton GR. Beta-adrenergic activation initiates chamber dilatation in concentric hypertrophy. *Hypertension.* 2003; 41: 499-504. [\[PubMed\]](#)
89. Gibbs M, Velioles DG, Anamourlis C, Badenhorst D, Osadchii O, Norton GR, Woodiwiss AJ. Chronic beta-adrenoreceptor activation increases cardiac cavity size through chamber remodeling and not via modifications in myocardial material properties. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287: H2762-7. [\[PubMed\]](#)
90. Osadchii OE, Norton GR, McKechnie R, Deftereos D, Woodiwiss AJ. Cardiac dilatation and pump dysfunction without intrinsic myocardial systolic failure following chronic beta-adrenoreceptor activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292: H1898-905. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
91. Dávila-Spinetti DF, Donis-Hernandez JH, Torres-Morales A, Escalona A, Ferrer-Gonzalez L, Jiménez K, Ortega-Rojas E, Rodríguez JA, Sanchez F, Stojakovic-Santander DE. Pharmacologic treatment of essential hypertension: Neurohormonal profile and left ventricular geometry. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012; 10: 5-19. [\[Google Scholar\]](#)
92. Dávila DF, Donis JH, Odreman R, Gonzalez M, Landaeta A. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: should echocardiography guide the pharmacological treatment? *Int J Cardiol.* 2008; 124: 134-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
93. Dávila DF. Pharmacologic treatment of uncomplicated essential hypertension: renin and/or echocardiography guided? *Am J Hypertens.* 2011; 24: 504. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
94. Bella JN, Devereux RB. Is echocardiography essential in the management of newly diagnosed hypertension. *Am J Hypertens.* 2006; 19: 1156-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
95. de Simone G. Concentric or Eccentric hypertrophy: How clinically relevant is the difference. *Hypertension.* 2004; 43: 714-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
96. Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, Aragam J, Wang TJ, Levy D, D'Agostino RB, Lee DS, Kannel WB, Benjamin EJ, Vasan RS. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2014; 113: 117-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
97. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1350-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
98. Zile MR, Gaasch WH, Patel K, Aban IB, Ahmed A. Adverse left ventricular remodeling in community-dwelling older adults predicts incident heart failure. *JAAC Heart Fail.* 2014; 2: 512-522. [\[PubMed\]](#)
99. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, Benjamin EJ, Vasan RS. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7: 870-878. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
100. Shah AM, Pfeffer MA. Left ventricular size, mass and shape. Is the sum greater than the parts?. *JACC Heart Fail.* 2014; 2: 523-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**How cite this article:** Dávila DF, Donis JH, Sanchez F, das Neves B, Mazzei CA, Aranguibel L, Gonzalez M. Patterns of left ventricular geometry and the transition to congestive heart failure with preserved versus depressed ejection fraction. *Anan Biomed* 2014; 3: 147-57.

## Lepra lepromatosa . A propósito de un caso clínico

### (Leprae lepromatosus. A case report)

Anays Toro<sup>1</sup>, Silvana Vielma<sup>2</sup>✉, Pierina Petrosino<sup>3</sup>, Melisse Milano<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Los Andes., Facultad de Medicina. <sup>2</sup>Universidad de Los Andes., Facultad de Medicina, Laboratorio de Microbiología y Salud Pública del Estado Mérida, Departamento de Microbiología y Parasitología Clínicas. <sup>3</sup>Universidad de Los Andes., Facultad de Medicina, Departamento de Anatomía Patológica

Recibido: 1 de Abril de 2014.

Aceptado: 10 de Agosto de 2014.

Publicado online: 09 de Septiembre de 2014

[CASO CLÍNICO]

#### Resumen (español)

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa, crónica, declarada por la OMS como exitosamente controlada desde hace varios años, cuyo agente causal es el bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) *Mycobacterium leprae*. La infección tiene un largo período de incubación y afecta principalmente piel, mucosas y nervios periféricos. Su presentación clínica comprende dos tipos polares, la Lepra lepromatosa (LL), la Lepra tuberculoide (LT) y tres expresiones intermedias. En este trabajo, se presenta el caso de un paciente masculino de 36 años, quien desde hace dos años cursa con maculas cutáneas, hipercrómicas, que progresaron a nódulos, inicialmente en manos y pies, luego se extendieron al resto del cuerpo, sin respetar palma de manos y planta de pies. Precedido por una infección por Virus del Dengue (20 días antes). Al momento de ingreso el paciente cursaba con lesiones nodulares, multiformes, confluentes, induradas e incontables; sin alteraciones de la sensibilidad superficial o profunda, ni neuromusculares. Estudio radiológicos de tórax, abdomen y pelvis no evidenciaron lesiones osteomusculares o viscerales, ni compromiso ganglionar. La segunda biopsia reportó inflamación crónica, infiltrado linfocitario escaso, macrófagos espumosos e incontables BAAR, ligeramente curvados, intracelulares (macrófagos). Prueba de lepromina fue negativa. El diagnóstico final fue lepra Lepromatosa. Se prescribió multiterapia triple (Dapsone, Rifampicina, Clofazimina) evidenciándose una mejoría en el número y tamaño de las lesiones a los dos meses de iniciada la terapia. El diagnóstico precoz a través de parámetros clínicos, histopatológico, inmunológico y baciloscópicos son fundamentales en el amplio marco de las presentaciones clínicas en la Lepra.

#### Palabras clave (español)

*Lepra lepromatosa, multibacilar, cutánea difusa, bacilos ácido-alcohol resistentes.*

#### Abstract (english)

Leprosy is a chronic infectious disease, declared by the WHO as successfully controlled since several years ago, is causal by an acid-alcohol-resistant bacilli (AARB) called *Mycobacterium leprae*. Infection has a long incubation period and mainly affects skin, mucous membranes and peripheral nerves. Its clinical presentation comprises two polar types, lepromatous leprosy (LL), tuberculoid leprosy (TL) and three borderline expressions. Here we report a case of a 36 year-old male patient, who suffers since two years ago skin lesions characterized by hyperchromic macules that progressed to nodules, initially in hands and feet, then spread throughout the body, without respect of palm of hands and feet. Preceded by Dengue infection (20 days before), and a histopathological diagnosis as Glomangiosarcoma. Upon admission, the patient had countless indurated, multiform and confluent nodular lesions, associated to unaltered superficial or deep sensitivity or neuromuscular symptoms. Radiological studies from thorax, abdomen and pelvis showed no musculoskeletal or visceral lesions without nodal involvement. The second biopsy reported chronic inflammation, few lymphocytic infiltrate, foamy macrophages, countless and slightly curved intracellular (macrophages) AARB. Lepromin test was negative reported. The final diagnosis was lepromatous leprosy. Triple multitherapy (dapsone, rifampicin, clofazimine) was prescribed and two

months later, evidence of improvement in the number and size of lesions was observed. Early diagnoses through clinical, histopathological, immunological tests are central to the broader context of clinical presentations in Leprosy.

## Keywords (english)

*Lepromatous leprosy, multibacillary, diffuse cutaneous lesion, acid alcohol resistant bacilli*

### Introducción

La lepra es una enfermedad infectocontagiosa, de evolución crónica, granulomatosa, sistémica y cuyo agente causal es el bacilo ácido alcohol resistente *Mycobacterium leprae* (Bacilo de Hansen) (1). Taxonómicamente se clasifica en el orden Actinomycetidales, Familia Mycobacteriaceae, es un bacilo Gram positivo, ligeramente curvado, intracelular obligado (macrófagos), no es cultivable y para su replicación se utilizan modelos animales (armadillo de 9 bandas) (2). El tiempo de duplicación bacteriana es lento (11 a 13 días) y tiene un significativo tropismo hacia las células del sistema retículo endotelial y el sistema nervioso periférico específicamente las células de Schwann (3).

En el humano, luego de la infección, el bacilo tiene tropismo por áreas del cuerpo con temperaturas más bajas (27-30°C) como el estrato cutáneo y los nervios periféricos superficiales (4). Desde el punto de vista de patogenicidad bacteriana, *M leprae* tiene una estructura cápsular en la pared celular con alto contenido de lípidos tales como el dimicocerosato de tiocerol, el glucolípido fenólico y el antígeno macrofágico denominado lipoarabinomanano (5). En consecuencia, una vez que el bacilo penetra la célula blanco se replica lentamente hasta que en algún momento las células T reconocen la presencia de los antígenos de la micobacteria y se inicia la reacción inflamatoria crónica. Sin embargo, la inmunorespuesta a *M.leprae* es considerada un modelo inmunológico en el que ocurre una dicotomía inmunitaria en donde la inmunidad humoral puede encontrarse aumentada o en valores normales y la inmunidad celular está deteriorada en parámetros variables por disminución de factor de inhibición de migración de macrófagos que conlleva a una escasa transformación de linfocitos en linfoblasto, que finalmente conlleva a anergia(2).

La enfermedad es conocida desde tiempos inmemorables, fue posiblemente originada en Egipto y en el medio oriente tan temprano como 2400 años A.C., y el microorganismo posteriormente descubierto por el Noruego Gerhard Henrik Armauer Hansen en 1983(6). En 1991, la Organización Mundial para la Salud (OMS) tomó la iniciativa de eliminar la lepra

como un problema de salud pública mundial para el año 2000. La palabra eliminación fue definida como menos de un caso por cada 10000 habitantes. Los esfuerzos en lograr esta meta incluyeron el uso de terapia multidroga y reclasificación de los casos posterior a la terapia. Estas acciones y el uso mundial de la vacunación con BCG, aplicada para proteger de tuberculosis pero que protegía también contra Lepra llevó a una marcada reducción de la prevalencia, mas no su completa eliminación (7).

El desarrollo de la enfermedad y la presentación clínica dependen del estado inmunológico del paciente y de factores de susceptibilidad y resistencia genética del huésped(1). Esta patología afecta principalmente piel, mucosas y nervios periféricos y es una de las principales causas de neuropatías periféricas no traumáticas en el mundo entero(8). Su presentación clínica comprende dos tipos polares: la Lepra lepromatosa (LL), Lepra tuberculoide (LT) y tres formas de expresión intermedia que son Bordeline Lepromatosa (BL), Bordeline Bordeline (BB) y Bordeline Tuberculoide (BT) (9). En la esfera clínica de la clasificación de la enfermedad, se consideran varios parámetros, tales como tamaño de las lesiones, numero, cambios en la superficie de la piel, sensibilidad superficial, crecimiento del pelo, baciloscopía, histopatología, y la prueba de la lepromina (10).

En este trabajo, se presenta el caso de un paciente masculino de 36 años, de ocupación agricultor, quien inicia enfermedad actual hace dos años caracterizada por lesiones en la piel hiperpigmentadas que progresaron a nódulos inicialmente en miembros inferiores para luego extenderse al resto del cuerpo, múltiples, incontables y de distribución simétrica y bilateral.

### Caso clínico

Paciente masculino de 36 años de edad, natural y procedente del estado Trujillo, de ocupación agricultor, quien comienza enfermedad actual en Diciembre del año 2011 caracterizada por lesiones cutáneas maculares, hipercrómicas, que progresaron a nódulos múltiples, ubicadas en miembros inferiores para luego extenderse a todo el cuerpo, sin respetar

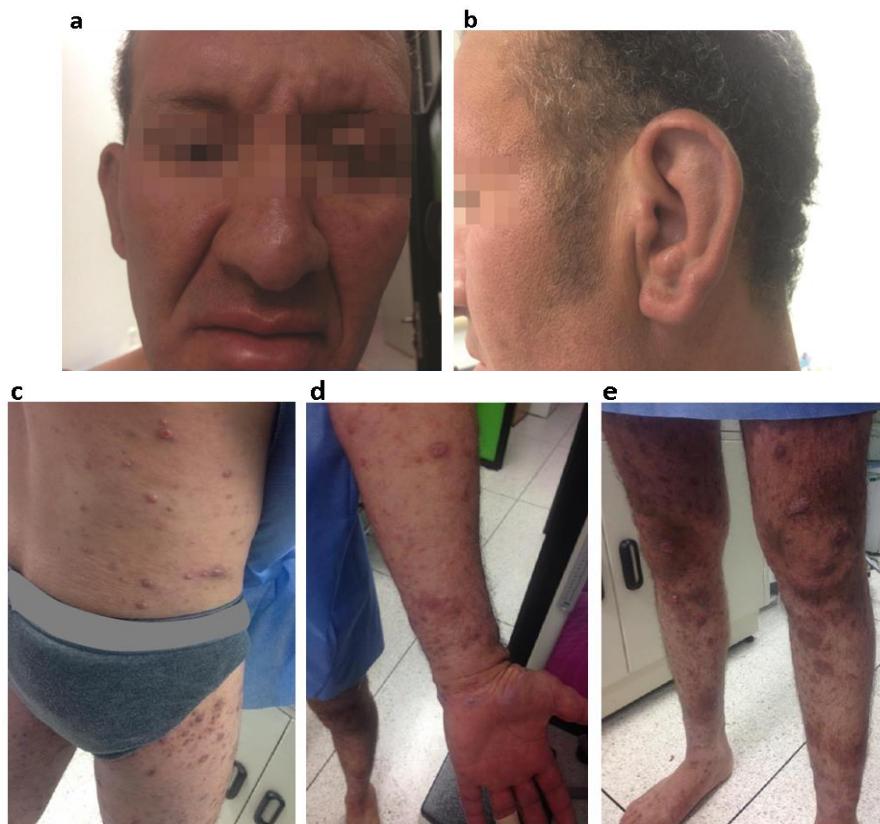
palma de manos y planta de pies. Niega alteración del estado general, astenia, adinamia, fiebre, artralgia o pérdida de peso.

El paciente interconsulta al servicio de dermatología del estado Trujillo, donde se realiza una biopsia de una de las lesiones nodulares de antebrazo en Noviembre del año 2012, en donde reportan un Glomangiosarcoma. Con este diagnóstico, el paciente acude en diciembre del año 2013 a la consulta de oncología en vista de la persistencia de las lesiones. Las mismas fueron en aumento de tamaño, consistencia y número. Es referido a la consulta de microbiología e inmunología con la presunción diagnóstica de enfermedad neurofibromatosa de Von Recklinghausen. El informe consentido previa información fue firmado por el paciente y autorizado los procedimientos realizados a favor del adecuado diagnóstico y manejo del su caso clínico. Igualmente,

incluyó el consentimiento del uso de los datos clínicos y paraclínicos en la formulación del caso clínico y la protección y confidencialidad del caso en un todo con la declaración de ética de Helsinki (11).

Antecedentes: padre falleció y madre viva, diabetes mellitus tipo II. Niega enfermedades de base, infección por el virus del dengue 20 días antes del inicio de la enfermedad actual y episodios de epistaxis ocasionales durante el desarrollo de la patología. Niega casos dentro del núcleo familiar principal y extendido, esposa e hijas aparentemente sanas.

Examen físico: el paciente se encuentra normotensio, sin fiebre, ni referencia de pérdida de peso, sin afectación del estado general, normocéfalo. No se encuentran signos oculares de lepra, sin embargo se evidencia madarosis (alopecia parcial de las cejas), engrosamiento de la región supra ciliar (figura 1a), pabellones auriculares engrosados a



**Figura 1.** Las imágenes **1a** y **b**, corresponden a lesiones cutáneas faciales del caso. **1a.** Cambios cutáneos faciales caracterizados por madarosis, aumento de la región supraciliar, nódulo nasal con aumento del volumen de las aletas nasales. **1b.** Fotografía lateral del rostro del paciente en la cual se observa pabellones auriculares engrosados a predominio de los lóbulos. **1c, d y e.** Corresponden a imágenes fotográficas de las lesiones cutáneas de tronco, miembro superior e inferior. **1c-e.** Fotografía de región lumbar lateral y extremidades donde se evidencian lesiones maculares, hipercrómicas y nodulares. **1c.** Fotografía de las lesiones induradas, nodulares, de superficie brillante, multiformes de tamaño variable, algunas con superficie ulcerada, necrosis y costra localizadas en la región del tronco lateral, subcostal izquierda

predominio de los lóbulos (figura 1b), nódulo nasal con aumento de volumen de las aletas nasales (figura 1a). Edema faríngeo con aspecto granuloso y secreción faríngea grisácea, adenopatías cervicales no dolorosas y simétricas. Tórax normoconfigurado, normoexpansible, sonoridad normal, ruidos respiratorios presentes sin agregados, ruidos cardiacos ritmicos sin soplos. Abdomen con ruidos hidroaéreos presentes, blando, depresible sin visceromegalias, genitales externos sin lesiones aparentes. Neurológico ausencia de paresias o parestesias en la región periférica dérmica del tibial posterior, cubital, mediano o del peroneo laterar ni de otra región del cuerpo, no se evidenció alteraciones del sistema músculo – esquelético.

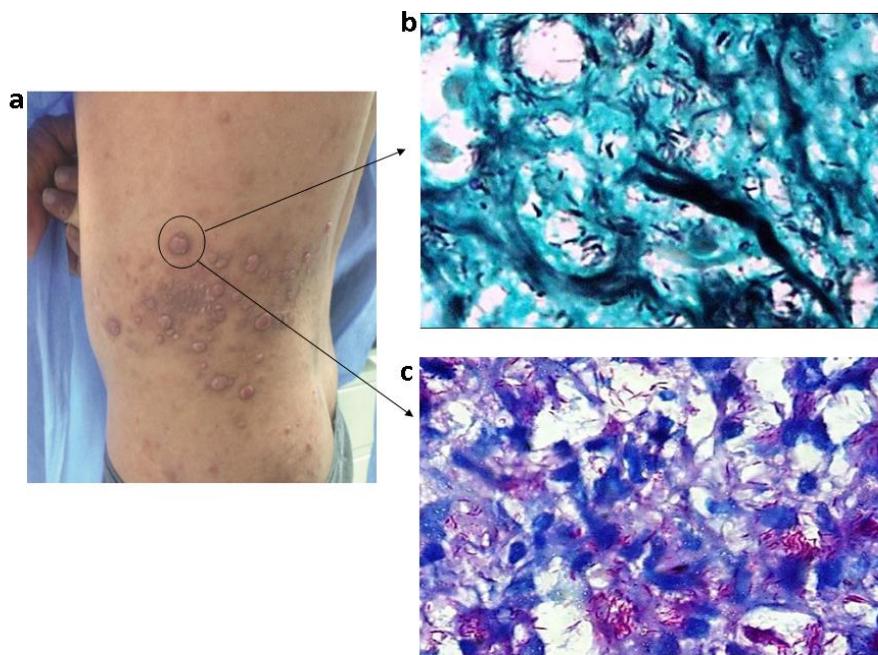
En piel del tronco se observaron numerosas lesiones induradas, nodulares, de superficie brillante, multiformes de tamaño variable en todo el cuerpo (figuras 1c-e), algunas con superficie ulcerada, necrosis y costra (figura 1d y 1e), no dolorosas. Lesiones maculares, hipercrómicas y nodulares en miembros inferiores (figura 1e), con las mismas características antes descritas. En miembros superiores, en ambas manos lesiones incontables y edema digital e interdigital con la presencia de algunas lesiones sobre infectadas .

Los estudios paraclínicos revelan Hematología y química sanguínea con valores dentro de límites

normales (datos no mostrados). Radiodiagnóstico: Tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica reporta adenopatías axilar e inguinal de tipo reactivo o inflamatorio, sin evidencia de lesiones viscerales (datos no mostrados).

Estudio Microbiológico e Inmunológico: prueba de intradermorreacción con Lepromina negativa, baciloscopía del lóbulo de la oreja con incontables bacilos. En el cultivo de secreción faríngea se evidenció el desarrollo moderado de *H. Influenzae*. Las pruebas de VDRL y serología HIV (cuarta generación) resultaron No Reactivas.

EL estudio histopatológico de Biopsia de lesión nodular ubicada en flanco izquierdo de 1 x 0,7 cm de diámetro reportó que la superficie cutánea presentaba lesión sobrelevada, con superficie externa ulcerada, blanco-amarillenta, que midió 0.6 cm de diámetro mayor, ubicada a 0.2, 0.2 y 0.1 cm de los bordes de resección quirúrgicos y se extendió a uno de los bordes de resección quirúrgicos (figura 2a). Histológicamente se observó inflamación crónica específica, linfohistiocitaria severa ulcerada. Se realizaron coloraciones especiales tales como PAS, Grocott (figura 2b) y Zielh Neelsen (figura 2c). En la coloración de ZN se observaron incontables bacilos ácido alcohol resistente, libres y en el citoplasma de los macrófagos (figura 2c). El PAS revela abundantes macrófagos espumosos y pocos linfocitos sin



**Figura 2.** Estudio histopatológico de Biopsia de lesión nodular, sobre-elevada ubicada en flanco izquierdo de 1 x 0,7 cm de diámetro, con superficie externa ulcerada, blanco-amarillenta (figura 2a). Histológicamente se observó inflamación crónica específica, linfohistiocitaria severa ulcerada. En la coloración de Grocott se observaron incontables bacilos teñidos de azul (figura 2b). En la coloración de Zielh Neelsen (ZN) se observaron incontables bacilos ácido alcohol resistente, libres y en el citoplasma de los macrófagos (figura 2c).

formación de granulomas. En la coloración de Grocott igualmente se observaron los mismos bacilos teñidos de azul (figura 2b).

En conclusión, el conjunto de parámetros clínicos (múltiples lesiones nodulares, simétricas, de superficie brillante), histopatológicos (BAAR incontables, intracelulares, macrófagos espumosos), inmunológicos (prueba de lepromina negativa) y baciloscópicos permitieron clasificar el caso como una Lepra Lepromatosa (multibacilar).

El caso fue referido a dermatología sanitaria donde se prescribió terapia multidroga, en un todo como lo establecido en el esquema recomendado por la OMS para Lepra Lepromatosa multibacilar, utilizando la combinación de Dapsona, (100mg/día), mas Rifampicina (600mg una vez al mes bajo supervisión) y Clofazimina (50 mg/día) y una carga de 300 mg al mes bajo supervisión, desde Enero 2014. La evaluación a dos meses de terapia evidencia una mejoría notoria, con disminución del tamaño y número de las lesiones; disminución del edema y mejoría de las condiciones generales. Actualmente, el paciente se encuentra en constante vigilancia médica para el cumplimiento del tratamiento entrando en el grupo de casos activos (clasificación OMS para vigilancia de casos).

## Discusión

La meta propuesta por la OMS destinada a disminuir los casos de lepra en países endémicos fue alcanzada en Venezuela en 1997, donde se alcanzó tasa inferiores a 1 caso por cada 10000 habitantes (12). Para el año 2010, la tasa de prevalencia nacional se redujo a 0.34/10,000 habitantes. La OMS reporta en 2012, un total de casos acumulados de 1096 casos registrados, una incidencia de 692 casos, de los cuales 512 (74%) fueron la forma Multibacilar y una tasa de prevalencia total de menos de 1/10.000 habitantes. A pesar de ello, las tasas de prevalencia se mantienen elevadas (1/10.000 habitantes), por arriba de la meta de la OMS, en algunos estados tales como Barinas, Trujillo, Portuguesa, Cojedes, Guárico y Apure (13-15). Los casos nuevos reportados en estos Estados son predominantemente la forma Multibacilar (73,9%), más frecuente en la población masculina (62%), especialmente los ubicados en áreas rurales, suburbanas desorganizadas (15, 16). En este estudio se reporta un caso de Lepra Multibacilar, proveniente de zona endémica de Venezuela con una presentación clínica variable e histológicamente clasificado como Lepra Lepromatosa.

El caso aquí reportado, provenía del Estado Trujillo, área rural, de ocupación agricultor, quien procedía de un núcleo familiar de 5 miembros y extendido de aproximadamente 10 personas aparentemente sanas. Actualmente se habla de factores de resistencia y de susceptibilidad asociados con lepra (17). Un ejemplo de ellos es el gen NRAMP1 responsable del factor N de Rotberg que se refiere a un factor natural de resistencia el cual predispone al 5% de la población a ser susceptible a la expresión de la Lepra clínicamente (10). Otros factores están relacionados con al cromosoma 10p13 que se encuentra cerca del gen que codifica los receptores de manosa tipo 1 (1). Adicionalmente, se ha descrito una relación de severidad con los genes de complejo mayor de histocompatibilidad. En individuos con HLA DR2 y HLA DR3 se asocian con el desarrollo de lepra tuberculoide mientras que aquellos con HLA DQ1 se asocian con desarrollo de lepra lepromatosa (18).

El mecanismo de transmisión de la lepra se mantiene desconocido a pesar de los esfuerzos realizados por diversos investigadores (1). Se han descrito factores de riesgo como hacinamiento y contacto directo con secreciones (1), tales como las secreciones nasales, donde han sido encontrados niveles de más de 10.000.000 organismos viables por día(2, 10, 19). En casos multibacillares, se ha descrito la presencia de BAAR en el epitelio descamativo, en la capa superficial de la queratina de la piel y en las secreciones sebáceas, de pacientes con LL(20). Los estudios clínicos actuales indican que la puerta de entrada del microorganismo al cuerpo es la vía respiratoria (10, 21, 22). Nuestro caso tenía como factores de riesgo provenir de zona endémica, rural, donde factores de riesgo como agua contaminada, dieta insuficiente, hacinamiento, aspectos socioeconómicos desfavorables y falta de higiene pudieron tener un efecto predisponente a la infección inicial. Posteriormente, el compromiso de la función inmunológica inducida por la infección por el virus del dengue, 20 días antes del inicio de la enfermedad, sirvió de desencadenante del cuadro clínico. Sihuinchá M y colaboradores, en 2011 (23) en Perú estudiaron 34 pacientes hospitalizados con diagnóstico de dengue con signos de alarma y dengue grave, encontrando que el promedio de conteo de células CD4+ fue 489 células/mm<sup>3</sup>, la mediana fue 461 células/mm<sup>3</sup> y el rango de valores varió entre 190-1317 células/mm<sup>3</sup>. El 60% de los casos con conteo inferiores a 500 células/mm<sup>3</sup> estaban infectados con DV2. Por lo tanto, la disminución de la inmunidad celular transitoria en los pacientes con infección por virus dengue induce inmunosupresión celular relacionada con

complicaciones de enfermedades infecciosas observadas en la convalecencia, quedando como posibilidad que algunos pacientes podrían estar expuestos a infecciones oportunistas (23).

Debemos recordar que esta enfermedad tiene un inicio insidioso, un largo periodo de incubación y diversas manifestaciones clínicas que van a variar dependiendo del individuo, su entorno y estado inmunitario pudiéndose confundir con cualquiera de las innumerables patologías que se toman en cuenta como diagnósticos diferenciales como son la enfermedad neurofibromatosa de Von Recklinghausen, granuloma anular, sarcoidosis, neurofibromatosis, tuberculosis cutánea, leishmaniasis y granulomatosis de Wegener (1). Los glomangiosarcomas se caracterizan por presentar uno o varios nódulos circunscritos en dérmis o tejido celular subcutáneo, dentro de los cuales se encuentran canales vasculares convolutos rodeados por agregados de células glómicas. Estas células son musculares lisas, modificadas con núcleo pequeño y una alta tasa mitótica. Las lesiones son sensibles a los cambios de la temperatura e hiperalgésicas, generalmente solitarias (24). Ninguno de estos parámetros clínicos correspondía al caso aquí presentado. Las modificaciones histopatológicas en el reporte no fueron descritas, por tanto la conclusión del patólogo no pudo ser comparada.

Una enfermedad como la lepra necesita de una clasificación cuidadosa debido a la variedad de manifestaciones clínicas. La clasificación más comúnmente aceptada es la establecida por los investigadores Ridley - Jopling, la cual está basada primariamente en la inmunidad, pero ha sido correlacionada con la clínica, la histopatología y los hallazgos bacteriológicos (9, 25). La clasificación de la lepra según sus manifestaciones clínicas cutáneo-sensoriales describe en la LL que las lesiones son incontables, simétricas, la superficie de las lesiones son brillantes, las cuales corresponden con el caso aquí reportado, sin embargo, las lesiones no eran pequeñas como lo descrito en la literatura, eran multiformes, de tamaño variable con combinación de nódulos y placas simultáneamente (10). Adicionalmente, pudimos observar que nuestro caso concurría con lesiones de superficie necrótica hasta lesiones sobreinfectadas. Otro parámetro a considerar es el crecimiento del pelo, que en la LL no hay afectación inicial, la cual fue observada parcialmente en este caso. Se observaron lesiones nodulares el cara, tronco y miembros, madaurosis e infiltración de ambos lóbulos de las orejas lo que ubica a este caso

dentro del concepto de lepra lepromatosa nodular(10).

Desde el punto de vista microbiológico, la baciloscopía del tejido y de linfa del pabellón auricular fueron positivas a la presencia de BAAR al teñirlas con las coloraciones especiales donde se observaron incontables bacilos intracelulares, libres en citoplasma de macrófagos; el test de lepromina fue negativo esperable en casos de LL (10). Por lo tanto, a pesar de la clasificación cuidadosa establecida por Ridley – Jopling, los casos de lepra muestran mucha diversidad entre los hallazgos clínicos e histopatológicos. Nuestro hallazgo son compatibles con los encontrados por Rada E. y colaboradores, en 2012 (15), donde establecen que la LL es la más comúnmente encontrada en Venezuela. En contraste, otros autores han encontrado que el espectro clínico de los casos de lepra han revelado el mayor número de casos en los grupos borderline o indeterminados en el 71.9% (BT+BB+BL), seguido de un 15.2% de LL, LT en un 9.3% (26). Este mismo estudio, mostró un correlación clínico-histopatológico en las lepras polares (LL y LT) de solo 57.3% y una correlación más baja en los casos borderline (26).

Los objetivos de tener un diagnóstico acertado son mejorar el pronóstico del paciente, mantener una vigilancia de los contactos y decidir el esquema terapéutico más apropiado que permita erradicar la enfermedad. La escala de Ridley – Jopling permite una correlación clínico histopatológica más acertada, ya que la propuesta por la OMS con fines prácticos terapéuticos y que todo médico pudiera utilizar sin equipo diagnóstico, divide los casos de lepra en paucibacilar aquel que presenta 5 o menos lesiones en la piel; y aquellos pacientes con 6 o más lesiones en la piel se clasifican como multibacilares (1). Aun así no es una clasificación perfecta, ya que de esta manera hay una cantidad no despreciable de pacientes multibacilares que quedan clasificados como paucibacilares, repercutiendo finalmente en el tratamiento (1).

En conclusión, el diagnóstico precoz a través de parámetros clínicos, histopatológico, inmunológicos y baciloscópicos, sumado a un manejo integral del paciente, llevando un buen seguimiento en cuanto al tratamiento y mejoría de las lesiones nos acercan cada día al objetivo de la OMS de la erradicación de esta enfermedad y de las posibles complicaciones que conlleva una detección tardía. Existen pocas publicaciones temas similares lo que nos motivó a estudiar y publicar este caso.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. José Carrero, Departamento de Dermatología Sanitaria del Ministerio de Poder Popular para la Salud por su valiosa colaboración en complementar el diagnóstico e iniciar el esquema terapéutico. Igualmente al Laboratorio de Microbiología y Salud Pública del

Estado, perteneciente al Departamento de Microbiología y Parasitología Clínicas de la Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes por la colaboración prestada. Finalmente, los autores agradecen al Departamento de Cirugía del IAHULA, Dr. Hans Concho, por su apoyo durante la extracción completa de las lesiones para el estudio histopatológico

## Referencias

1. Eichelmann K, GonzalezGonzalez SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104: 554-63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Adams LB, Pena MT, Sharma R, Hagge DA, Schurr E, Truman RW. Insights from animal models on the immunogenetics of leprosy: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107 (Suppl 1): 197-208. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. David R. Cellular microbiology: *Mycobacterium leprae* turns back the clock. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013; 14:130-1. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Foss NT, Motta AC. Leprosy, a neglected disease that causes a wide variety of clinical conditions in tropical countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107 (Suppl 1): 28-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Silva CA, Danelishvili L, McNamara M, Berredo-Pinho M, Bildfell R, Biet F, Rodrigues LS, Oliveira AV, Bermudez LE, Pessolani MC. Interaction of *Mycobacterium leprae* with human airway epithelial cells: adherence, entry, survival, and identification of potential adhesins by surface proteome analysis. *Infect Immun.* 2013; 81: 2645-59. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Grzybowski A, Sak J, Pawlikowski J, Iwanowicz-Palus G, Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912)-the 100th anniversary of the death of the discoverer of *Mycobacterium leprae*. *Clin Dermatol.* 2013; 31: 653-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Rodrigues LC, Lockwood DNj. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11: 464-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Ferreira KS, Freitas DJ, Speciali JG. Is there a relation between hemicrania continua and leprosy? *Indian J Lepr.* 2012; 84: 317-20. [\[PubMed\]](#)
9. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966; 34:255-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Bhat RM, Prakash C. Leprosy: an overview of pathophysiology. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012; 2012: 181089. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Porter J. Informed consent in leprosy studies. *Lepr Rev.* 2012; 83:326-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Leprosy situation in the world in 1997. *Wkly Epidemiol Rec.* 1997; 72: 294-5. [\[PubMed\]](#)
13. Gupte MD. Vaccine trials in leprosy--Venezuela, Malawi and India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1999; 67 (Suppl 4):S32-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Parra MC. A socioeconomic characterization of leprosy patients at the dermatology clinic in Maracaibo, Venezuela: a case study. *Cad Saude Publica.* 1996; 12:225-31. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Rada E, Duthie MS, Reed SG, Aranzazu N, Convit J. Serologic follow-up of IgG responses against recombinant mycobacterial proteins ML0405, ML2331 and LID-1 in a leprosy hyperendemic area in Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107 (Suppl 1): 90-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. World Health Organization. WHO Expert Committee on Leprosy. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2012: 1-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Fava V, Orlova M, CobatA, Alcais A, Mira M, Schurr E. Genetics of leprosy reactions: an overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107 (Suppl 1): 132-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. CorrêaRda G, de Aquino DM, Caldas Ade J, Serra Hde O, Silva FF, Ferreira Mde J, Santos EJ, Mesquita ER. Association analysis of human leukocyte antigen class II (DRB1) alleles with leprosy in individuals from São Luis, state of Maranhão, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107 (Suppl 1): 150-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Alencar CH, Ramos AN Jr, Barbosa JC, Kerr LR, De Oliveira ML, Heukelbach J. Persisting leprosy transmission despite increased control measures in an endemic cluster in Brazil: the unfinished agenda. *Lepr Rev.* 2012; 83:344-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Ghorpade A. Reactive perforating leprosy: pustular erythema nodosumleprosum with epidermal perforation and liberation of *Mycobacterium leprae*. *Int J Dermatol.* 2014; 53:221-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Brito e Cabral P, Júnior JE, de Macedo AC, Alves AR, Gonçalves TB, Brito e Cabral TC, Gondim AP, Pinto MI, Oseki KT, Camara LM, Rabenhorst SH, Nagao-Dias AT. Anti-PGL1 salivary IgA/IgM, serum IgG/IgM, and nasal *Mycobacterium leprae* DNA in individuals with household contact with leprosy. *Int J Infect Dis.* 2013; 17:e1005-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Jansson E, Tuuri S, Ridley DS. Isolation of a *Mycoplasma* from three patients with Lepromatous leprosy. *Int J Dermatol.* 1971; 10:175-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Sihuinchá Maldonado M, Fiestas Solórzano V, Durand Velazco S, García M M, Gatti M. Niveles de células CD4 en pacientes hospitalizados con diagnóstico de dengue en el hospital de apoyo de iquitos "César Garayar García". *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011; 28:156-66. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Pacheco H, Muñoz S, Hipólito M, Castro E. Tumor Glómico: correlato clínico-anatomopatológico. *Folia Dermatol Perú.* 2004; 15:167-71. [\[Google Scholar\]](#)
25. Ridley DS. Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. *Bull World Health Organ.* 1974; 51:451-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Bijaragi S, Kulkarni V, Suresh KK, Chatura KR, Kumar P. Correlation of clinical and histopathological classification of leprosy in post elimination era. *Indian J Lepr.* 2012; 84:271-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Toro A, Vielma S, Petrosino P, Milano M. Lepra lepromatosa. A propósito de un caso clínico. *An Biomed.* 2014; 3: 158-64.

## Gliosarcoma: un tumor cerebral poco común

### (Gliosarcoma, a rare brain tumor)

Edison Vega<sup>1</sup>, Lauddy S Zambrano<sup>2</sup>✉, Melisse Milano<sup>3</sup>, Pierina Petrosino<sup>3</sup>, Asmiria Arenas de Sotolongo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico Cirujano-Universidad de Los Andes. Profesor de la Facultad de Medicina. Departamento de Ciencias Morfológicas. Cátedra de Histología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. <sup>2</sup> Médico Cirujano, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>3</sup> Médico Cirujano, Especialista en Anatomía Patológica. Profesora de la Facultad de Medicina. Departamento de Anatomía Patológica, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

Recibido: 20 de Junio de 2014.

Aceptado: 10 de Agosto de 2014.

Publicación online: 17 de Agosto de 2014

#### [CASO CLÍNICO]

#### Resumen (español)

El Gliosarcoma (GS) es una neoplasia primaria agresiva y poco frecuente del Sistema Nervioso Central (SNC), compuesta de elementos astrocíticos anaplásicos y mesenquimales claramente malignos. El cuadro clínico se caracteriza por cefalea y convulsiones, que se presentan como parte de los síntomas iniciales en el 30% de los pacientes y cuyo porcentaje aumenta conforme avanza la enfermedad. Dentro de las manifestaciones secundarias, se describen cambios como alteración de la concentración y la personalidad; de manera particular las lesiones que afectan al lóbulo parietal se asocian a déficit motor o sensitivo. En cuanto al diagnóstico imagenológico por RMN, los gliomas malignos se observan bien circunscritos con edema focal y captan el contraste en la periferia con un centro hipointenso. Se reporta el caso de paciente Masculino de 45 años de edad, cuyos hallazgos clínico-imagenológicos concuerdan con los previamente descritos por lo que se plantea el diagnóstico de glioma parietooccipital derecho. Al realizar exérésis del tumor, se practicó estudio histopatológico, el cual fue reportado como un glioblastoma multiforme, y posterior al análisis inmunohistoquímico, se concluyó definitivamente como un gliosarcoma. La baja frecuencia de esta entidad patológica y la repercusión en la morbimortalidad de los pacientes que la padecen motivaron a la presentación de este caso.

#### Palabras clave (español)

Gliosarcoma, astrocitoma, anaplasia

#### Abstract (english)

The Gliosarcoma (GS) is an aggressive primary neoplasm and rare in central nervous system (CNS), composed of anaplastic astrocytic and mesenchymal elements clearly malignant. The clinical picture is characterized by headaches and seizures, presented as part of the initial symptoms in 30% of patients whose percentage increases as the disease progresses. Among the secondary manifestations, described changes as impaired concentration and personality of lesions particularly affecting the parietal lobe is associated with motor or sensory deficit. As for the MRI diagnosis, malignant gliomas are observed well-circumscribed with focal edema and capture the contrast in the periphery with a hypointense center. A case of male patient aged 45, whose clinical and imaging findings are consistent with those previously described by what is proposed the diagnosis of right parietooccipital glioma. When performing exeresis of the tumor histopathology was performed, which was reported as a glioblastoma multiform, and subsequent immunohistochemical analysis concluded definitively as a gliosarcoma. The low frequency of this pathological entity and the impact on morbidity and mortality of patients with the disease led to the filing of this case.

**Keywords (english)***Gliosarcoma, astrocytoma, anaplasia***Introducción**

La incidencia de los tumores cerebrales a nivel mundial se estima entre 2.5 a 3.6 por 100.000 personas/año, siendo más frecuente en hombres que en mujeres y la prevalencia se estima en 130 por 100.000 personas/año. El término "tumor cerebral" incluye neoplasias intracraneales que derivan tanto de estructuras del sistema nervioso, como del tejido extraneuronal (1). Aunque a lo largo del tiempo ha habido múltiples clasificaciones para estas neoplasias, la más aceptada es la propuesta inicialmente por la OMS en 1979, la cual ha sufrido múltiples modificaciones, realizándose la última de estas en el año 2007 (2); la cual incorpora e interrelaciona morfología, citogenética y marcadores inmunológicos en un intento por formular una categorización celular que se aplique universalmente y que sea válida desde el punto de vista pronóstico. Esta edición al igual que las anteriores conserva su sistema de gradación en base a las características histológicas del tumor; tomando en cuenta: El tipo de célula, las atipias nucleares, la actividad mitótica, neovascularización y la presencia de necrosis. Reconociéndose dentro de estas neoplasias los tumores derivados del neuroepitelio (glía, neuronas, células de la glándula pineal y remanentes embrionarios), de las meninges, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), tumores derivados de las células embrionarias y de la región sellar.

En cuanto a las neoplasias originadas de las células gliales, se encuentran los tumores astrocíticos, reconociéndose cuatro grados, según la OMS 2007; ubicando como grado IV al glioblastoma multiforme (GBM), gliosarcoma (GS) y glioblastoma de células gigantes. Estos tumores exhiben marcada anaplasia, actividad mitótica anormal, proliferación vascular, hiperplasia endotelial y necrosis (2). Siendo al igual que los grado II y III tumores infiltrantes y difusos sin bordes entre el tejido maligno y el normal (3).

El Gliosarcoma (GS) es una neoplasia mixta y poco frecuente del Sistema Nervioso Central, constituida por elementos astrocíticos anaplásicos y mesenquimales claramente malignos (2,3). El GS es descrito como una variedad de GBM (2), los cuales crecen por invasión, limitando la eficacia de la cirugía y

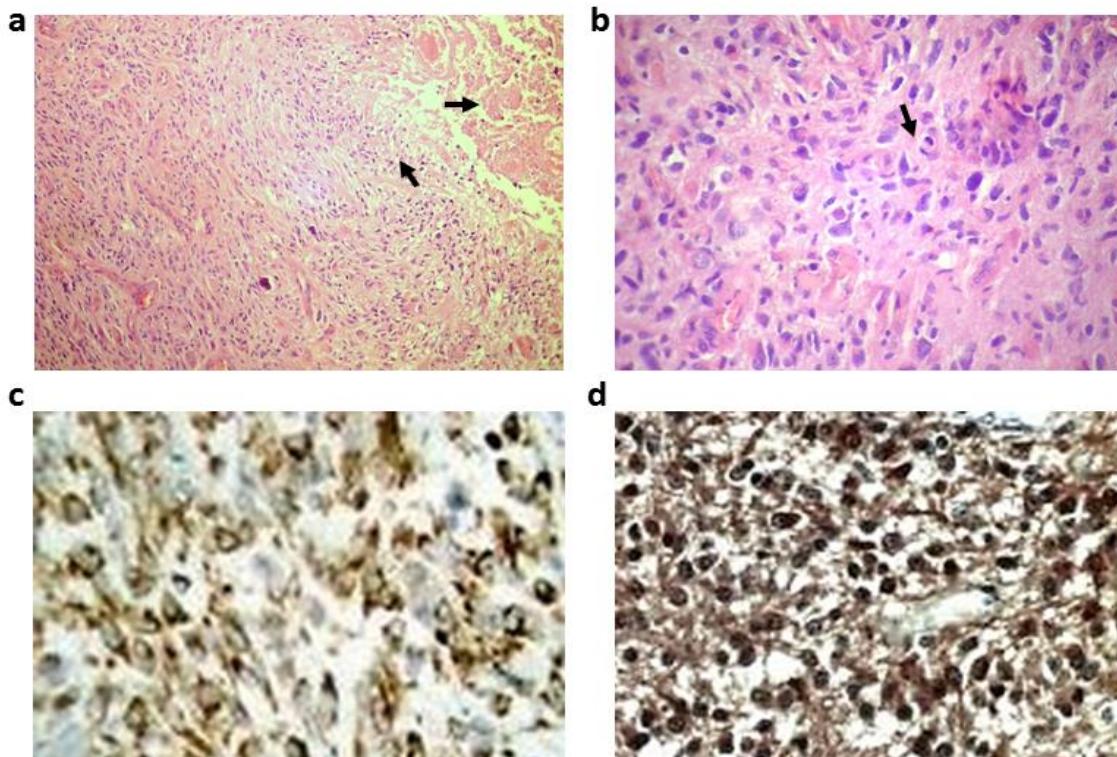
otras terapias locales (1). Representan entre el 2% y el 8 % de los tumores astrocíticos malignos (4-6). Se localizan preferentemente en los lóbulos temporales y parietales, seguido de los lóbulos frontales y occitales (2,7,8). La presentación multicéntrica es sumamente infrecuente en los gliosarcomas (9,10). En cuanto a la distribución por edad y sexo, se presenta mayormente en varones y su incidencia aumenta significativamente entre los 40 y 70 años de edad (1-4,9,11). Sin embargo se han descrito en pacientes jóvenes como el que reportan Encalada y cols, 2013 (4) en un paciente de 18 años de edad e incluso se han reportado casos en pacientes pediátricos (12).

Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo a su localización, ritmo de crecimiento y asociación con edema. Siendo los signos y síntomas más frecuentes: Convulsiones, cefaleas y déficit neurológicos focales; causados por un mecanismo de compresión de estructuras nerviosas, aumento de la presión intracraneana e irritación cortical (1,6,8).

La frecuencia tan baja de esta entidad patológica y la repercusión en la morbilidad de los pacientes que la padecen dada por su naturaleza agresiva, con pobre respuesta a los tratamientos convencionales con cirugía, quimioterapia o radioterapia, su mal pronóstico, relación con metástasis extraneurales y baja sobrevida a los 2 años tras su diagnóstico, han motivado la presentación de este caso.

**Caso clínico**

Presentamos el caso de un paciente masculino de 45 años de edad, quien inició su enfermedad actual tras presentar episodio convulsivo (tónico-clónico) que ameritó hospitalización y tratamiento ambulatorio. Cuatro meses después acudió nuevamente a facultativo por presentar disminución progresiva de la fuerza muscular en hemicuerpo izquierdo de predominio en miembro inferior, acompañado de parestesia en dicha zona y cefalea a nivel frontal y occipital de fuerte intensidad, de carácter opresivo que no aliviaba con AINES comunes, acompañado de dificultad para la atención, ansiedad y depresión. Al examen neurológico no se evidenció ninguna otra alteración de importancia. Se le realizó resonancia magnética donde se evidenció imagen parasagital derecha, heterogénea,



**Figura 1.** **a** y **b** representan sección histológica del componente glial del gliosarcoma coloreada con H-E. **1a.** Se observa pleomorfismo celular, focos de necrosis (flecha), disposición de las células tumorales en empalizada (punta de flecha) y proliferación vascular (10x). **1b.** Se muestra mitosis atípica (flecha) (40x). **c** y **d** muestran la tinción por inmunohistoquímica (40x). **1c.** Muestra área de tumor con positividad para Proteína Ácido Glial Fibrilar (PAGF). **1d.** Evidence marcaje positivo para vimentina en el componente sarcomatoso.

hiperintensa en T1 y T2 y a la administración de contraste se observaron áreas hipointensas en su interior que sugerían focos de necrosis con moderado edema perilesional y escaso efecto de masa en región parieto-occipital derecha; por lo que se planteó el diagnóstico de LOE; motivo por el cual, se intervino quirúrgicamente un mes más tarde, resecándose el 80% de la tumoración de 4x3cm, la cual presentaba un aspecto heterogéneo, pardo claro con áreas blanquecinas y de consistencia blanda. Posteriormente ameritó tratamiento coadyuvante con radioterapia y quimioterapia.

Tras la exéresis del 80% de la lesión, el material obtenido fue sometido a estudio histológico. En la tinción con hematoxilina-eosina (figuras 1a y 1b) se evidenció una neoplasia maligna de origen glial constituida por una proliferación de células con moderada cantidad de citoplasma, núcleos pleomórficos algunos hipercromáticos y otros con cromatina en grumos difusos. Se observó moderado pleomorfismo celular siendo algunas células de aspecto gigante multinucleadas, con abundante

citoplasma eosinófilo, presencia de mitosis atípicas alternando con grandes focos necróticos. Se evidenció la característica disposición de las células tumorales alrededor de focos de necrosis en empalizada, marcada proliferación vascular con hiperplasia endotelial y áreas de hemorragia reciente y antigua. A través de este estudio se llegó al diagnóstico de glioblastoma multiforme. Posteriormente se realizó el análisis inmunohistoquímico el cual mostró tinción positiva para Proteína Ácido Fibrilar Glial (PAGF) en las áreas de diferenciación glial, mientras que, el componente sarcomatoso mostró fuerte marcaje para vimentina la cual se dispone en una densa red (figuras 1c y 1d). Gracias a esta valiosa técnica se hace el diagnóstico definitivo de GS.

## Discusión

Dentro de los aspectos que definen al GS, se reconoce un bimorfismo de elementos gliales y mesenquimáticos, en donde las áreas gliales suelen corresponder habitualmente a un glioblastoma y

presentar en muy raras ocasiones, zonas de diferenciación escamosa o glandular con patrones trabecular, adenoide e incluso estructuras papilares (2). En cuanto al componente mesenquimal, este es fenotípicamente el de un fibrosarcoma aunque se han descrito casos con diferenciación a cartílago, hueso, músculo esquelético, endotelio, epitelio indiferenciado (histiocitoma fibroso maligno) o mezcla de alguno de los componentes descritos (2,6,13-15).

El pronóstico es reservado al igual que en el GBM, reportándose una incidencia mayor de metástasis extraxiales en los GS, en las cuales solo se encuentra el componente sarcomatoso (3); la incidencia de metástasis extraneurales ha sido reportada en algunos estudios hasta en el 15% de los casos, siendo el hígado y los pulmones los principalmente involucrados (6,9), también se ha reportado metástasis a hueso y nódulos linfáticos (5).

Debido a su carácter infiltrante recidivan hasta en un 90% (4). La supervivencia media tras el diagnóstico es de sólo 2.5 meses como reportan Encalada y cols, 2013 (4) hasta 12-15 meses y menos del 10% de los pacientes permanece con vida al cabo de los 2 años (5, 7, 16-18), reportándose un promedio mayor de sobrevida en pacientes que han recibido cirugía y radioterapia comparado con aquellos que solo fueron sometidos a cirugía (5).

Los factores pronósticos y predictivos permiten tener un mejor enfoque para llevar a cabo un manejo óptimo del paciente y a su vez adecuar el tratamiento para cada caso. Clínicamente se cuenta con la escala de Karnofsky y el minimental test de Folstein, los cuales actualmente tienen mayor influencia en el pronóstico del paciente (19,20). Desde el punto de vista radiológico la localización anatómica, el volumen del tumor, la presencia de necrosis y la existencia de captación de contraste han sido de utilidad en algunos tumores. Por otro lado, la clasificación histológica es esencial para enfocar la terapéutica del paciente y a su vez poder determinar el pronóstico. Sin embargo, debido a la variabilidad clínica, histopatológica, biomolecular y genética de los gliomas, no se cuenta con factores pronósticos y predictivos suficientemente sensibles y específicos (21).

Aunque la histogénesis del componente mesenquimal es controversial, es conveniente aclarar, que cuando se observa un tumor de composición mixta pueden existir tres mecanismos para explicar su histogénesis: 1) Que ambos componentes se originen independientemente coincidiendo en el espacio (colisión), 2) Que un elemento tumoral sea inducido por otro (compuesto) y 3) ambos componentes tengan

un origen común en una célula indiferenciada pluripotencial (5). La teoría canónicamente propuesta por Feigin y Gross, 1958 (22), es la compuesta, esto sería una inducción de la neoplasia mesenquimal a punto de partida del GBM luego del estímulo angiogénico paracrino continuado a través de un fenómeno de hiperplasia microvascular, a partir de los componentes del entorno vascular (células endoteliales, pericitos, células musculares lisas o histiocitos) (5).

Estudios realizados con el fin de obtener mayor conocimiento sobre el perfil molecular de este tipo de neoplasia, describen distintas mutaciones genéticas que establecen firmemente al gliosarcoma como un tumor monoclonal con diferenciación mesenquimal aberrante.

Siendo el GS un subtipo de GBM, ambas neoplasias exhiben alteraciones moleculares comunes, tales como: 1) Mutaciones idénticas del gen p53 (supresor tumoral que desempeña un papel importante en apoptosis y control del ciclo celular) en ambos componentes del tumor como consecuencia de la delección del brazo corto del cromosoma 17(p1713) (23-26). 2) Reis y cols, 2000 (27) describen delecciones homólogas del gen p16 (gen que codifica una proteína supresora de tumores, cuyas isoformas actúan como inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4 (Cdk4) y como un estabilizador de la proteína supresora de tumores p53, evitando la progresión a la fase G1 del ciclo celular). 3) Mutaciones de la enzima PTEN (un supresor tumoral) (28). 4) Coamplificación del MDM2 (oncogén que codifica una proteína, la cual es un importante regulador negativo del supresor tumoral p53) (26) y CDK4 (quinasa que se une a la ciclina correspondiente desarmando un complejo proteico que impide la progresión hacia la G1 tardía y, por lo tanto, el paso a la fase S del ciclo celular). 5) En modelos *in vitro* de células madres cancerosas en GS, exhibieron la expresión de marcadores celulares como SOX2 (factor de transcripción que promueve la diferenciación celular) similarmente a lo observado en el GBM (24,30).

Por otra parte el GS posee características moleculares propias que permiten distinguirlo del GBM. Entre las cuales se describen: 1) Ausencia completa de amplificación o sobreexpresión del gen EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) en los gliosarcomas, la cual si es reportada para los GBM (29). 2) Ganancia en los cromosomas 7, 9q, 20q, X y pérdidas en 9p, 10 y 13q. Observados tanto en el componente glial y sarcomatoso. (24, 31). 3) Forshaw y cols, 2013 (25) mostraron cambios específicos para el GS que incluyen amplificación del 8q24.21 donde se

ubica el protooncogen MYC. Las mutaciones anteriormente nombradas, se expresan en defectos de la transcripción y producción de proteínas, conllevando a proliferación descontrolada, migración y pérdida de la apoptosis, contribuyendo a su naturaleza agresiva.

Clínicamente, la cefalea se presenta como parte de los síntomas iniciales en el 30% de los pacientes, pero en el transcurso de la enfermedad este síntoma aqueja hasta un 70% de los casos, la cual, es de reciente aparición, tiene inicio focal y rápidamente se generaliza. Las convulsiones se pueden presentar hasta en un 33% de los pacientes en la presentación clínica inicial, ocurriendo hasta en un 70% en el transcurso de la enfermedad. Como manifestaciones difusas se describen cambios de la conciencia como alteración de la concentración y la personalidad, aunque de manera leve. Se describe que las lesiones que afectan al lóbulo parietal pueden originar déficit motor o sensitivo. La paresia puede ser facioobraquial, crural o combinada (1). Las características anteriormente mencionadas concuerdan con las encontradas en el caso clínico presentado. A pesar de que la lesión comprometía al lóbulo occipital derecho no se observaron manifestaciones propias del daño de esta zona (crisis parciales simples visuales o hemianopsia homónima contralateral).

En cuanto al diagnóstico imagenológico los gliomas malignos captan el contraste en la periferia con un centro hipointenso, la especificidad de las IRM es de 85% a 100% (1,7). Con la IRM en el caso del gliosarcoma la lesión puede aparecer bien circunscrita con edema focal, así como una extensión en la base de las meninges pudiendo protruir hacia las mismas

confundiéndose con un meningioma, dada su tendencia a ser superficiales y adyacentes a las meninges (5,7, 32). Respecto a este último punto Han y cols, 2010 (8) en su reporte de una serie de casos apoyan los hallazgos previos realizados por Salvati y cols, 2005 (33) quienes concluyen que existen dos tipos de GS: un tipo que macroscópicamente se asemeja a un meningioma y otro que tiene el mismo aspecto del GBM. Concluyendo que el primer tipo permite realizar una mayor extensión de resección mejorando el pronóstico.

Ante los hallazgos clínicos, imagenológicos y quirúrgicos, previamente descritos se plantea el diagnóstico de glioma parietooccipital derecho, no obstante esto no permite hacer el diagnóstico definitivo, y se requiere de corroboración diagnóstica. El tumor exhibe variaciones en el aspecto macroscópico en cada región, siendo características propias cada una de ellas. Algunas áreas son duras y blanquecinas, mientras que otras son blancas y amarillentas (debido a la necrosis tisular), y otras presentan degeneración quística y hemorragia. El tumor puede aparecer bien delimitado del tejido cerebral adyacente, aunque siempre existe infiltración más allá de su borde externo (16).

Se puede concluir que a pesar que en el caso antes expuesto, la localización de la lesión difiera de la comúnmente descrita, este constituye un ejemplo representativo de las características clínicas, imagenológicas e histológicas típicas de un gliosarcoma.

## Referencias

1. Toro G Jaime, Yepez M, Palacios E. Neurología. 2da edición. Editorial Manual Moderno. Colombia 2010; p 494-507.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007; 114: 97-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Winn Richard. Youmans Neurological Surgery. 5th edition. Saunders editions 2005; p 969- 978.
4. Encalada V, Espinoza P, Diaz F. Gliosarcoma. Reporte de un caso. Rev Med HJCA 2013; 5: 89-93. [\[Google Scholar\]](#)
5. Perry JR, Ang LC, Bilbao JM, Muller PJ. Clinicopathologic features of primary and postirradiation cerebral gliosarcoma. Cancer 1995; 75: 2910-18. [\[PubMed\]](#)
6. Galanis E, Buckner JC, Dinapoli RP, Scheithauer BW, Jenkins RB, Wang CH, O'Fallon JR, Farr G Jr. Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group results. J Neurosurg 1998; 89: 425-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Sade B, Prayson RA, Lee JH. Gliosarcoma with infratemporal fossa extension. Case report. J. Neurosurg 2006; 105: 904-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Han SJ, Yang I, Ahn BJ, Otero JJ, Tihan T, McDermott MW, Berger MS, Prados MD, Parsa AT. Clinical characteristics and outcomes for a modern series of primary gliosarcoma patients. Cancer. 2010; 116: 1358-66. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Fijón J, Figueroa L, Schulz J, Del Giudice G, Alberione F, Cascarino J. Gliosarcoma multicéntrico. Reporte de un caso. Rev Argent. Neurocir 2009; 23: 89-92.
10. Hernández-Reyna R, Medellín-Sánchez R, Cerdá-Flores RM, Calderón-Garcidueñas AL. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes mexicanos con glioblastoma multiforme. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010; 48: 121-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Meis JM, Martz KL, Nelson JS. Mixed glioblastoma multiforme and sarcoma. A clinicopathologic study of 26 radiation therapy oncology group cases. Cancer 1991; 67: 2342-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Okami N, Kawamata T, Kubo O, Yamane F, Kawamura H, Hori T. Infantile gliosarcoma:

- A case a review of the literatura. Child's Nervous System 2002; 18: 351-5.
13. Atienza L, Cuevas M, Requena A, Guerrero R. Gliosarcoma con diferenciación adenoide y fibras de Rosenthal. Presentación de un caso. Rev Esp Patol 2006; 39: 193-6. [\[Google Scholar\]](#)
  14. Cincu R, Martín J.F, Capabio J.L, Eiras J. Gliosarcoma: An uncommon brain tumor. Pak J Neurol Sci 2009; 4: 20-2. [\[Google Scholar\]](#)
  15. Miller CR, Perry A. Glioblastoma. Arch Pathol Lab Med. 2006; 131: 397-406. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  16. Cotran R, Kumar V, Collins T. Robbins Patología Estructural y Funcional. Sexta edición. McGraw-Hill. México 2000; 1392-4.
  17. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, MacKinnon JA, Hamilton M, Cairncross JG, Forsyth P. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. Ann Neurol. 1999; 46: 183-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  18. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. Cancer 2005, 92:241-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975, 12:189-98. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  20. Salminen E, Nuutinen JM, Huhtala S. Multivariate analysis of prognostic factors in 106 patients with malignant glioma. Eur J Cancer 1996, 32A: 1918-23 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  21. Ramirez C, Bowman C, Maurage CA, Dubois F, Blond S, Porchet N, Escande F. Loss of 1p, 19q and 10q heterozygosity prospectively predicts prognosis of oligodendroglial tumors—towards individualized tumor treatment?. Neuro Oncol. 2010, 12: 490-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  22. Feigin IH, Gross SW. Sarcoma arising in glioblastoma of the brain. Am J Pathol 1955; 31: 633-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  23. Biernat W, Aguzzi A, Sure U, Grant JW, Kleihues P, Hegi ME. Identical mutations of p53 tumor suppressor gene in gliomatous and sarcomatous components of gliosarcomas suggest a common origin from glial cells. J Neuropathol Exp Neurol 1995; 54: 651-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  24. Karsy M, Gelbman M, Shah P, Balumbu O, Moy F, Arslan E. Established and emerging variants of glioblastoma multiforme: review of morphological and molecular features. Folia Neuropathol 2012; 50: 301-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  25. Forshew T, Lewis P, Waldman A, Peterson D, Glaser M, Brock C, Sheer D, Mulholland PJ. Three different brain tumours evolving from a common origin. Oncogenesis 2013; 2: e41-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  26. Korkolopoulou P, Christodoulou P, Kouzelis K, Hadjyannakis M, Priftis A, Stamoulis G, Seretis A, Thomas-Tsagli E. MDM2 and p53 expression in gliomas: a multivariate survival analysis including proliferation markers and epidermal growth factor receptor. Br J cancer 1997; 75: 1269-78. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  27. Reis RM, Könü-Leblebicioğlu D, Lopes JM, Kleihues P, Ohgaki H. Genetic Profile of Gliosarcomas. Am J Pathol 2000, 156: 425-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  28. Duerk EM, Rollbrocker B, Hayashi Y, Peters N, Meyer-Puttlitz B, Louis DN, Schramm J, Wiestler OD, Parsons R, Eng C, von Deimling A. PTEN mutations in gliomas and glioneuronal tumors. Oncogene. 1998; 16: 2259-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  29. Ekstrand AJ, Sugawa N, James CD, Collins VP. Amplified and rearranged epidermal growth factor receptor genes in human glioblastomas reveal deletions of sequences encoding portions of the N- and/or C-terminal tails. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 4309-13 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  30. Berezovsky AD, Poisson LM, Cherba D, Webb CP, Transou AD, Lemke NW, Hong X, Hasselbach LA, Irtenkauf SM, Mikkelsen T, deCarvalho AC. Sox2 promotes malignancy in glioblastoma by regulating plasticity and astrocytic differentiation. Neoplasia. 2014; 16: 193-206 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  31. Ozolek JA, Finkelstein SD, Couce ME. Gliosarcoma with epithelial differentiation: immunohistochemical and molecular characterization. A case report and review of the literature. Mod Pathol 2004; 17: 739-45. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  32. Chourmouzi D, Potsi S, Mountzouoglou A, Papadopoulou E, Drevelegas K, Zaraboukas T, Drevelegas A. Dural lesions mimicking meningiomas: A pictorial essay. World J Radiol 2012; 4: 75-82 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  33. Salvati M, Caroli E, Raco A, Giangaspero F, Delfini R, Ferrante L. Gliosarcomas: analysis of 11 cases do 2 subtypes exist? J Neurooncol. 2005; 74: 59-63. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Vega E, Zambrano LS, Milano M, Petrosino P, Arenas de Sotolongo A. Gliosarcoma: un tumor cerebral poco común. **An Biomed** 2014; 3: 165-70.

## Embarazo ectópico tubárico roto posterior a esterilización quirúrgica (Ruptured tubal ectopic pregnancy after surgical sterilization)

Ismael Suárez-Torres<sup>1</sup>, María Labarca-Acosta<sup>1</sup>, Duly Torres-Cepeda<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasamil<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia. Maternidad “Dr. Nerio Beloso”. Hospital Central “Dr. Urquizaona”. Maracaibo. Venezuela.

Recibido: 13 de Febrero de 2014.

Aceptado: 24 de Mayo de 2014.

Publicación online: 17 de Junio de 2014

### [CASO CLÍNICO]

#### Resumen (español)

La esterilización tubárica quirúrgica es un método comúnmente utilizado de anticoncepción. Aunque el embarazo después de la esterilización es poco común, este puede ocurrir y cuando esto ocurre existe un riesgo substancial de convertirse en un embarazo ectópico. Se presenta el caso un embarazo ectópico posterior a la esterilización quirúrgica tubárica en una paciente de 38 años, V gesta, III paras, I cesárea, con antecedentes de uso de dispositivos intrauterinos por varios años antes de la salpingectomía realizada 12 meses antes durante la cesárea, quien consultó por presentar marcada palidez cutáneo-mucosa, retraso menstrual y dolor abdominal de fuerte intensidad. Durante la laparotomía ambas trompas estaban separadas en dos porciones. La porción terminal de la trompa derecha se observó la presencia de una tumoración compatible con un embarazo ectópico tubárico roto.

#### Palabras clave (español)

Embarazo ectópico; esterilización quirúrgica; trompa de Falopio.

#### Abstract (english)

Surgical tubal sterilization is a commonly used method of contraception. Although pregnancy after sterilization is uncommon, when it occurs, there is a substantial risk that it will be an ectopic pregnancy. We report a case of ruptured tubal ectopic pregnancy following surgical tubal sterilization in a 38 years-old patient, gravida V, para III, cesarean I, with history of intrauterine device use for many years before salpingectomy performed 12 months before during cesarean section, who consulted for presenting menstrual delay and severe abdominal pain. During laparotomy both tubes were separated in two portions. There was observed in terminal portion of right tube the presence of a tumor compatible with ruptured tubal ectopic pregnancy.

#### Keywords (english)

Ectopic pregnancy; surgical sterilization; Fallopian tube.

#### Introducción

El embarazo ectópico (EE) roto es la emergencia más importante en el primer trimestre que puede conllevar a mortalidad materna (1). Esta complicación del embarazo temprano se produce cuando el óvulo fertilizado se implanta en cualquier parte diferente al endometrio en el útero. Varios factores de riesgo han sido identificados de los cuales

los más comunes son: la enfermedad inflamatoria pélvica, antecedentes de EE, cirugía tubárica previa y uso de dispositivos intrauterinos (2).

La esterilización quirúrgica es un método cada vez más comúnmente utilizado para la anticoncepción. Además, la salpingectomía es considerada una forma permanente debido a su baja tasa de fallo (3). Sin embargo, cuando se produce la concepción es posible

✉ Correspondence Author: Dr. Eduardo Reyna-Villasamil, Hospital Central “Dr. Urquizaona” Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. VENEZUELA. Teléfono: 584162605233. Correo electrónico [sippenbauch@gmail.com](mailto:sippenbauch@gmail.com)

que el sitio de implantación sea la trompa de Falopio, produciendo un EE (4). Se presenta el caso de una paciente con embarazo ectópico tubárico roto y antecedentes de esterilización quirúrgica mediante salpingectomía bilateral.

### Caso clínico

Se trata de paciente de 38 años, V gesta III paras I cesáreas, quien consulta por presentar retraso menstrual de 8 semanas y dolor abdominal de fuerte intensidad. La paciente tenía antecedentes de uso de dispositivos intrauterinos por varios años antes de la salpingectomía, la cual fue realizada 12 meses antes durante la cesárea.

La presión arterial era de 130/70 mm de Hg y la frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto. El examen físico de ingreso demostró dolor en el abdomen inferior difuso con ruidos hidroáereos presentes y normales y sin palpación de visceromegalias. El examen ginecológico reportó el útero en anteverosflexión, móvil y doloroso a la movilización con ambos anexos dolorosos a la palpación y ligero abombamiento del fondo de saco de Douglas. No se observó sangrado genital. La culdocentesis fue positiva. Los hallazgos del tacto rectal estaban dentro de límites normales. Los valores de gonadotropina coriónica y hemoglobina fueron de 3530 mUI/L y 7,9 g/dL.

El ultrasonido abdominal evidenció útero con un endometrio de grosor normal (7 milímetros) y una masa compleja en el anexo uterino derecho de aproximadamente 5 centímetros de diámetro. No se observaron estructuras gestacionales dentro del útero. También se observó la presencia de líquido en el fondo

de saco de Douglas, por lo que se realizó el diagnóstico de abdomen agudo quirúrgico y se decidió realizar la laparotomía.

Durante la laparotomía (no se pudo realizar la laparoscopía por no contar con el equipo en el momento de la cirugía) se observó la presencia de coágulos oscuros y sangre libre en cavidad (aproximadamente 600 mililitros). Al revisar el útero y los anexos no se observaron alteraciones en la morfología anormales de las estructuras. Ambas trompas estaban separadas en dos porciones. La porción terminal de la trompa derecha se observó la presencia de una tumoración de 3 centímetros de diámetro compatible con un EE tubárico roto (figura 1), procediéndose a la realización de la salpingectomía distal derecha y electrocoagulación de los extremos proximales de las dos trompas. No se encontraron evidencias de recanalización al usar azul de metileno. El resto de los órganos abdominales estaban normales. Se realizó lavado y evacuación de todos los coágulos de la cavidad abdominal. La paciente no presentó ningún tipo de complicaciones durante el postoperatorio inmediato y fue dada de alta al tercer día. La concentración de hemoglobina al egreso fue de 8,1 g/dL.

El examen patológico de la tumoración demostró presencia de células de sinciciotrofoblasto con densa invasión y presencia de vellosidades, hemorragia y edema con vasos sanguíneos congestivos.

### Discusión

Diferentes reportes han demostrado que después de la esterilización tubárica, existe una mayor

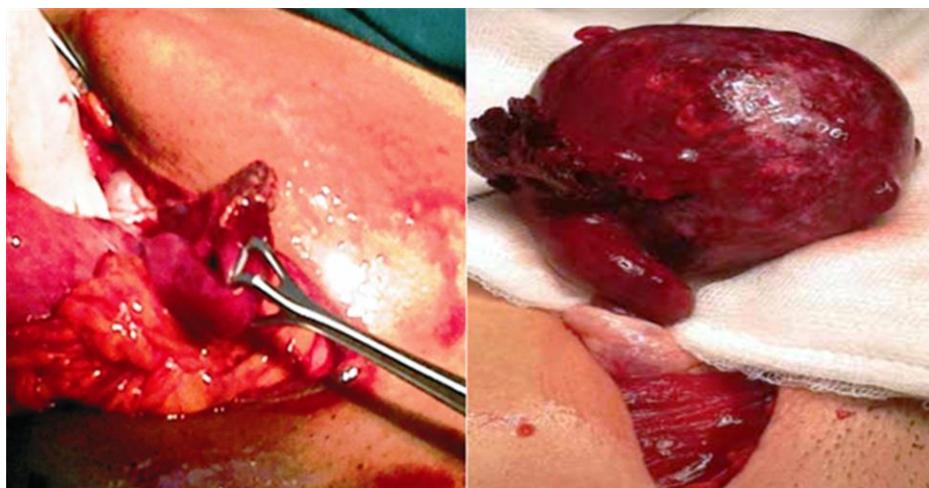


Figura 1. Embarazo ectópico roto en porción distal de la trompa derecha

incidencia de patologías pélvicas y, especialmente, de anomalías menstruales (5). Morse y col. (6) realizaron un seguimiento de pacientes por más de 10 años después de la esterilización tubárica y reportaron una tasa acumulada de 24% de patologías. La mayoría (54%) sufrió de menometrorragia, mientras que otras patologías incluyeron: enfermedad inflamatoria pélvica, miomas uterinos, endometriosis, adenomiosis y carcinoma endometrial (7). Aproximadamente un tercio de estas complicaciones se diagnosticaron en el primer año después de la esterilización tubárica. Una de las complicaciones más raras de estos procedimientos es el EE.

La esterilización tubárica tiene tasas de embarazo que varían de 0,2 a 0,5% y al menos un tercio de los embarazos que ocurren son ectópicos tubáricos (8). Westhoff y col. (9) encontraron que la tasa acumulada después de 10 años fue de 1,3%, un valor que es de dos a tres veces más alto que lo reportado por otros autores. La tasa de fallo difiere en forma significativa dependiendo del tipo de cirugía. Las probabilidades acumuladas a 10 años de embarazo son mayores después del uso del clip de esterilización (36,4 fallas por cada 1000 procedimientos), coagulación bipolar (24,8 fallas por cada 1000 procedimientos) y coagulación unipolar y salpingectomía postparto (7,5 fallos por cada 1000 procedimientos (9).

Un estudio de EE en pacientes esterilizadas y no esterilizadas reveló que ambos grupos presentaban manifestaciones clínicas y resultados quirúrgicos similares (10). Sin embargo, las mujeres esterilizadas tenían menor posibilidad de ser sometidas a mediciones seriadas de beta gonadotropina coriónica que las no esterilizadas, mientras que la aparición promedio de los síntomas al momento del ingreso en el primer grupo es más temprano (10,11). El diagnóstico en este caso se basó en las manifestaciones clínicas, valores de gonadotropina coriónica y los hallazgos ecográficos.

Se han descrito tres mecanismos que pueden ser responsables de la mayoría de los fallos de la esterilización tubárica: procedimiento realizado durante la fase lútea del ciclo menstrual, error del cirujano y falla en el uso de la técnica. Los procedimientos de esterilización quirúrgica deben realizarse durante la fase folicular del ciclo para minimizar las posibilidades de un embarazo (4). Los errores del cirujano pueden incluir identificación errónea de la trompa de Falopio con el ligamento redondo o infundíbulo-pélvico, recanalización espontánea (en especial cuando el corte del tejido tubárico es mínimo), desarrollo de fistulas en el sitio

de cauterización u oclusión de la trompa, mal uso del instrumental o mala técnica quirúrgica.

El verdadero mecanismo del fallo de la esterilización quirúrgica puede ser la recanalización de la trompa de Falopio o la formación de fistulas (2). Se ha propuesto que el EE tubárico ocurre con mayor frecuencia en aquellos procedimientos que reducen el diámetro de la trompa y permiten la recanalización de esta (12). Además, los espermatozoides pueden atravesar ese espacio, pero la posterior migración del óvulo fertilizado de mayor tamaño es bloqueada. En el proceso existe una reconstrucción anormal de la luz de la trompa con formación de zonas y espacios ciegos. También el movimiento de líquidos en los remanentes de los segmentos de la trompa puede afectar la implantación (13). Por eso la implantación del óvulo fertilizado ocurre en forma clásica en la porción distal (14).

El desarrollo de fistulas tubo-peritoneales después de la esterilización quirúrgica también ha sido asociada con la presencia de endometriosis. La endometriosis focal podría ser considerada como un probable punto de implantación (15). Cuando esto ocurre, el EE generalmente se observa en la porción proximal de la trompa, a diferencia de lo observado en el presente caso en el cual el EE se observó en la porción distal.

El tratamiento quirúrgico consiste en la realización de laparotomía o laparoscopia, dependiendo de la edad gestacional y de las condiciones clínicas de la paciente. Aunque existen reportes del manejo de casos por vía laparoscópica (8), en especial en aquellas pacientes que se encuentran hemodinámicamente estables, en esta paciente no se pudo realizar debido a razones técnicas (laparoscopio dañado). Existe poca información en la literatura sobre cuál es el tratamiento más apropiado para las pacientes cunado falla la esterilización quirúrgica (3). Sin embargo, se ha sugerido que se debe realizar la salpingectomía bilateral cuando se diagnostica un EE tubárico después de la salpingectomía (13). En el presente caso se realizó la salpingectomía total de la trompa derecha debida a las modificaciones observadas durante la cirugía. También se procedió a la cauterización de los extremos de la trompa izquierda para disminuir aún más la posibilidad de EE ipsilateral.

Las mujeres sometidas a esterilización quirúrgica deben ser informadas de forma adecuada sobre la posibilidad de falla de este procedimiento para la anticoncepción. Cuando la esterilización se realiza en el puerperio se debe ser extremadamente cuidadoso y meticuloso con la técnica para evitar

cualquier fallo o equivocación. El embarazo ectópico raramente es considerado en el diagnóstico diferencial del dolor pélvico agudo en pacientes con antecedentes de salpingectomía. Es importante que los pacientes y médicos tratantes involucrados en la atención de

mujeres en edad reproductiva tengan en cuenta esta complicación, ya que el antecedente de esterilización quirúrgica no excluye la posibilidad de un EE tubárico que puede ocurrir aún varios años después del procedimiento.

## Referencias

1. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization. U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group. *N Engl J Med.* 1997;336:762-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
2. Iavazzo C, Salakos N, Vitoratos N, Bakalianou K, Deligeoroglou E, Dalainas H, Kondi-Pafiti A, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine devices and extrauterine pregnancy. A literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008; 35: 103-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
3. Awonuga AO, Imudia AN, Shavell VI, Berman J, Diamond MP, Puscheck EE. Failed female sterilization: a review of pathogenesis and subsequent contraceptive options. *J Reprod Med.* 2009; 54: 541-7. [\[PubMed\]](#)
4. Berker B, Kabukcu C, Dokmeci F. Tubal pregnancy after pomeroy sterilization. *Arch Gynecol Obstet.* 2002; 266: 56-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
5. Peterson HB, Jeng G, Folger SG, Hillis SA, Marchbanks PA, Wilcox LS; U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group. The risk of menstrual abnormalities after tubal sterilization. U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1681-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
6. Morse AN, Schroeder CB, Magrina JF, Webb MJ, Wollan PC, Yawn BP. The risk of hydrosalpinx formation and adnexitomy following tubal ligation and subsequent hysterectomy: a historical cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 1273-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
7. LaCombe J, Ginsburg F. Adnexal torsion in a patient with hydrosalpinx who underwent tubal occlusion before in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003; 79: 437-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
8. Ryder RM, Vaughan MC. Laparoscopic tubal sterilization. Methods, effectiveness, and sequelae. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1999; 26: 83-97. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
9. Westhoff C, Davis A. Tubal sterilization: focus on the U.S. experience. *Fertil Steril.* 2000; 73: 913-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
10. Hendrix NW, Chauhan SP, Maier RC. Ectopic pregnancy in sterilized and nonsterilized women. A comparison. *J Reprod Med.* 1998; 43: 515-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
11. Guevara B, Kizer S, González M. Diagnóstico y tratamiento del embarazo ectópico tubárico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1987; 47: 164-7. [\[Google scholar\]](#)
12. Kumbak B, Ozkan ZS, Simsek M. Heterotopic pregnancy following bilateral tubal ligation: case report. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011;16:319-21. [\[PubMed\]](#)
13. Ercan CM, Coksuer H, Alanbay I, Karasahin KE, Baser I. Intrauterine pregnancy after laparoscopic tubal sterilization with bipolar electrocoagulation: a case report. *J Reprod Med.* 2011; 56: 366-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
14. Huguet P. Ectopic pregnancy after hysteroscopic tubal occlusion confirmed by hysterosalpingogram: a case report. *J Reprod Med.* 2013; 58: 337-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
15. Cheewadhanarak S. Effect of tubal ligation on pelvic endometriosis externa in multiparous women with chronic pelvic pain. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87: 735-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)

**Como citar éste artículo:** Suárez-Torres I, Labarca-Acosta M, Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil E. Embarazo ectópico tubárico roto posterior a esterilización quirúrgica. *An Biomed* 2014; 3: 171-4.

# AVANCES EN BIOMEDICINA

## Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

### 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: [avaniomed.idic@gmail.com](mailto:avaniomed.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 (Revisões, estado actual del problema, Artículos originales, Casos clínicos, Cartas al editor, Comunicaciones rápidas o novedades) 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.
- **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 5 figuras y/o fotos y 2 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), Manuscripto, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 5.000. Máximo 5 figuras y/o fotos y 2 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 2 figuras y/o fotos y 1 tabla. 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 (150 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (150 palabras máx.) y 5 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 3 figuras y/o fotos y 1 tablas.

- **Cartas 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 confirmado 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: [avaniomed.idic@ula.ve](mailto:avaniomed.idic@ula.ve) ó [avaniomed.idic@gmail.com](mailto:avaniomed.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 esta 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 determinaran 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 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.

# AVANCES EN BIOMEDICINA

## Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

### 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](mailto: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 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 or pictures: Up to 5. Table: 3.
- **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, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Maximum of 5 figures and pictures and 2 tables.
- **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 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. Maximum of 2 figures and pictures and 1 table. 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 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 3 figures or pictures and one table.

- **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. 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.

#### 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](mailto:avanbiomed.idic@ula.ve) or [avanbiomed.idic@gmail.com](mailto: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.

## Ética de las publicaciones & Declaración de mala praxis

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 existe.

**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 pre-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.