

FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires



Editorial
Revisión
Imágenes en
Medicina
Caso Clínico
Historia de
la Medicina

En este número

Evaluación del daño estructural de manos
mediante resonancia magnética en
pacientes con artritis reumatoidea
temprana sin erosiones radiográficas

FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

	EDITORIAL	6
	TRABAJO ORIGINAL	8
Evaluación del daño estructural de manos mediante resonancia magnética en pacientes con artritis reumatoidea temprana sin erosiones radiográficas <i>Leandro Aliaga, Federico Zazzetti, Damián Duartes Noé, Juan Carlos Spina (h), Hugo Laborde, Juan Carlos Barreira</i>		
	REVISIÓN	
Lipomatosis simétrica múltiple <i>Pablo Young, Melisa Senderovsky, Christian Antelo, María L. O'Farrell, Bárbara C. Finn, Julio E. Bruetman</i>		14
Evaluación de pacientes con hipercikemia persistente <i>Juan José Quintana, Ricardo Claudio Reisin, Ana Pardal</i>		22
	IMÁGENES EN MEDICINA	
Vólvulo de ciego <i>Juan Carlos Spina, Juan Carlos Spina (h), Constanza Montenegro, Juan Marcos Chomont</i>		29
	CASO CLÍNICO	
Calcifilaxis en un paciente con lupus eritematoso sistémico y función renal normal <i>Leandro Aliaga, Juan Carlos Barreira, Santiago De Salas, José Casas</i>		31
Artritis gotosa en un paciente en hemodiálisis <i>Hernán Trimarchi, Pablo Young, Mariano Forrester, Fernando Lombi, Vicente Campolo-Girard, Bárbara C. Finn, Vanesa Pomeranz, Emilio Freixas</i>		35
	HISTORIA DE LA MEDICINA	
Alfredo Lanari, su historia y la metodología de la investigación <i>Pablo Young, Bárbara C. Finn, Julio E. Bruetman, Diego R. Young</i>		38
	CURSOS Y CONGRESOS	48
	REGLAMENTO DE PRESENTACIÓN	51

Staff Editorial

— Dirección Científica —

Álvarez, José A. (*Hemodinamia*)
Barreira, Juan Carlos (*Reumatología*)
Bernaciak, Jorge (*Clínica Médica*)

— Editores Asociados —

Avaca, Horacio (*Cardiología*)
Bogetti, Diego (*Cirugía general*)
Bottaro, Federico (*Clínica médica*)
Castagneto, Gustavo (*Cirugía general*)
Ceresetto, José (*Hematología*)
Colombato, Luis (*Gastroenterología*)
Del Sel, Hernán (*Ortopedia y traumatología*)
Duartes Noé, Damián (*Reumatología*)
Emery, Nicolás (*Clínica médica*)
Fernández, Nora (*Hepatología*)
Ferne, Lucila (*Pediatría*)
Fleire, Gonzalo (*Clínica médica*)
Forrester, Mariano (*Nefrología*)
Greco, Fernanda (*Pediatría*)
Kudrle, Cynthia (*Cardiología*)
Laborde, Hugo (*Reumatología*)
Leiva, Gustavo (*Cardiología*)
Migliaro, Guillermo (*Cardiología*)
Pellegrini, Debora (*Clínica médica*)
Pirchi, Daniel (*Cirugía general*)
Quadrelli, Silvia (*Neumonología*)
Sardi, Juan (*Ginecología*)
Spina, Juan Carlos Jr. (*Diagnóstico por imágenes*)
Trimarchi, Hernán (*Nefrología*)
Ubalini, Jorge (*Terapia intensiva*)
Verdaguer, María (*Psiquiatría*)
Young, Pablo (*Clínica médica*)

— Staff Editorial —

Amido, Gustavo (*Psiquiatría*)
Bernabó, Oscar (*Patología mamaria*)
Bruetman, Julio (*Clínica médica*)
Bullorsky, Eduardo (*Hematología*)
Chertcoff, Julio (*Neumonología*)
Chimondeguy, Domingo (*Cirugía Torácica*)
Ebner, Roberto (*Oftalmología*)

Errea, Francisco (*Cirugía plástica*)
Ferraro, Hector (*Clínica médica*)
Efron, Ernesto (*Infectología*)
Fernández Pardal, Manuel (*Neurología*)
Macadam, Jaime (*Medicina física y rehabilitación*)
Malbrán, Alejandro (*Alergia e inmunología*)
Mancini, Blas (*Cirugía cardiovascular*)
Manuale, Osvaldo (*Cardiología*)
Marini, Mario (*Dermatología*)
Maya, Gustavo (*Ginecología*)
Martino, Diana (*Medicina nuclear*)
Misiunas, Alejandro (*Endocrinología, metabolismo y diabetes*)
Nolazco, Alejandro (*Urología*)
Perasso, Osvaldo (*Anestesiología*)
Porto, Eduardo (*Cirugía general*)
Ruggieri, Victor (*Neurología infantil*)
Salomón, Mario (*Coloproctología*)
Santa Cruz, Juan José
(*Medicina, higiene y seguridad en el trabajo*)
Seara, Gustavo (*Otorrinolaringología*)
Sibbald, Andrés (*Pediatría*)
Silva, Carlos (*Oncología*)
Spina, Juan Carlos (*Diagnóstico por imágenes*)
Torino, Rafael (*Neurocirugía*)
Turyk, Susana (*Genética*)
Velásquez, Humberto (*Obstetricia*)
Venditti, Julio (*Histopatología*)

— Consejo de Asesores —

Bozzo, José (*Psiquiatría*)
Emery, Juan (*Clínica médica*)
Humphreys, Juan (*Cardiología*)
Mc Lean, Leonardo (*Patología mamaria*)
Mihura, Martin (*Cirugía*)
Speranza, Juan Carlos (*Urología*)

— Consultora de Bioestadística —

Marina Koury (*metodóloga*)

— Secretaria —

Andrea Barilá

Fronteras en Medicina

es una realización editorial de:

**EDICIONESDELA
GUADALUPE**

edicionesdelaguadalupe@fibertel.com.ar

Dirección Editorial

Iris Uribarri

Departamento de Arte

Magdalena Morán

Eugenia Grané

Departamento Comercial

Jorge Lo Cascio

Ayacucho 702, 6°B - C1026AAH

Buenos Aires, Argentina

Tel/fax: 4372-0799 / 4373-0751

Educación y Conocimiento

Ancora Imparo -todavía estoy aprendiendo-
Miguel Angel

En un artículo en este segundo ejemplar de **FRONTERAS EN MEDICINA** es mencionado un comentario del filósofo Karl Popper, “el todo se va construyendo a partir de los errores”, y nobleza obliga, reconocerlos, aceptarlos y modificarlos. Así agradecemos las sugerencias de los colegas que nos ayudan en sostener el rumbo y los principios que rigen a esta publicación científica del Hospital Británico de Buenos Aires, las mismas nos permiten hacer las modificaciones pertinentes.

Se incluirá el reglamento de publicación para nuestros futuros y entusiastas colaboradores, subsanando así su omisión en el primer número. Serán unificados los formatos de tablas y gráficos facilitando la comprensión y lectura de los mismos.

En estos tiempos extraños de mayores beneficios y mejoría de la salud de acuerdo a distintas mediciones, la humanidad se encuentra ansiosa y expectante con relación a la misma. Crecen las dudas en la población acerca de su salud personal, de los sistemas de salud, nuevos tratamientos, el acceso a los mismos y sobre la profesión médica en general. Los medios de comunicación masiva difunden noticias medicas cuyos efectos confunden y aumentan aun más la preocupación de los pacientes. Nada nuevo, en la antigua Grecia “Pharmakos”, equivalía a remedio y veneno, el médico y la muerte.

Precisamente entre los objetivos primarios de **FRONTERAS EN MEDICINA** se encuentran, fortalecer el pensamiento médico y la práctica médica con la racionalidad y el buen criterio que estos tiempos imponen, publicando las experiencias intrínsecas del Hospital Británico de Buenos Aires, sus investigaciones, logros y decepciones con el mayor y mejor criterio científicos ya señalados por K. Popper y A. Lanari, intentando mejorar y transparentar el conocimiento médico.

Muchos hombres de blanco que fueron y son uno de los tres factores de arte médico, junto con la enfermedad y el paciente, no trascienden y no figuran en letras de molde, pero silenciosamente mantienen la confianza y salud de los pacientes y cumplen con la esencia de la medicina: hacer de un paciente enfermo uno sano.

Pretendemos mejorar en el difícil arte de la comunicación médica, y el saber médico aplicando el principio aristotélico de “la inteligencia consiste no sólo en el conocimiento sino también en la destreza de aplicar los conocimientos en la práctica”.

Intentamos así disminuir las fronteras de la enfermedad y aumentar las de Salud.

Desde el ABC de la medicina hasta el síndrome de Chacharramendi, numerosos jóve-

nes colegas imbuidos en la mejoría y desarrollo de la cultura médica, el crecimiento formativo y ético, trabajan denodadamente y lo hacen con un gran esfuerzo personal. Todo ello con un enfoque racional que significa, estar preparado para admitir “que puedo estar equivocado y que usted puede tener razón, pero que en un esfuerzo común podemos acercarnos a la verdad”, podemos agregar a la verdad que rige hoy. Siempre con la más calma ecuanimidad sugerida por Antoninius Pius en Lorun, Etruria en sus últimos días.

La gran cantidad de casos clínicos, artículos y revisiones, que nos llegan son testigos de lo mencionado, y nos permiten el derecho a la esperanza y al optimismo sobre el futuro de nuestra revista. Creemos firmemente que se puede forjar un mundo mejor a pesar de los obstáculos, reconocemos y aceptamos la responsabilidad para lograrlo y recordarnos cada día que nuestras acciones son las que forjarán el mundo del mañana. Con el Ancora Imparo atribuidas a Miguel Ángel a una edad avanzada, sintetizamos que solo mediante el constante progreso del conocimiento puede liberarse la mente de su esclavitud espiritual, de los prejuicios, ideas y errores evitables.

Agradecemos a todos nuestros colaboradores e invitamos a sumarse a esta iniciativa a todos los colegas del Hospital.

Jorge Bernaciak

Bibliografía

- 1- The greatest benefit to mankind. A medical history of humanity. Roy Porter.
- 2- Carta abierta a residente que egresan. Dr. Goodman Mercer 2005.
- 3- Moral para médicos. Florencio Escardo.
- 4- Revista de medicina interna 2003, volumen 2, número 3.
- 5- Apología de Sócrates. Platon. Eudeba.
- 6- Cómo ejercer la medicina. Profesor Bernardo Manzino 1973.
- 7- La lección de este siglo. Karl Popper.
- 8- The life of William Osler. Harvey Cushing. Oxford 1940.
- 9- Fronteras en Medicina, número 3 2008.
- 10- The open society and its enemies. Karl Popper.

Evaluación del Daño Estructural de Manos Mediante Resonancia Magnética en Pacientes con Artritis Reumatoidea Temprana sin Erosiones Radiográficas

Leandro Aliaga ¹, Federico Zazzetti ¹, Damián Duartes Noé ¹, Juan Carlos Spina (h)², Hugo Laborde ¹, Juan Carlos Barreira ¹

¹ Servicio de Reumatología, Hospital Británico de Buenos Aires

² Servicio de Diagnóstico por imágenes, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Leandro Aliaga

Perdriel 74, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309-6400 (int 6839/6896) Fax: 011-4309-3393

aliagal32@gmail.com

Resumen

La artritis reumatoidea es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por inflamación articular con períodos de exacerbación y remisión, destrucción articular progresiva y discapacidad funcional. Distintos factores afectan el pronóstico de la enfermedad, siendo el diagnóstico temprano probablemente el más importante. La presencia de erosiones radiológicas implica mayor agresividad y por lo tanto una conducta terapéutica más intensiva. La resonancia magnética permite detectar sinovitis, edema óseo y erosiones antes de evidenciarse mediante radiología convencional. En este estudio descriptivo observacional ninguno de los pacientes con artritis reumatoidea analizados mostró erosiones radiográficas comparado con el 62,5% observado en la resonancia magnética, lo cual apoya la evidencia actual de que el daño articular ocurre tempranamente en el curso de la enfermedad indicando mal pronóstico.

Abstract

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease characterized by exacerbation and remission of inflammation, progressive joint destruction and significant disability. Prognosis of rheumatoid arthritis depends of several factors, early diagnosis probably being the most important. Presence of radiological erosions implies more aggressive disease and therefore requires more intensive treatment. Magnetic resonance imaging detects synovitis, bone oedema and erosions earlier than conventional radiology. In this descriptive observational study, patients with rheumatoid arthritis showed no erosions on conventional radiology compared with 62.5% observed in magnetic resonance imaging, which supports the current evidence that articular damage may occur early in the course of the disease, indicating worst prognosis.

Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por inflamación y destrucción articular progresiva asociada a importante discapacidad funcional. La alteración característica de la enfermedad es una sinovitis inflamatoria que comúnmente afecta las articulaciones periféricas en forma simétrica y persistente.

En la actualidad, los criterios universalmente aceptados para su clasificación son los del Colegio Americano de Reumatología de 1987 ¹ basados en

características clínicas, serológicas y radiológicas.

La sensibilidad y especificidad de estos criterios es aceptable para el diagnóstico de enfermedad ya establecida, pero disminuye notablemente en los pacientes con AR temprana ^{2,3}.

El período de tiempo tomado como referencia para el diagnóstico de AR temprana varía ampliamente ^{4,5} y si bien se ha comunicado que el diagnóstico puede hacerse en meses o apenas en semanas, hay consenso en denominar AR temprana aquella que

se diagnostica dentro de los primeros 12 meses desde el comienzo de los síntomas. La importancia de este concepto es que el tratamiento temprano de esta enfermedad mejora el pronóstico a corto y a largo plazo ⁶⁻⁹.

La detección precoz de erosiones es un factor relevante para evaluar el pronóstico en pacientes con AR ¹⁰. Alrededor del 70% de los pacientes presentan erosiones en las radiografías de manos al cabo de 2 o 3 años de enfermedad ¹¹⁻¹⁴. Otros autores han llamado la atención sobre la presencia de erosiones óseas en más del 60% de los pacientes con AR en el primer año de comienzo de los síntomas ^{15,16}. Sin embargo, la radiología convencional (RC) no muestra cambios significativos en la mayoría de los casos de diagnóstico temprano ¹⁷.

Técnicas de imágenes como la resonancia magnética (RM) y el ultrasonido, han mostrado resultados prometedores en la detección precoz de cambios inflamatorios y daño estructural ¹⁸⁻²⁰. La RM mostró en estudios transversales ser más sensible que la RC en la detección de erosiones tempranas ²¹⁻²⁶.

El objetivo de este estudio fue evaluar el daño estructural por medio de RM de ambas manos en pacientes con AR temprana que no presentaron daño erosivo por radiología convencional.

Material y métodos

Pacientes

La recolección de datos se realizó desde el 1 de noviembre de 2004 hasta el 31 de mayo de 2005. Todos los pacientes fueron referenciados al Servicio de Reumatología del Hospital Británico de Buenos Aires. En total se incluyeron 8 pacientes que cumplían con criterios de AR según el Colegio Americano de Reumatología, dentro del primer año del comienzo de los síntomas y que además presentaban un score de Sharp/van der Heijde (SVH) ²⁷ para erosiones igual a 0 (cero). Los pacientes fueron evaluados por Reumatólogos del Servicio en Consultorios externos, registrando antecedentes clínicos, tiempo de evolución de los síntomas articulares y medicación habitual. Además se realizaron exámenes de laboratorio general incluyendo eritrosedimentación por técnica de westergreen, PCR por técnica de ELISA y factor reumatoideo por técnica de nefelometría. Se valoró el grado de actividad de enfermedad mediante el cálculo del índice de actividad DAS28 ²⁸ y la capacidad funcional a través del cuestionario de valoración del estado de Salud (HAQ) ²⁹.

Ningún paciente había recibido tratamiento previo con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARD) y/o corticosteroides.

Imágenes

Se tomaron radiografías de ambas manos al momento de diagnóstico utilizando proyecciones anteroposterior y perfil.

Las RM de ambas manos fueron realizadas en un resonador magnético de 1.5 Tesla (Toshiba).

El tiempo de estudio promedio fue de 90 minutos. El campo de vista de 12 cm e incluyó las articulaciones radiocarpianas, mediocarpianas, metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (ICF). Se realizaron secuencias coronales y axiales en T1 seguidas de secuencias en T2 con supresión grasa spin echo y por último secuencias coronales con supresión grasa en T1 luego de la administración de gadolinio.

La evaluación de las radiografías y resonancia magnética estuvo a cargo de dos médicos entrenados en la utilización de los métodos de SVH y del Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) ³⁰⁻³² en forma ciega.

Resultados

La edad media de todos los pacientes fue de 46,5 años (rango 25 - 71). Solo un paciente correspondió al sexo masculino. El tiempo medio de evolución de la AR a la obtención de las imágenes fue de 3 meses (rango 1 - 5). El score medio de pinzamiento radiológico fue de 55 (rango 36 - 83). El score medio del OMERACT-RAMRIS fue de 26 (rango 4 - 55).



Figura 1. En el **panel A** una radiografía convencional de mano en la que se objetiva osteopenia en banda, escaso pinzamiento en articulaciones MCF e IFP y ausencia de erosiones características de AR. El **panel B** es una imagen por RM de la misma mano en la que se evidencia la presencia de erosiones en la 3ra articulación MCF (flechas). El **panel C** a mayor aumento.

Todos los pacientes presentaron sinovitis y 6 (75%) edema óseo. A pesar de no observarse erosiones en la radiografía, 5 pacientes (62,5 %) tenían erosiones en RM. El edema, la erosión y la sinovitis representaron el 18%, 27% y 55% respectivamente del score total de RM.

Discusión

Por el carácter heterogéneo y fluctuante de la AR, se han realizado numerosos esfuerzos para hallar factores que contribuyan a determinar el curso evolutivo de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. No existe ningún parámetro que por sí solo permita estimar el pronóstico de la AR, por lo que se debe recurrir a la combinación de varios de ellos³³, siendo quizás el diagnóstico temprano el más importante, ya que implica el inicio de un tratamiento específico en forma precoz. Por otro lado, los pacientes con AR que desarrollan precozmente erosiones tienen peor pronóstico que aquellos en los que el daño estructural aparece más tardíamente. En este aspecto se sabe que la RC no muestra cambios estructurales en la mayoría de los pacientes con AR temprana y la presencia de erosión radiológica es un hallazgo tardío.

La afectación radiológica en la AR ha sido medida tradicionalmente a través de diferentes métodos de score aplicados a la radiología convencional.

El OMERACT-RAMRIS es un método de score de RM inicialmente desarrollado para evaluar cambios inflamatorios y destructivos en manos y muñecas de pacientes con AR. Fue incorporado en la sexta reunión del OMERACT en Brisbane, Australia, en abril de 2002 como una herramienta de trabajo útil para el desarrollo de la evaluación de la AR mediante RM³⁰. Dicho score mostró gran confiabilidad inter e intraobservador y un alto nivel de sensibilidad al cambio³⁴⁻³⁶.

Este estudio observacional descriptivo apoya la evidencia actual de que el daño articular ocurre tempranamente en el curso de la AR y que la RM es el método más sensible para detectar dicho daño en forma precoz.

Todos los pacientes evaluados presentaron sinovitis y 5 tuvieron erosiones por RM a pesar del escaso tiempo de evolución de la enfermedad.

Si bien es un estudio de elevado costo, la RM en la AR es de gran utilidad porque contribuye poner en evidencia una enfermedad más agresiva y por lo

tanto a tomar la decisión de comenzar con una terapia más intensiva. La AR podría ser diagnosticada por RM con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 94%; siendo esto claramente superior a la sensibilidad del 69% y especificidad del 81% del diagnóstico clínico según criterios ACR³⁷. La detección precoz de erosiones por RM predice una enfermedad más agresiva^{38,39} y debería ser considerada su utilidad en los pacientes con AR temprana para la evaluación del pronóstico. Es necesario un mayor número de pacientes para certificar esta observación.

Bibliografía

1. Arnett *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24
2. Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *American Rheumatism Association. J Rheumatol* 1998; 25(12):2324-2330.
3. Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le HC, Thorel JB, Hoang S *et al.* Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44(11):2485-2491.
4. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJM, Nell VKP, Dunky A, Uffmann M, Smolen JS. Very recent onset arthritis Clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002;29:2278-87.
5. Mitchell KL and Pisetsky DS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:278-283.
6. Grupo GUIPCAR. Actualización de la guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Madrid, 2006. Páginas 31 y 50.
7. Lard LR, Visser H, Speyer I *et al.* Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
8. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:S154-7.
9. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2004;43: 906-14.
10. Brook A, Fleming A, Corbett M. Relationship of radio-

- logical change to clinical outcome in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1977 Jun;36(3):274-5.
11. van der Heijde D Boers M, Lassere M. Methodological issues in radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26(3):726-30.
 12. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*. 1977;36(1):71-3.
 13. Hulsmans MJ, Jacobs JWG, van der Heijde DMFM, van Albada-Kuipers GA, Schenk Y, and Bijlsma JWJ. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Henricus Arthritis Rheum*; 43: 1927-40.
 14. Fex E, Jonsson K, Johnson U, Eberhardt K. Development of radiographic damage during the first 5-6 years of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Br J Rheumatol* 1996;35:1106-15.
 15. Machold KP, Stamm TA, Nell VPK, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, Uffmann M, Smolen JS. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology* 2007;46:342-349
 16. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1995;34 (Suppl. 2):74-8.
 17. Kirwan JR. Br J. The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 1997; 36 (2): 225-8.
 18. Scheel AK, Hermann KGA, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, Bollow M, Hamm B, Müller GA, Burmester GR, Backhaus M. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006;65:595-600.
 19. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, Green MJ, Veale DJ, Isaacs JD, and Emery P. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. A comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2762-2770.
 20. Backhaus M, Burmester GR, Sandrok D, Loreck D, Hess D, Scholtz A, Blind S, Hamm B, Bollow M. prospective two year follow up study comparing novel and conventional imaging procedures in patients with arthritic finger joints. *Ann Rheum Dis* 2002;61:895-904.
 21. Gilkeson G, Polisson R, Sinclair H, Vogler J, Rise J, Caldwell D, et al. Early detection of carpal erosions in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1988;15:1361-6
 22. Foley-Nolan D, Stack JP, Ryan M, Redmond U, Barry C, Ennis J, et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of rheumatoid arthritis - a comparison with plain film radiographs. *Rheumatology* 1991;30:101-6.
 23. Ostendorf B, Scherer A, Modder U, Schneider M. Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in early rheumatoid arthritis when findings on imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2094-102.
 24. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PLJ, Malean L. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998;57:350-356.
 25. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, Lysgard Madsen J, Skjodt H, Lorenzen I, and the TIRA group. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:521-52.
 26. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Jensen KE, Szkudlarek M, Pedersen-Zbinden B, and Lorenzen I. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier. *Arthritis Rheum* 2003;48:2128-2131.
 27. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van de Heijde Method. *J Rheumatol* 2000; 27:261-3.
 28. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
 29. Pincus T, Summey JA, Hummon NP, Wallston KA. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1983;26:1346-53.
 30. Ostergaard M, et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core Set of MRI Acquisitions, Joint Pathology Definitions, and the OMERACT RA-MRI Scoring System. *J Rheumatol* 2003;30:1385-6.
 31. Conaghan P, Bird P, Ejbjerg B, O'Connor P, Peterfy C, McQueen F, Lassere M, Emery P, Shnier R, Edmonds J, Ostergaard M The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl I):i11-i21
 32. Ejbjerg B, McQueen F, Lassere M, Haavardsholm E, Conaghan P, O'Connor P, Bird P, Peterfy C, Edmonds J, Szkudlarek M, Genant H, Emery P, Ostergaard M. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl I): i23-i47.
 33. Grupo de Estudio de Artritis Reumatoidea, Sociedad Argentina de Reumatología. Actualización de las guías de

práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología* 2008;3:1-88.

34. Espen A, Haavardsholm, Mikkel Ostergaard, Bo J. Ejbjerg, Nils P. Kvan, Till A. Uhlig, Finn G. Lilleas, and Tore K. Kvien. Reliability and Sensitivity to Change of the OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score in a Multireader, Longitudinal Setting. *Arthritis Rheum* 2005;52:3860-3867.

35. Ejbjerg B J, Vestergaard A, Jacobsen S, Thomsen H S, and Ostergaard M. The Smallest Detectable Difference and Sensitivity to Change of Magnetic Resonance Imaging and Radiographic Scoring of Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Finger, Wrist, and Toe Joints A Comparison of the OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score Applied to Different Joint Combinations and the Sharp/van der Heijde Radiographic Score. *Arthritis Rheum* 2005;52:2300-2306.

36. Ostergaard M, Klarlund M, Lassere M, Conaghan P, Peterfy C, McQueen F, O'Connor P, Shnier R, Stewart N, Mc Gonagle D, Emery P, Genant H, and Edmonds J. Interrader Agreement in the Assessment of Magnetic Resonance

Images of Rheumatoid Arthritis Wrist and Finger Joints An International Multicenter Study. *J Rheumatol* 2001;28:1143-50.

37. Sugimoto H, Takeda A, Masuyama J, Furuse M. Early-stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology* 1996;198:185-92.

38. Benton N, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McQueen F M. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. *Ann Rheum Dis* 2004;63:555-561.

39. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PLJ and McLean L. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosion despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 1999;58;156-163.

40. McQueen F M, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McLean L, and Stewart N. Bone Edema Scored on Magnetic Resonance Imaging Scans of the Dominant Carpus at Presentation Predicts Radiographic Joint Damage of the Hands and Feet Six Years Later in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1814- 1827.



Lipomatosis Simétrica Múltiple

Pablo Young¹, Melisa Senderovsky², Christian Antelo², Maria L. O'Farrell⁵,
Bárbara C. Finn¹, Julio E. Bruetman⁴

¹ Médicos de planta del servicio

² Residente de primer año

³ Residente de tercer año

⁴ Jefe de Servicio

⁵ Médica de planta, Clínica Médica, Cooperativa Médica, Concepción del Uruguay, Entre Ríos.

^{1,2,3} Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Dr. Pablo Young

Perdriel 74, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309-6400 (int. 1048)

pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Resumen

La lipomatosis simétrica múltiple es un desorden raro que se caracteriza por el crecimiento simétrico de lipomas indoloros no encapsulados. Los lipomas se localizan predominantemente alrededor del cuello, en la cintura escapular y en la raíz proximal de miembros superiores e inferiores excluyendo la cara, los antebrazos y los muslos. Usualmente comienza en la edad media de la vida con predominancia en el sexo masculino. La mayoría de los pacientes presentan como antecedente una importante ingesta de alcohol. Existe un pequeño grupo de casos familiares. El análisis ultra-estructural de los adipocitos dentro del lipoma muestran características de tejido adiposo marrón más que blanco. Con respecto a las causas existen diferentes teorías. Recientemente se ha propuesto que existiría un defecto en la señal simpática lo que resultaría en una alteración de la proliferación y diferenciación de los adipocitos. Esta enfermedad se asocia con neuropatía, hepatopatía, hiperuricemia y tumores malignos del tracto orofaríngeo. El crecimiento del tejido adiposo puede causar apneas obstructivas del sueño, disnea, disfagia y compresión de los grandes vasos cervicales y mediastinales. El tratamiento dietético no tiene ningún impacto sobre el crecimiento del tejido lipomatoso. El único tratamiento aprobado es la remoción quirúrgica de las masas, pero la extirpación completa es difícil por lo cual las recaídas son frecuentes.

Palabras clave: Lipomatosis simétrica múltiple, enfermedad de Madelung.

Abstract

Multiple Symmetrical Lipomatosis

Multiple symmetrical lipomatosis is a rare disorder characterized by symmetrical growth of painless non encapsulated lipomata. The lipomata are predominantly located around the neck, shoulder girdle and proximal upper arms and legs with regularly excluding the face, the forearms and thighs. The onset of the disease is usually the middle-age with a predominance of the male sex. The majority of the patients have or have had a history of high ethanol intake. There is a small group of familial cases. In ultrastructural analysis the adipocytes within the lipomata show characteristics of brown adipose tissue rather than white adipose tissue. Concerning the etiology different theories exist. Most recently a defective sympathetic signaling resulting in altered proliferation and differentiation of adipocytes has been proposed. The disease can be associated with neuropathy, hepatopathy, hyperuricemia and malignant tumours of the oropharyngeal tract. Adipose tissue growth can cause obstructive sleep apnea syndrome, dyspnea, dysphagia and com-

pression of the great cervical and mediastinal vessels. Dietary treatment does not have any impact on lipomatous tissue growth. Surgical removal is the only proven means of therapy, but complete removal is difficult and relapses are seen. There can be seen a significant higher mortality in MSL patients. **Key words:** multiple symmetrical lipomatosis, madelung's disease.

Introducción

La lipomatosis simétrica múltiple (LSM) es un tipo poco frecuente de obesidad. No hay que confundirla con las lipodistrofias las cuales describiremos en un artículo posterior. Benjamin Brodie describió por primera vez en 1846 en el St. George Hospital de Londres los aspectos típicos de la enfermedad¹. En 1888 Otto Wilhem Madelung presenta una serie de 33 casos de lipomatosis difusa del cuello y en 1898 Launois y Bensaude describen una serie de 65 pacientes con adenolipomatosis simétrica.

En la historia antigua se pueden encontrar ejemplos de LMS. La imagen de la "reina de Punt", en la tumba de la reina Hatshepsut, en Deir el-Bahari, Egipto (1450 a.C.), es considerada por algunos autores como uno de los primeros ejemplos documentados de esta entidad².

A lo largo del tiempo la LSM ha tenido diferentes denominaciones, a saber: síndrome de Launois-Bensaude, enfermedad de Brodie tipo II, enfermedad de Madelung, cuello grasoso de Madelung, lipoma difuso cervical, lipoma anular del cuello, adenolipomatosis simétrica, enfermedad de Buschke tipo II, lipomatosis simple indolora, lipomatosis benigna simétrica o lipomatosis simétrica difusa. En los últimos años, el término lipomatosis simétrica múltiple fue aceptado por la mayoría de los autores¹⁻³.

Desde 1846 hasta la fecha se publicaron más de 450 casos. Enzi y col². calcularon una incidencia de 4:100 000 en la población masculina italiana. Informes de casos recientes indican que la enfermedad no sólo se observa en los países de Europa occidental y de Norteamérica, sino que puede presentarse en todo el mundo y en todas las razas³.

La mayoría de los casos de LSM muestran un patrón de incidencia esporádica⁴, muy asociada con el abuso de alcohol, pasado o actual. Pero también se sabe de casos familiares que sugieren una forma hereditaria de la enfermedad. En casi todos estos casos se propusieron mecanismos autonómicos recesivos⁵. No obstante, se describió sólo un caso de LSM heredada por vía materna, el cual se caracte-

riza por una herencia mediada por el ADN mitocondrial. Este caso demuestra que existe una asociación con una mutación puntiforme del ADN mitocondrial en la posición 8344. Este es un defecto conocido por asociarse frecuentemente con la enfermedad mitocondrial denominada enfermedad de Fukuhara o síndrome MERRF (epilepsia mioclónica asociada con fibras rojas rasgadas [myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers])⁶. Todavía se desconoce la posible predisposición genética de los casos esporádicos de LSM.

Otra forma esporádica de lipomatosis similar a la LSM se observa en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tratados con la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)⁷.

La edad promedio de inicio de la LSM es de 41.8 ± 11.4 años con un intervalo de 22 a 74 años^{2,8}. El comienzo temprano es poco frecuente y se observa en los casos familiares o asociados a citopatías mitocondriales⁹. La enfermedad se presenta predominantemente los varones y, según la literatura, la relación varones-mujeres oscila entre 4:1 y 30:1.6.

Aspectos clínicos

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de depósitos grasos no encapsulados en variadas localizaciones anatómicas. El curso suele ser indolente, lentamente progresivo a lo largo de meses o años, aunque se han comunicado casos de evolución mucho más rápida.

De acuerdo con su etiología, los pacientes se clasifican en cinco grupos diferentes: 1) LSM idiopática, 2) LSM inducida por etanol, 3) LSM hereditaria o familiar, 4) LSM asociada con alteraciones del ADN mitocondrial y 5) LSM inducida por drogas. Las características clínicas de este grupo heterogéneo pueden describirse como similares pero no idénticas. Los pacientes afectados tienen en común la distribución simétrica de las masas lipomatosas, pero el grado de las manifestaciones clínicas varía, incluso se observan grandes variaciones dentro de cada grupo de LSM^{2,8,10}.

Para describir las características clínicas se pueden utilizar las clasificaciones de Enzi o de Donhauser. La primera distingue dos tipos, el I se caracteriza por tumores grasos que mantienen el aspecto de masas voluminosas redondeadas de diferente tamaño, bien circunscriptas y localizadas en la parte superior del cuerpo o enfermedad de Madelung (Fig. 1).



Figura 1. Lipomatosis tipo I. Enfermedad de Madelung

El crecimiento de estas masas es lento y el tejido lipomatoso frecuentemente se distribuye en las zonas profundas. El tejido adiposo no afectado generalmente está reducido e incluso atrófico. En la lipomatosis tipo II, el tejido lipomatoso se extiende y penetra en la capa grasa subcutánea del tórax, abdomen, brazos y piernas, lo que hace que los pacientes tengan el aspecto de un cuadro de obesidad simple o síndrome de Launois-Bensaude-Enzi (Fig. 2). En estos individuos el índice de masa corporal (IMC) tiende a ser elevado².

En la clasificación de Donhauser se distinguen tres tipos. El tipo I es el denominado en collarín.

Es una lipomatosis localizada, también denominada cuello grasoso de Madelung, equiparable al tipo I de Enzi. El tipo II se lo conoce como de cintura escapular o pseudoatlético (Fig. 2). El tipo III o de cadera-cintura también es llamado tipo ginoide¹¹.

Las localizaciones más frecuentes de las masas lipomatosas subcutáneas son el área submentoniana (92.3%), la región de la nuca (67.7%), las áreas dorsal y deltoidea (54.8%), el abdomen (45.2%), la parte proximal del brazo (41.9%), la región mamaria (32.3%) y la parte proximal de las piernas (19.4%)⁸. También se observaron localizaciones po-

co frecuentes en la región laríngea, acral y escrotal¹². Se han descrito también la lipomatosis mediastino-abdominal, la lipomatosis pélvica y la lipomatosis epidural, esta última generalmente asociada a corticoterapia y laminectomía.

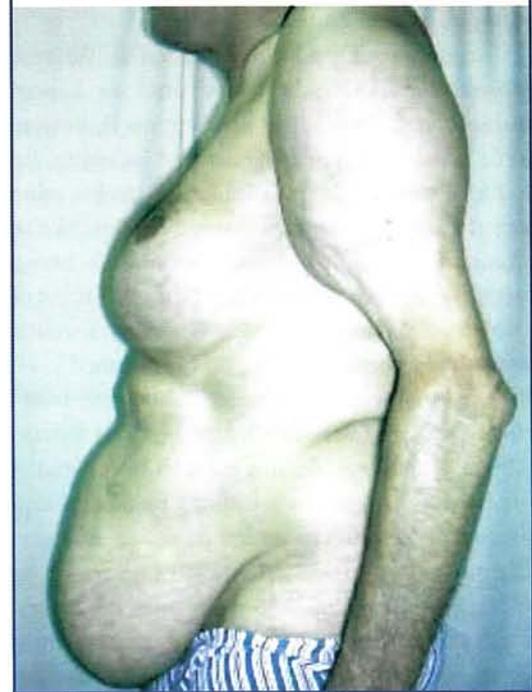


Figura 2. Lipomatosis tipo II o síndrome de Launois-Bensaude-Enzi: Masas simétricas múltiples localizadas en hombros, mamas, fosas lumbares, flancos y abdomen.

Muchas enfermedades deben ser tenidas en cuenta para el diagnóstico diferencial, especialmente du-

rante las primeras etapas.

Estas son la obesidad simple, obesidad zonal femenina, enfermedad de Cushing, lipomatosis dolorosa (enfermedad de Dercum), lipomas múltiples hereditarios, neurolipomatosis de Alsberg, lipomatosis nodular de Krabbe-Bartels, lipomatosis de Touraine-Renault, seudolipomatosis de Verneuil-Potain, neurofibromatosis de Von Recklinghausen, síndrome de Frölich, enfermedades linfoproliferativas, metástasis de los nódulos linfáticos, tumores de tiroides, quistes cervicales, hemangioma, lipomixangioma, neurofibroma y la lipomatosis esteroidea^{2, 8, 13}.

Aspectos metabólicos y complicaciones

Las alteraciones del metabolismo lipídico constituyen un aspecto del síndrome metabólico frecuentemente asociado a la obesidad troncal. Estas alteraciones observadas en la obesidad simple son la hipertrigliceridemia, aumento de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), hiperleptinemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina¹⁴. En 1983, Enzi y col. estudiaron un grupo de 15 pacientes con LSM e individualizaron 4 pacientes con hiperlipoproteinemia tipo IV y dos con el tipo V según la clasificación de Frederickson¹⁵. Los triglicéridos plasmáticos no aumentaron significativamente y el promedio de los niveles de colesterol fue normal. Los valores de los fosfolípidos plasmáticos fueron significativamente superiores y los niveles del LDL total, significativamente inferiores en comparación con los controles. Al aumentar constantemente los niveles de HDL, HDL2 y apolipoproteína A-I (apoA-I), Enzi y col. postularon que los pacientes con LSM poseían un tipo primario de hiperalfalipoproteinemia¹⁵.

En los últimos años, el tejido adiposo blanco se describió como un órgano endocrino muy activo y con una variedad de productos de secreción con actividad biológica sustancial¹⁶. Hasta el momento, la leptina es la adipocitoquina mejor descrita y se correlaciona con los depósitos grasos. En 2003, Nisolo y col. describieron que los niveles circulantes de leptina de los pacientes con LSM fueron similares a los de individuos con peso normal¹⁷. En 2004 Haap y col. publicaron resultados distintos encontrando niveles muy elevados de leptina¹⁸.

En muchos casos de LSM se informó intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 manifiesta y la alteración del metabolismo de la glucosa se consideró una pa-

tología metabólica característica de los pacientes con LSM¹¹. Sin embargo, muchos estudios llevados a cabo con un número importante de pacientes mostraron pocos individuos con diabetes 2 declarada^{3, 11}. La prevalencia de la diabetes tipo 2 en los pacientes con LSM puede ser calculada en un 10%, valor que corresponde a la prevalencia esperada para la población masculina de edad media.

Algunos pacientes con LSM tienen resistencia a la insulina pero un número significativo de individuos no está afectado por este rasgo distintivo del síndrome metabólico¹⁸.

En los pacientes con LSM no se observaron alteraciones de las funciones tiroidea, suprarrenal, hipofisaria o testicular, ni disfunciones del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal³.

Aunque la LSM es frecuentemente considerada un tipo de obesidad, puede asociarse con sobrepeso, peso normal o peso bajo.

Es importante remarcar que las complicaciones ateroscleróticas desempeñarían un papel poco importante en esta enfermedad. Esto podía deberse al aumento de las HDL y el descenso de las LDL en los pacientes con LSM. Por otra parte, no se comunicaron asociaciones con la hipertensión, u otro factor de riesgo cardiovascular principal.

Con relación a las alteraciones hepáticas y la anemia macrocítica, no se encontraron diferencias en las pruebas de funcionalidad hepática, niveles de ácido fólico y recuentos hematimétricos entre los pacientes con LSM bebedores, bebedores moderados y los controles. Entre los bebedores pesados se observaron valores anormales, los cuales recuperaron rápidamente la funcionalidad hepática cuando suspendieron la ingesta de alcohol. Esta observación sugiere una relación entre el consumo de etanol y las alteraciones hepáticas, pero parece que la LSM sola, sin abuso continuo de alcohol, no induce patología hepática per se. En la mayoría de estos pacientes se observan síntomas de neuropatía periférica, central y autonómica¹⁹. Este cuadro es una causa importante de incapacidad grave. La elevada mortalidad mostrada por los pacientes con LSM, en comparación con los controles no afectados, podría deberse a la neuropatía autonómica²⁰.

La neuropatía periférica se presenta fundamentalmente como una afección sensorial y motora de los miembros inferiores.

La alteración del sistema nervioso autónomo se caracteriza por taquicardia de reposo, anhidrosis, hiperhidrosis, sudoración, síndrome aurículotemporal (o de Frey) e impotencia^{2, 20}. La ataxia cerebelo-

sa es el hallazgo neuropático más frecuente. En la mayoría de los pacientes, las manifestaciones neurológicas ocurren muchos años después de la formación de los tumores lipídicos. Pareciera existir una relación entre la gravedad de los síntomas y la duración de la enfermedad.

Los síntomas neurológicos son similares a los observados en el alcoholismo. Pero los hallazgos ultraestructurales y la existencia de neuropatías en pacientes que no consumen alcohol desalentaron la teoría de que esta enfermedad es simplemente una secuela del alcoholismo^{2,8}. El cuadro histopatológico típico de la polineuropatía inducida por el etanol es la degeneración axonal²¹, y en las biopsias de los pacientes con LSM se observa una lenta atrofia axonal progresiva, lo que orienta a un defecto de las neuronas centrales. Las alteraciones autonómicas como la sudoración, taquicardia de reposo e impotencia se consideran factores pronósticos desfavorables, debido a su asociación con la muerte súbita²⁰. Las complicaciones que resultan del crecimiento tisular son poco placenteras, si bien los lipomas por sí mismos no causan dolor, puede haber eritema y livedo reticularis inducidas por la tensión de la piel. Las masas lipomatosas pueden causar compresión de las estructuras cervicales y medias-tinales y provocar ronquidos, apnea obstructiva del sueño y ronquera²². Además, puede reducirse la movilidad de la cabeza y extremidades y los pacientes pueden padecer alteraciones para hablar y comer. Algunas condiciones como disnea, disfagia y el síndrome de compresión de la vena cava superior pueden requerir la intervención quirúrgica.

Existen pocos casos documentados de transformación maligna a liposarcoma^{23,24}. Algunos autores comunicaron una prevalencia elevada de tumores malignos del tracto orofaríngeo superior pero podría deberse al aumento de la prevalencia de alcoholismo y tabaquismo en el grupo de pacientes estudiado²⁵. No obstante, en los individuos con síntomas aéreo-digestivos, debe descartarse un carcinoma antes de atribuir este cuadro a la compresión grasa. Se ha descrito un caso asociado a síndrome de Raynaud.

Características histológicas y fisiopatológicas

En los humanos, se distingue el tejido adiposo blanco del marrón. El tejido adiposo blanco se caracte-

riza por el elevado contenido lipídico y en los adultos representa el tipo predominante. La obesidad simple es una enfermedad del tejido adiposo blanco²⁶. El tejido marrón ("grasa parda") consiste en adipocitos con múltiples vacuolas y el color marrón se debe al elevado contenido de mitocondrias. Este tejido desempeña un papel fundamental en la termorregulación²⁶. La proteína no acoplada 1 (UCP-1) contribuye a esta función del tejido adiposo. En el feto humano, la grasa parda comprende hasta el 70% de las grasas totales. Con el aumento de la edad, este tejido se transforma en tejido adiposo blanco aunque una cantidad significativa de adipocitos pardos pueden existir a lo largo de la vida. Si bien con microscopía óptica los adipocitos de la LSM parecen células monovaculares maduras, el análisis ultraestructural muestra vacuolas múltiples similares a la de los adipocitos del tejido adiposo marrón. Además, se pudo demostrar que los adipocitos de la LSM expresan la UCP-1. El tamaño promedio de estas células es más pequeño que el de los adipocitos normales, lo que sugiere que la LSM se presenta como una forma hiperplásica de obesidad acompañada por el crecimiento del tejido lipomatoso merced a la proliferación celular y diferenciación de los preadipocitos o por mecanismos similares a los neoplásicos, si bien la transformación maligna del tejido lipomatoso es extremadamente poco frecuente, como se mencionó anteriormente²⁷. En resumen, la LSM podría originarse en la proliferación casi neoplásica de los adipocitos blancos diferenciados o en remanentes del tejido pardo.

Hasta el momento existen distintas teorías que describen la fisiopatología de la LSM. Algunos autores postularon la existencia de una regulación simpática defectuosa. Kodish y col. sugirieron la denervación del tejido lipomatoso²⁸. En 1977, Enzi y col. observaron la falta casi completa de la respuesta lipolítica a las catecolaminas²⁹. Estudios posteriores arrojaron resultados distintos³⁰.

Nisoli y col. revelaron la alteración de la señalización simpática en el tejido lipomatoso, lo que indujo la desregulación de la proliferación y diferenciación de los adipocitos en la LSM, más que una falla en la lipólisis³¹.

En algunos casos de LSM, especialmente en las formas familiares y hereditarias, existiría un defecto en el ADN mitocondrial^{32,33}. Un ejemplo está dado por el síndrome MERRF, aunque también existen grupos de pacientes que no poseen características

de este síndrome pero presentan defectos del ADN mitocondrial. Por otra parte, existen formas de LSM familiar o hereditaria que no presentan alteraciones de esta estructura molecular³⁴.

La asociación con el alcoholismo en 60% a 90% de los casos forjó distintas teorías relativas al potencial fisiopatológico del alcohol.

Se sabe que el consumo prolongado de etanol disminuye la síntesis de proteínas mitocondriales.

Alternativamente, el alcohol induce la generación de radicales libres y especies reactivas del oxígeno. Además, se observa la degradación y depleción del ADN mitocondrial del cerebro, músculo cardíaco y esquelético. Huttunen y Kortelainen demostraron que el consumo prologado afectaba el crecimiento del tejido adiposo marrón.

Estos hallazgos sugieren la proliferación y diferenciación, inducida por el alcohol, de las células precursoras en adipocitos pardos³⁵.

Los estudios llevados a cabo en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que presentaron algunas características de la LSM cuando recibieron TARGA, indicaron que existen formas de la enfermedad que están determinadas genéticamente y variedades que se manifiestan ante la presencia de agentes tóxicos³⁶.

Se ha descrito el comienzo luego del trasplante hepático en un paciente.

Opciones terapéuticas

La LSM puede considerarse una enfermedad crónica de lenta progresión. Nunca se observó que los tumores desaparecieran completamente, si bien en algunos pocos casos éstos casi no pudieron ser reconocidos. Además de las complicaciones físicas debidas al crecimiento tisular, muchos pacientes se enfrentan con dilemas cosméticos y psicológicos ya que se avergüenzan de su apariencia física. Incluso

estos problemas psicológicos pueden culminar con el suicidio. Para los pacientes, la información respecto de su diagnóstico puede resultar en un alivio parcial. Obtienen una explicación de por qué los esfuerzos dietéticos, que muchos realizan durante años, no son efectivos.

A diferencia de la obesidad simple, las medidas dietéticas no tienen efecto alguno sobre la enfermedad. Incluso la caquexia debida a, por ejemplo, un carcinoma metastásico avanzado no reduce el tamaño de los lipomas³⁷. Se observó que la abstinencia de alcohol es parcialmente efectiva en la LSM y que el incremento del consumo resultó en un aumento progresivo de los depósitos grasos subcutáneos³⁸. Smola y col. comunicaron recaídas de la enfermedad luego de la resección quirúrgica solamente en aquellos casos en que se continuó el consumo elevado de alcohol³⁹.

Hasta el momento, el tratamiento médico no es exitoso. Existe un solo reporte que describió el efecto terapéutico significativo del salbutamol oral en un individuo. En 2001, Fisher y col. comunicaron la regresión de los lipomas luego de la inyección accidental de enoxaparina⁴⁰.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. Existen varios estudios que incluyeron un número relativamente importante de pacientes^{41,42}.

Se realizaron liposucciones o lipectomías según el tamaño y la localización de los tumores. Las masas lipomatosas penetran en las estructuras vecinas, lo que hace dificultosa la remoción completa. La diferenciación intraquirúrgica del tejido adiposo fisiológico puede ser difícil.

El tejido remanente posquirúrgico puede permanecer quiescente durante períodos prolongados o también puede crecer rápidamente e inducir la recaída de la enfermedad.

Estudios recientes que combinaron la lipectomía con la liposucción mostraron resultados adecuados.

Conclusiones

La lipomatosis simétrica múltiple es una enfermedad poco frecuente con características clínicas definidas si bien se presenta en un grupo heterogéneo de pacientes. Aunque los individuos presentan características histológicas similares, todavía se desconoce la etiología de la enfermedad.

La LSM es un ejemplo claro de la necesidad de equipos multidisciplinarios que revelen los secretos de esta enfermedad compleja.

Bibliografía

1. Brodie BC. Lectures illustrative of various subjects in pathology and surgery. *Longman: London*; 1846: 275-6.
2. Enzi G. Multiple symmetric lipomatosis: an updated clinical report. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 56-64.
3. Lee HW, Kim TH, Cho JW, *et al.* Multiple symmetric lipomatosis: Korean experience. *Dermatol Surg* 2003; 29: 235-40.
4. Klopstock T, Naumann M, Seibel P, *et al.* Mitochondrial DNA mutations in multiple symmetric lipomatosis. *Mol Cell Biochem* 1997; 174: 271-5.
5. Chalk CH, Mills KR, Jacobs JM, Donaghy M. Familial multiple symmetric lipomatosis with peripheral neuropathy. *Neurology* 1990; 40(8): 1246-1250.
6. Gamez J, Playan A, Andreu AL, *et al.* Familial multiple symmetric lipomatosis associated with the A8344G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology* 1998; 51: 258-60.
7. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet* 1997; 350 (9091): 1596.
8. Enzi G, Busetto L, Ceschin E, *et al.* Multiple symmetric lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long-term longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 253-61.
9. Castro-Gago M, Alonso A, Pintos Martínez E, *et al.* Multiple symmetric lipomatosis associated to polyneuropathy, atrophy of the cerebellum and mitochondrial cytopathy. *Rev Neurol* 2003; 36: 1026-9.
10. Ruzicka T, Vieluf D, Landthaler M, Braun-Falco O. Benign symmetric lipomatosis Launois-Bensaude. Report of ten cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 663-74.
11. Donhauser G, Vieluf D, Ruzicka T, Braun-Falco O. Benign symmetric Launois-Bensaude type III lipomatosis and Bureau-Barrière syndrome. *Hautarzt* 1991; 42: 311-314.
12. Soler R, Requejo I, Fontan FJ, Lopez-Suso ME. MR of laryngeal and scrotal involvement in multiple symmetrical lipomatosis. *Eur Radiol* 1997; 7: 946-8.
13. Stavropoulos PG, Zouboulis CC, Trautmann C, Orfanos CE. Symmetric lipomatosis in female patients. *Dermatology* 1997; 194: 26-31.
14. Harsch IA, Schahin SP, Fuchs FS, *et al.* Insulin resistance, hyperleptinemia, and obstructive sleep apnea in Launois-Bensaude syndrome. *Obes Res* 2002; 10: 625-32.
15. Enzi G, Favaretto L, Martini S, *et al.* Metabolic abnormalities in multiple symmetric lipomatosis: elevated lipoprotein lipase activity in adipose tissue with hyperlaphalipoproteinemia. *J Lip Res* 1983; 24: 566-74.
16. Hotamisligil GS. The irresistible biology of resistin. *J Clin Invest* 2003; 111: 173-4.
17. Nisoli E, Regianini L, Briscini L, *et al.* Multiple symmetric lipomatosis may be the consequence of defective noradrenergic modulation of proliferation and differentiation of brown fat cells. *J Pathol* 2002; 198: 378-87.
18. Haap M, Siewecke C, Thamer C, *et al.* Multiple symmetric lipomatosis: a paradigm of metabolically innocent obesity? *Diabetes Care* 2004; 27: 794-5.
19. Saiz Hervas E, Martin Llorens M, Lopez Alvarez J. Peripheral neuropathy as the first manifestation of Madelung's disease. *Br J Dermatol* 2000; 143(3):684-686.
20. Fedele D, Bellavere F, Bosello G, Cardone C, Girardello L, Ferri M, Enzi G. Impairment of cardiovascular autonomic reflexes in multiple symmetric lipomatosis. *J Auton Nerv Syst* 1984; 11(2):181-188.
21. Neundorfer B. Alcohol polyneuropathy. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001; 69 (8): 341-345.
22. Constantinidis J, Steinhart H, Zenk J, Bohlender J, Iro H. Surgical therapy of Madelung's disease in the head and neck area. *HNO* 2003; 51 (3): 216-220.
23. Cinti S, Enzi G, Cigolini M, Bosello O. Ultrastructural features of cultured mature adipocyte precursors from adipose tissue in multiple symmetric lipomatosis. *Ultrastruct Pathol* 1983; 5 (2-3):145-152.
24. Tizian C, Berger A, Vykoupil KF. Malignant degeneration in Madelung's disease (benign lipomatosis of the neck): case report. *Br J Plast Surg* 1983; 36 (2):187-189.
25. Chan ES, Ahuja AT, King AD, Lau WY. Head and neck cancers associated with Madelung's disease. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(4):395-397.
26. Ricquier D. Neonatal brown adipose tissue, UCP1 and the novel uncoupling proteins. *Biochem Soc Trans* 1998; 26 (2):120-123.
27. Nielsen S, Levine J, Clay R, Jensen MD. Adipose tissue metabolism in benign symmetric lipomatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (6): 2717-2720.
28. Kodish ME, Alsever RN, Block MB. Benign symmetric lipomatosis: functional sympathetic denervation of adipose tissue and possible hypertrophy of brown fat. *Metabolism* 1974; 23 (10): 937-945.
29. Enzi G, Inelmen E, Baritussio A, Dorigo P, Prosdocimi M, Mazzoleni F. Multiple symmetric lipomatosis: a defect in adrenergic-stimulated lipolysis. *J Clin Invest* 1977; 60 (6):1221-1229.
30. Kather H, Schroder F. Adrenergic regulation of fat-cell lipolysis in multiple symmetric lipomatosis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12(6):471-474.
31. Nisoli E, Clementi E, Tonello C, Sciorati C, Briscini L, Carruba MO. Effects of nitric oxide on proliferation and differentiation of rat brown adipocytes in primary cultures. *Br*

J Pharmacol 1998; 125 (4):888-894.

32. Berkovic SF, Andermann F, Shoubridge EA, Carpenter S, Robitaille Y, Andermann E, Melmed C, Karpati G. Mitochondrial dysfunction in multiple symmetrical lipomatosis. *Ann Neurol* 1991; 29(5): 566-569.

33. Silvestri G, Ciafaloni E, Santorelli FM, Shanske S, Servi-dei S, Graf WD, Sumi M, DiMauro S. Clinical features associated with the A/G transition at nucleotide 8344 of mt DNA ("MERRF mutation"). *Neurology* 1993; 43(6):1200-1206.

34. Matthews PM, Squier MV, Chalk C, Donaghy M. Mitochondrial abnormalities are not invariably present in neurologic syndromes associated with multiple symmetric lipomatosis. *Neurology* 1995; 45(1):197-198.

35. Huttunen P, Kortelainen ML. Long-term alcohol consumption and brown adipose tissue in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990; 60(6):418-424.

36. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351 (9119):1881-1883.

37. Madelung OW. Ueber den Fetthals (diffuses Lipom des Halses) [About the fatty neck - diffuse lipoma of the neck]. *Archiv für klinische Chirurgie* 1888; 37:106-130.

38. Ciambelli F, Limbiati S, Mattaini R, Mozzana R. Symmetric multiple lipomatosis. A case report with an unusual onset. *Minerva Med* 2000; 91(5-6):123-126.

39. Smola MG, Scharnagl E, Deutschmann W, Beham A. Multiple symmetrical lipomatosis. A retrospective study of 14 cases and review of the literature. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1988; 20(5):234-238.

40. Fischer M, Wohlrab J, Taube KM, Marsch WC. Intralesional injection of enoxaparin in benign symmetrical lipomatosis: an alternative to surgery? *Br J Dermatol* 2001; 144 (3):629-630.

41. Horl C, Biemer E. Benign symmetrical lipomatosis. Lipectomy and liposuction in the treatment of Madelung's disease. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1992; 24 (2):93-96.

42. Kuipers T, Greulich M, Gubisch W. Clinical aspects and therapy of benign symmetrical lipomatosis - Madelung's disease. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1999; 31(6):393-400.



Evaluación de Pacientes con Hipercikemia Persistente

Juan José Quintana¹, Ricardo Claudio Reisin², Ana Pardal²

Servicio de Neurología. Hospital Británico de Buenos Aires

¹ Residente del Servicio

² Médicos de Planta

Correspondencia: Juan José Quintana

Perdriel 74, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4304-1081 (int. 2632)

decimusf@yahoo.com

Resumen

La elevación persistente de creatin kinasa (CK) en suero es una condición multicausal. Puede ser la única manifestación de una enfermedad neuromuscular pero también presentarse en situaciones fisiológicas, enfermedades sistémicas, endocrinológicas, tóxicas y traumáticas, tanto idiopáticas como familiares. En ocasiones es la única expresión de susceptibilidad a hipertermia maligna. Que tan extensa debe ser la evaluación de pacientes con hipercikemia persistente es controversial y la indicación de la biopsia muscular en estos casos es discutida. Esta revisión describe las causas más importantes de hipercikemia persistente y evalúa el valor de la biopsia de músculo en pacientes con hipercikemia idiopática.

Abstract

The persistent elevation of CK in serum is a multicausal condition. It could be the only clinical manifestation of a neuromuscular disease but could also be present in different situations such as physiologic conditions, systemic, endocrinological, toxic and traumatic disorders, either idiopathic or familial. At times is the only expression of susceptibility to malignant hyperthermia. How extensive should be the evaluation of patients with persistent hyperckemia is controversial and the diagnostic value of the muscle biopsy in these cases is unclear. This review describes the most important causes of persistent hyperckemia and evaluates the diagnostic yield of muscle biopsy in patients with idiopathic hyperckemia.

CK funciones e isoenzimas

La creatina kinasa (CK) es una enzima que posee un rol fundamental en el transporte y almacenamiento de energía en la célula muscular¹. Su mayor concentración está en el músculo esquelético, cardíaco, y en el cerebro¹. Participa en la transferencia de fosfato desde su sitio de producción en la mitocondria hacia el citoplasma de la célula donde es utilizada para catalizar el intercambio reversible de uniones de fosfato de alta energía entre la fosfocreatina y el ADP producidos durante la contracción muscular.

$ATP + creatina \leftarrow ADP + fosfato\ de\ creatina$

Existen 3 isoformas citoplasmáticas CK-MM (muscular), CK-BB (cerebral) y CK-MB (miocárdica).

Estas isoenzimas dan información específica en cuanto a daño tisular y su distribución.

La CK-MM se encuentra en la miofibra donde el consumo de ATP es alto siendo un marcador de en-

fermedad muscular. La CK-BB aumenta en la injuria cerebral y la CK-MB aumenta en el infarto agudo de miocardio. El músculo esquelético tiene la más alta concentración de CK de cualquier tejido y consiste en más del 99% de MM. El aumento del rango sérico de CK-MB en miopatías inflamatorias o en atletas después del ejercicio extremo pueden confundirse con infarto de miocardio siendo en este caso la Troponina I el marcador más específico que no está presente en el músculo esquelético normal o dañado².

Hay 2 isoenzimas mitocondriales que son proteínas octaméricas conocidas como macro CK por su gran tamaño molecular. Poseen valor pronóstico ya que la macro CK tipo I está presente en pacientes que desarrollan alguna enfermedad cardiovascular o autoinmune, mientras las macro CK tipo II se encuen-

tra en pacientes con alguna proliferación maligna³. Otras enzimas musculares son de menor utilidad que la determinación de la CK. La aldolasa es menos específica y sensible en enfermedad muscular y el costo es mucho mayor⁴. No es infrecuente encontrar que las transaminasas estén elevadas en pacientes con hipercikemia ya que estas enzimas también están presentes en el músculo pero su elevación no es un indicador específico de enfermedad muscular. La deshidrogenasa láctica se encuentra en casi todos los tejidos, por lo tanto los niveles elevados de esta se encuentran en un sin número de enfermedades⁴.

Elevación de la CK sérica en condiciones fisiológicas

Los niveles totales de CK dependen de la edad, género, raza, masa muscular, tamaño corporal, actividad física y condición climática³.

En el recién nacido los niveles de CK pueden ser más altos que los del adulto (>10 veces el valor normal [VN]) probablemente debido al trauma perinatal¹, normalizándose entre el segundo y el tercer mes.

En las mujeres, la concentración de la CK disminuye durante el embarazo, aumenta tardíamente en la gestación con valores altos de CK-MB³, y en la postmenopausia⁵.

Los hombres tienen valores de CK séricos mayores

que las mujeres tanto en reposo como después del ejercicio debido al efecto estabilizador de membrana de los estrógenos³. Los varones de raza negra tienen niveles más altos de CK que los caucásicos⁵.

La CK en suero comienza a aumentar en horas después de haber completado el ejercicio, alcanzando su pico en 1 a 4 días y retornando a niveles normales en 3 a 8 días¹.

Los atletas tienen niveles más altos de CK sérica en el reposo que los sujetos sedentarios debido al entrenamiento diario y la mayor masa muscular. Sin embargo post ejercicio la elevación de la CK es mayor en sujetos no entrenados que en atletas³.

Si el mismo es muy intenso puede haber ruptura de fibras musculares, con mialgias, edema y contractura muscular que será más evidente a las 24 a 48 horas. En casos extremos puede ocurrir una rabdomiolisis (necrosis masiva del músculo) asociada a debilidad muscular, hipercikemia y mioglobinuria⁵. La hipercikemia es más alta después de un ejercicio competitivo prolongado con actividad muscular excéntrica^{5,3}.

Elevación de la CK sérica en condiciones patológicas (Fig. 1)

La hipercikemia es el indicador enzimático más sensible de injuria muscular pero también esta presente en otras condiciones⁶. Tabla 1.

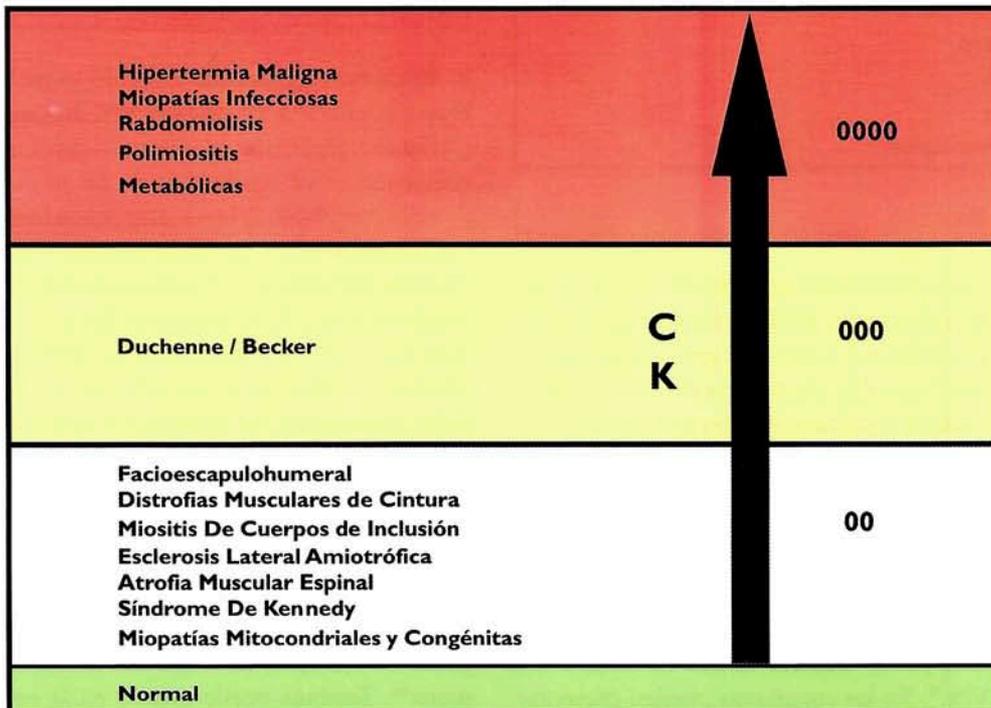


Figura 1. Concentración de CK en condiciones patológicas

Tabla 1. Hipercikemia: Diagnóstico Diferencial

Miopatías
<ul style="list-style-type: none"> - Metabólicas - Congénitas - Inflamatorias - Canalopatías - Tóxicas/Drogas - Distrofinopatías - Parálisis Periódica - Infecciosas - Hipertermia Maligna
Trastornos Neurogénicos
<ul style="list-style-type: none"> - Esclerosis Lateral Amiotrófica - Atrofia Muscular Espinal - Síndrome Postpolio - Atrofia Muscular espino bulbar (Síndrome de Kennedy) - Síndrome de Guillain Barré - Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica
Fisiológicas
<ul style="list-style-type: none"> - Raza - Edad - Sexo - Entrenamiento
Hipercikemia Idiopática
Otras
<ul style="list-style-type: none"> - Fármacos - Cirugía - Trauma - Endocrinológicas

Miopatías

Las miopatías inflamatorias como la dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miopatía necrotizante inmuno mediada y la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) pueden presentarse de manera aislada o asociadas a neoplasias o enfermedades del tejido conectivo⁷. El 85% tienen elevación de la CK⁸, que en la DM y la PM, puede alcanzar hasta 100 veces el valor normal⁵ y tiende a ser más baja en pacientes con MCI⁹. Las miopatías infecciosas, pueden presentarse con hipercikemia, con compromiso muscular ya sea focal o generalizado y en el caso de las virales puede alcanzar niveles de hasta 1000 veces el VN¹⁰. En las congénitas pueden presentar niveles de CK séricos normales o levemente eleva-

dos. Las miopatías metabólicas, por alteración del catabolismo de hidratos de carbono, lípidos o por un trastorno mitocondrial, se presentan habitualmente con intolerancia al ejercicio y pueden presentar hipercikemia solamente después de la actividad física⁷.

Trastornos neurogénicos

Los niveles de CK en suero pueden aumentar hasta 10 veces el VN. Tabla 1.

Hipertermia Maligna

Es una condición heredada autosómica dominante caracterizada por hipertermia y rabdomiólisis después de la exposición a anestésicos o relajantes musculares. Se han identificado mutaciones del gen receptor de ryanodina (RYR1) o en el gen de los canales de calcio y sodio^{5,11}. La susceptibilidad a la hipertermia maligna puede estar asociada a miopatía multiminicore, central core, la parálisis periódica hipokalémica y distrofinopatías. El test de halotano cafeína puede identificar susceptibilidad a desarrollar esta patología con una sensibilidad y especificidad del 99% y 97% respectivamente. El 22% de los estudios pueden dar falsos positivos⁵. En pacientes susceptibles, la única anomalía entre crisis puede ser la presencia de CK elevada¹¹.

Rabdomiólisis

Es la ruptura masiva del músculo esquelético con hipercikemia > a 10 veces el VN, asociado a mioglobulinuria, pudiendo provocar en casos severos insuficiencia renal aguda. Las causas reconocidas se describen en Tabla 2. Los mecanismos fisiopatológicos comunes son el aumento descontrolado del calcio libre intracelular y la activación de proteasas dependientes de calcio, los cuales llevan a la destrucción y la digestión lisosomal de la fibra muscular¹². Muchos de estos casos son subclínicos y son detectados únicamente por la elevación sérica de la CK¹².

Enfermedades sistémicas y endocrinológicas

Enfermedades del tejido conectivo¹³, la hipokalemia, la hiponatremia¹⁴, la amiloidosis⁷ y la acantocitosis^{15,16}, pueden aumentar los niveles de CK en suero¹⁵. También puede ocurrir en la enfermedad celiaca pero solo se han reportado pacientes sinto-

máticos que se presentaron con miopatía y rabdomiólisis^{17,18}. En el paciente en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) se puede observar un aumento de la CK-BB y en aquellos que presentan una miopatía del paciente crítico se puede elevar la CK-MM 11. La acromegalia⁷, enfermedades paratiroideas^{19,20} y el hipotiroidismo pueden asociarse a hipercikemia. En el hipotiroidismo los niveles de la enzima pueden variar de bajos en pacientes subclínicos hasta altos en pacientes sintomáticos^{21,22}.

Tabla 2. Rabdomiolisis

Adquiridas
- Ejercicio
- Aplastamiento
- Isquemia
- Metabólicas
- Temperatura corporal extrema
- Drogas y toxinas
- Infecciones
- Enfermedad muscular autoinmune e inflamatoria
Hereditarias (Alteraciones Metabólicas)
- Glucolíticas
- Oxidación de ácidos grasos
- Ciclo de Krebs
- Vía fosfato pentosa
- Ciclo nucleótido purina
- Cadena respiratoria mitocondrial
- Susceptibilidad a hipertermia maligna

Tóxico-medicamentosa

Diversos medicamentos pueden elevar los niveles de CK en suero¹¹ (Tabla 3) principalmente los hipocolesterolémicos y la ciclosporina (el aumento puede ser mayor aún si son utilizados en combinación con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa). La incidencia de mialgias, debilidad o CK elevada (> 10 veces el VN) y la miopatía severa por el uso de estatinas es de 2-7%, 1-2% y 0.08% respectivamente. Las estatinas combinadas con los fibratos tienen una incidencia de un 2% de hipercikemia y con la ciclosporina de un 32%⁶. Se debe medir niveles de CK en suero antes de iniciar un tratamiento para así facilitar la detección del compromiso muscular²³.

Traumáticas-latrogénicas

Las inyecciones intramusculares, el electromiograma (EMG), los síndromes compartimentales, ciru-

gías mayores y la biopsia muscular son causas de hipercikemia. Se debe considerar también la crisis convulsiva y las distonías severas^{3,5}.

Tabla 3. Elevación de la CK de causa farmacológica

- | |
|----------------------------------------------------------|
| - Colchicina |
| - Hipocolesterolémicos |
| - Ciclosporina |
| - Antiretrovirales |
| - Antagonistas de receptores de Angiotensina II |
| - Hidroxicloroquina |
| - Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina |
| - Beta bloqueantes (Pindolol o Carteolol) |
| - Ácido isotretinoico |
| - Niacina |
| - Neurolépticos |

La Hipercikemia Idiopática (HI)

La HI es la elevación persistente de los niveles de CK en suero de pacientes sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad neuromuscular y con examen clínico, neurológico, neurofisiológico y anatómo patológico normal¹. En algunos casos se incluyen pacientes con síntomas menores de mialgias, calambres y contracturas.

Recientemente se ha identificado en un grupo de 34 pacientes con HI que la misma fue familiar en el 46% y que esta es una condición genéticamente heterogénea, benigna, probablemente subdiagnosticada de transmisión autosómica dominante en el 60% de los casos con una mayor penetrancia en varones²⁴. Se sugiere el estudio de CK en familias de pacientes con HI.

Lentini y colaboradores reportaron HI en 30% de pacientes con apneas obstructivas del sueño, debido a la hiperactivación de los músculos dilatadores de las vías aéreas superiores, el aumento de la actividad de los músculos inspiratorios y la hipoxia inducida por la apnea. Los estudios demuestran que 1/3 de éstos pacientes fueron tratados con CPAP revirtiendo parcialmente la hipercikemia²⁵.

Evaluación de pacientes con hipercikemia persistente

La evaluación de pacientes con hipercikemia persistente en un individuo sano, asintomático o mínimamente sintomático, obliga a considerar:

1) Cardiopatía y antecedentes personales y familiares de enfermedad neuromuscular.

- 2) El sexo, la edad y raza del paciente.
 - 3) Historia de trauma reciente (convulsiones, inyecciones intramusculares o EMG).
 - 4) Práctica de deportes o ejercicios extremos.
 - 5) Ver historia familiar de hipertermia maligna.
 - 6) Medicación habitual.
 - 7) Disfunción tiroidea, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad celiaca y miositis viral.
- El EMG es un método de alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico de enfermedades neuromusculares. Un EMG anormal identifica el 73% de los pacientes con anomalías en la biopsia y orientará que músculo biopsiar ²⁶.

Valor diagnóstico de la biopsia muscular en pacientes con hipercikemia idiopática persistente

Los estudios reportados varían considerablemente. Un único estudio de 19 pacientes con elevación persistente de la CK, encontró miopatías inflamatorias en la biopsia de músculo en 12 pacientes (63%)³⁰. Un análisis retrospectivo de 14 pacientes con hipercikemia persistente, examen neurológico normal sin antecedentes familiares de enfermedad neuromuscular, identificó la causa en 10 de ellos. En 8 se le atribuyó a ejercicio físico extremo, 1 tenía hipotiroidismo subclínico y 2 tenían deficiencia de mioadenilato deaminasa, pero ninguno de los 14 pacientes tuvieron una enfermedad neuromuscular subyacente de relevancia²⁶.

Prelle y col.¹⁹ evaluaron retrospectivamente 114 pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos con hipercikemia persistente, con examen neurológico, de laboratorio, biopsia muscular, bioquímica y genética, llegando a un diagnóstico definitivo o probable en sólo 21 pacientes (18,4%). Se llegó al diagnóstico definitivo en 12 pacientes (10.5%): 5 distrofinopatías, 1 desminopatía, 2 miopatías mitocondriales, 1 miopatía con agregado tubular, 1 miopatía central core, 1 deficiencia de adenilato deaminasa, 1 disferlinopatía. Se hizo el diagnóstico probable en 9 pacientes (7.9%): 4 deficiencias de carnitina palmitoil transferasa, 3 susceptibilidad a hipertermia maligna, 1 miotonía fluctuans, 1 distrofia leve de cintura de miembros ¹⁹.

El seguimiento a 7 años en 55 de los 93 pacientes no diagnosticados, mostró que la mayoría se mantuvieron asintomáticos, 1 paciente desarrollo debilidad de cintura de los miembros, 1 portador de distrofinopatía y otro portador de atrofia muscular espinal tipo 1.

Los niveles enzimáticos se normalizaron solamente en 12 pacientes ²⁷.

Un estudio similar de Simmons y colaboradores de 20 pacientes con aumento de la CK sin causa aparente, a los que se le realizó biopsia muscular demostró que solo se llegó al diagnóstico definitivo en 6 pacientes (30%) ²⁸.

Un estudio retrospectivo de 31 pacientes con niveles de CK elevados persistentemente y examen neurológico normal a los que se realizó biopsia de músculo solo mostró anomalías inespecíficas en el 77%. Seguidos por 7 años se mantuvieron clínicamente estables ²⁹.

Todos estos estudios coinciden en que la biopsia muscular en la HI solo muestra alteraciones específicas en un número mínimo de pacientes (18-30%). Estos diagnósticos no tienen tratamiento específico y la evolución a largo plazo es benigna. Sin embargo las mujeres en edad fértil con HI se recomiendan la biopsia muscular y estudio de distrofinopatía por las implicancias en el consejo genético ⁵.

Bibliografía

1. Katirji B, Al-Jaberi M. Creatine kinase revisited. *J Clin Neuromusc Dis.* 2001; 2: 158-163.
2. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ.* 2005 Nov 8; 173 (10): 1191-202.
3. Brancaccio P, Maffulli N, Buonauro R, Limongelli FM. Serum enzyme monitoring in sports medicine. *Clin Sports Med.* 2008; 27(1): 1-18.
4. Bohlmeyer, TJ, Wu, AHB, Perryman, MB. Evaluation of laboratory tests as a guide to diagnosis and therapy of myositis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994; 20(4): 845-856
5. Morandi L, Angelini C, Prelle A, et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neurol Sci.* 2006 ; 27(5): 303-11.
6. Gasper MC, Gilchrist JM. Creatine kinase: a review of its use in the diagnosis of muscle disease. *Med Health R I.* 2005; 88 (11): 398, 400-4.
7. Amato AA., Russell JA, Neuromuscular Disorders. United States, (1st edition) *McGraw-Hill Professional*, 2008, 721-735.
8. Benatar M, Neuromuscular Disease, Evidence and Analysis in Clinical Neurology. United States, (1st edition) *Humana Press*, 2006, 357-358.
9. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol.* 1996; 40(4): 581-6.
10. Konrad, RJ, Goodman, DB. Tumor necrosis factor and coxsackie B4 rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 861.

11. Amato AA., Russell JA., Neuromuscular Disorders. United States, (1st edition) *McGraw-Hill Professional*, 2008, 737-761.
12. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*.2002; 25(3): 332-47.
13. Kleppe B, Reimers CD, Altmann C, Pongratz DE. Findings in 100 patients with idiopathic increase in serum creatine kinase activity. *Med Klin (Munich)*. 1995; 90 (11): 623-7.
14. Trimarchi H, Gonzalez J, Olivera J. Hyponatremia associated rhabdomyolysis. *Nephron* 1999; 82(3): 274-277.
15. Swash M, Schwartz MS, Carter ND, *et al.* Benign X-linked myopathy with acanthocytes (McLeod syndrome). Its relationship to X-linked muscular dystrophy. *Brain* 1983; 106 (Pt 3): 717-33.
16. Lossos A, Dobson-Stone C, Monaco AP, *et al.* Early clinical heterogeneity in choreoacanthocytosis. *Arch Neurol*. 2005; 62(4): 611-4.
17. Kozanoglu E, Basaran S, Goncu MK. Proximal myopathy as an unusual presenting feature of celiac disease. *Clin Rheumatol*. 200 ; 24(1): 76-8.
18. Ertekin V, Selimoglu MA, Tan H, Kiliçaslan B. Rhabdomyolysis in celiac disease. *Yonsei Med J*. 2003; 44(2): 328-30.
19. Prella A, Tancredi L, Sciacco M, *et al.* Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol*. 2002; 249(3): 305-11.
20. Shane E, McClane KA, Olarte, *et al.* Hypoparathyroidism and elevated muscle enzymes. *Neurology* 1980; 30 (2): 192-5.
21. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve*. 2002; 26(1): 141-4.
22. Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res*. 2005; 31(3): 171-5.
23. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke*. 2002; 33(9): 2337-41.
24. Capasso M, De Angelis MV, Di Muzio A, *et al.* Familial idiopathic hyper-CK-emia: an underrecognized condition. *Muscle Nerve*. 2006; 33(6): 760-5.
25. Lentini S, Manka R, Scholtyssek S, Stoffel-Wagner B, Lüderitz B, Tasci S. Creatine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome: an unknown association? *Chest*. 2006 Jan; 129(1): 88-94.
26. Benatar M, Neuromuscular Disease, Evidence and Analysis in Clinical Neurology. United States, (1st edition) *Humana Press* 2006, 381-388.
27. D'Adda E, Sciacco M, Fruguglietti ME, *et al.* Follow-up of a large population of asymptomatic/oligosymptomatic hyperckemic subjects. *J Neurol*. 2006; 253(11): 1399-403.
28. Simmons Z, Peterlin BL, Boyer PJ, Towfighi J. Muscle biopsy in the evaluation of patients with modestly elevated creatine kinase levels. *Muscle Nerve*. 2003; 27(2): 242-4.
29. Reijneveld JC, Notermans NC, Linssen WH, Wokke JH. Benign prognosis in idiopathic hyper-CK-emia. *Muscle Nerve*. 2000; 23(4): 575-9.
30. Joy JL, Oh SJ. Asymptomatic hyper-CKemia: an electrophysiologic and histopathologic study. *Muscle Nerve*. 1989 12(3): 206-9.



Vólvulo de ciego

Juan Carlos Spina¹, Juan Carlos Spina (H)¹, Constanza Montenegro², Juan Marcos Chomont²

Hospital Británico de Buenos Aires

¹ Servicio de Diagnóstico por imágenes

² Residente del Servicio de Diagnóstico por Imágenes

Correspondencia: Juan Carlos Spina

Perdriel 74, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309-6400 (int 2750/2758) Fax: 011-4309-3393

spinaj@bbritanico.com.ar

Paciente de sexo femenino de 68 años, con un antecedente de gastrectomía total por cáncer de estómago hace 15 años. Es admitida en nuestro hospital por presentar un cuadro clínico de obstrucción intestinal con intenso dolor de 20 horas de evolución, localizado en flanco izquierdo, importante distensión abdominal y náuseas, sin otros síntomas asociados. Se indica realizar una tc multicorte con contraste endovenoso sin contraste oral.

En el escanograma (Fig. 1) se evidencia la presencia una fosa ílfaca derecha vacía, asociado a una colección aérea con austras en el cuadrante superior-izquierdo y ausencia de aire en el recto.



Figura 1.



Figura 2.

En los cortes axiales se observa otro signo que es el arremolinamiento de los vasos mesentéricos (Fig. 2) y el entrecruzamiento de la arteria y vena mesentérica (Fig. 3) que demuestran la existencia de una rotación a nivel del mesenterio.

En la reconstrucción coronal (Fig. 4) se observa el asa distendida con materia fecal en su interior y un colon izquierdo colapsado.

Diagnóstico: Vólvulo de ciego.

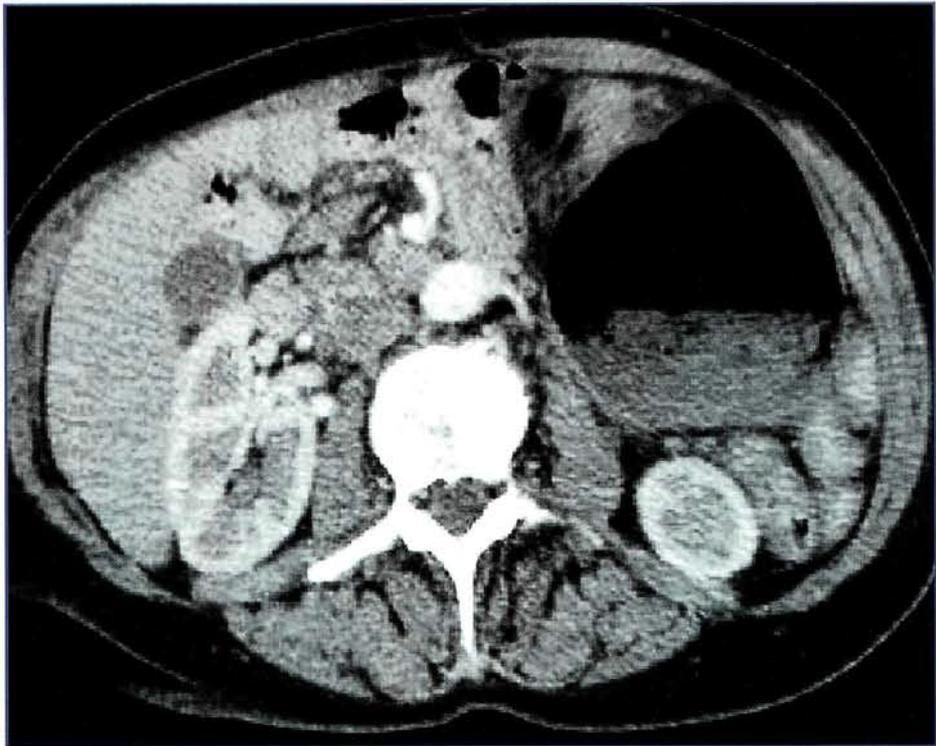


Figura 3.

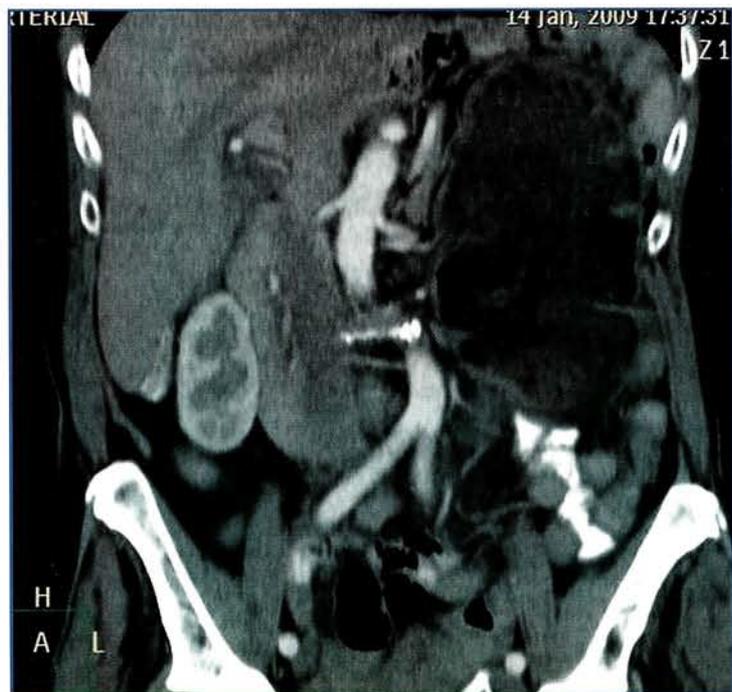


Figura 4.



Calcifilaxis en un Paciente con Lupus Eritematoso Sistémico y Función Renal Normal

Leandro Aliaga¹, Juan Carlos Barreira¹, Santiago De Salas², José Casas³

¹ Servicio de Reumatología, Hospital Británico de Buenos Aires

² Servicio de Flebología, Hospital Británico de Buenos Aires

³ Servicio de Anatomía patológica, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Leandro Aliaga

Perdiel 74, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309-6400 (int 6839/6896) Fax: 011-4309-3393

aliagal32@gmail.com

La calcifilaxis es una enfermedad caracterizada por presentar áreas de necrosis isquémica junto a la calcificación de la capa media de las arterias de mediano y pequeño calibre dermoepidérmicas. La insuficiencia renal crónica, el hiperparatiroidismo y una dieta con alto contenido de fosfatos actúan como agentes sensibilizantes aumentando el producto Ca/P y la precipitación de cristales en los tejidos¹. Las lesiones cutáneas aparecen generalmente luego de un traumatismo leve, inicialmente en forma de púrpura, livedo reticularis o nódulos cutáneos dolorosos que evolucionan a úlceras necróticas isquémicas y formación de escaras distribuidas principalmente en zonas con abundante tejido celular subcutáneo como muslos y abdomen. La mayoría de los casos han sido descriptos en pacientes con insuficiencia renal terminal en tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal y menos frecuentemente en pacientes sin tratamiento sustitutivo. Existen también comunicaciones de pacientes sin alteración de la función renal²⁻⁸. La asociación de calcifilaxis y lupus eritematoso sistémico (LES) es poco frecuente⁹⁻¹³ y en nuestro conocimiento esta asociación no ha sido descrita en pacientes con función renal conservada.

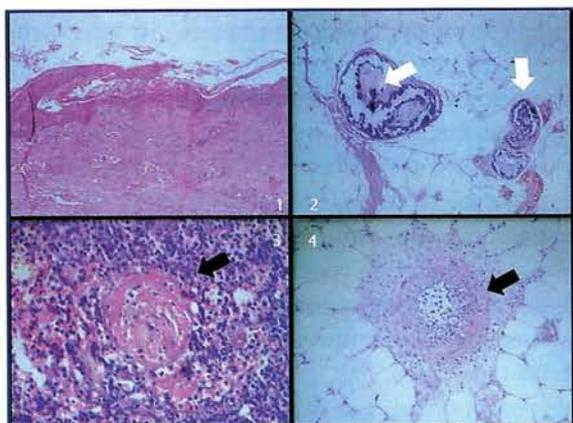
El objetivo fue comunicar un paciente con LES y función renal normal, que desarrolló calcifilaxis.

Caso clínico

Mujer de 34 años con antecedentes de leuco-linfopenia persistente asociada a la presencia de anticuerpos antinucleares (AAN) positivos, con título de 1/1560 y patrón homogéneo, de 5 años de evolución sin otras manifestaciones sistémicas de enfermedades del tejido conectivo (ETC). Cinco meses antes de su internación se le realizó diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) por presentar compromiso poliarticular no erosivo, pericarditis y glomerulonefritis mesangial (GNFM). Recibió metilprednisolona en pulsos de 1 gramo/día por 3 días y luego meprednisona oral 1mg/Kg/día con buena respuesta. Fue internada en nuestro hospital por presentar lesiones cutáneas necróticas, extensas y coalescentes en ambos muslos, síndrome febril y compromiso del estado general (fotos A, B y C). Las manifestaciones cutáneas comenzaron 3 meses antes en forma de placas rojo-violáceas dolorosas luego de exposición solar intensa. Al momento de la admisión se evidenció poliartritis simétrica de carpos y articulaciones metacarpofalángicas, marcada hipotonía e hipotrofia muscular de glúteos y muslos sin evidencias de compromiso hemodinámico. El resto del examen físico fue normal. Los diagnósticos presuntivos iniciales fueron úlceras por vasculitis necrotizante, síndrome antifosfolipídico (SAF) y sobreinfección. En el examen de laboratorio general se halló hematocrito 27%, hemoglobina 8,5 g/dL, glóbulos blancos 11800/mm³, plaquetas 480000/mm³, urea 45 mg/dL, creatinina 0,54 mg/dL, sodio 134 mEq/L, potasio 3,4 mEq/L, cloro 109 mEq/L, glucosa 117 mg/dL, calcio 8,5 mg/dL, fósforo 3 mg/dL, proteínas totales 6,2 g/L, albúmina 2,6 g/L, eritrosedimentación (Westergren) > 120 mm/h, proteína C reactiva 15 mg/dL. La hormona paratiroidea 46 pg/mL (normal 10-55), TSH 2,7 mUI/L, T3 77 ng/dL, T4 4,65 mcg/dL. El laboratorio inmunológico mostró AAN por inmunofluorescencia indirecta (IFI) 1/160 con patrón moteado, los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (ANE) utilizando ENA profile kit -The Binding Site- evidenció anticuerpos antiribonucleoproteínas

(RNP) positivo 42 U/mL, siendo los anticuerpos SS-A (Ro), SS-B (La), Sm, Scl-70 y Jo-1 negativos, anticuerpos anti DNA de doble cadena utilizando *Crithidia luciliae* negativo, anticardiolipinas IgM e IgG y beta-2-glicoproteína I (B₂GPI) IgM e IgG e inhibidor lúpico negativos, anticuerpos anticito-plasmáticos por inmunofluorescencia (c-ANCA y p-ANCA) negativos y complemento total y fracciones C3 y C4 normales. De cultivos de piel y partes blandas se aislaron múltiples gérmenes (Cuadro 1) por lo que recibió tratamiento con diferentes esquemas antibióticos de amplio espectro y debridamiento quirúrgico cada 48 hs. En el estudio histopatológico de las muestras de las lesiones cutáneas

se evidenció vasculitis tipo leucocitoclásica, arterio-litis de vaso comunicante y calcifilaxis (Fotos 1 a 4). Recibió pulsos de metilprednisolona 1 g/día por 3 días y ciclofosfamida endovenosa 500 mg cada 2 semanas. La evolución clínica inicial fue favorable con mejoría sensible de las lesiones necróticas y del estado general. Posteriormente fue internada en sala de cuidados intensivos con insuficiencia respiratoria tipo 1 asociada a infiltrados alveolointersticiales bilaterales de probable etiología infecciosa por lo que se administró antibioticoterapia empírica, gammaglobulina endovenosa en dosis total de 150 gramos con mala respuesta. Falleció luego de dos semanas por sepsis y fallo multiorgánico.



Fotos 1 a 4.

Foto 1: se observa necrosis cutánea extensa con compromiso dermoepidérmico

Foto 2: daño de las paredes arteriales, a expensas de depósitos cálcicos en su túnica media (flechas blancas), engrosamiento subintimal y denudación del endotelio con depósitos de fibrina.

Fotos 3 y 4: vasculitis leucocitoclástica con extensos exudados neutrófilos intersticiales y polvillo nuclear (flechas negras).



Fotos A, B y C.

Fotos A y B: la piel muestra extensas áreas de necrosis bilateral, característicamente no en sitios de apoyo.

Foto C: puede apreciarse además úlceras redondeadas de bordes netos y áreas equimóticas.

Cuadro 1. Gérmenes aislados en cultivo

Pseudonoma aeruginosa
Cándida tropicalis
Fussarium spp.
Enterobacter spp.
Citrobacter freundii
Serratia marcescens
Morganella morganii
Providencia spp.

Discusión

La calcifilaxis es una rara condición que en general se asocia con insuficiencia renal terminal. Se caracteriza por la aparición de placas cutáneas necróticas dolorosas y formación de escaras extensas. En la biopsia cutánea profunda se observa la presencia de calcificaciones en la capa media de las arteriolas dermoepidérmicas junto con fenómenos isquémicos locales en ausencia de signos de vasculitis. En algunas ocasiones sin embargo, existen hallazgos histológicos semejantes a los encontrados en las vasculitis sistémicas, tales como extravasación hemática, infiltrado de leucocitos polimorfonucleares en la pared vascular o presencia de necrosis fibri-

noide, por lo que es preferible obtener muestras de zonas periféricas a la necrosis.

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de calcifilaxis son: sexo femenino, diabetes *mellitus*, insuficiencia vascular periférica, desnutrición, cirrosis hepática, utilización de anticoagulantes orales, estrógenos, vitamina D, inmunosupresores o déficit de proteínas específicas (proteína C y S, Fetuína A, antitrombina III)¹⁵⁻¹⁷ (Tabla 1). Algunos autores han llamado la atención sobre el posible rol fisiopatogénico de los anticuerpos anticardiolipinas en la formación de lesiones ulceronecroticas en pacientes con LES¹⁵⁻¹⁶.

Tabla 1. Factores asociados a calcifilaxis

Insuficiencia renal e hiperparatiroidismo
Otras enfermedades
<ul style="list-style-type: none">- Enfermedades hepáticas (Ej. Cirrosis)- Enfermedad de Crohn- Neoplasias- Artritis reumatoidea y uso prolongado de esteroides y metotrexate- Déficit de proteínas C y S- Sida- Síndrome antifosfolípido- Síndrome POEMS- Calcinosis cutis secundaria a inyecciones
Calcificación cutánea vascular como epifenómeno
<ul style="list-style-type: none">- Paniculitis esclerosante- Vasculitis nodular- Vasculitis leucocitoclástica- Úlceras traumáticas- Carcinoma epidermoide- Escaras

La distribución proximal de las lesiones se ha relacionado con peor pronóstico^{17,18} y las infecciones locales y sistémicas son las principales causas de mortalidad.

El pronóstico de los pacientes con calcifilaxis es pobre, con una supervivencia aproximada de 6 meses luego del comienzo de las manifestaciones cutáneas severas^{19,20}.

Nuestro paciente tuvo previamente GNFM sin alteración residual de la función renal y ésta tampoco se deterioró durante su internación.

No se halló alteraciones del metabolismo fosforocálcico ni de PTH y no se encontraron parámetros clínicos ni de laboratorio de actividad lúpica. Por otro lado, las anticardiolipinas y B₂GPI fueron reiteradamente negativas y el examen histopatológico no mostró signos de trombosis ni fenómenos isquémicos. Por lo expuesto anteriormente y la mala respuesta al tratamiento inmunosupresor y la utilización de gammaglobulina EV, creemos que las lesiones no fueron atribuibles al LES o a SAF.

El estudio anatomopatológico se realizó de muestras obtenidas durante el tratamiento quirúrgico en forma seleccionada y que incluyeron márgenes de

piel sana. Se halló vasculitis leucocitaria en vasos de mediano calibre en una de las muestras aisladamente y no se encontraron signos de vasculitis necrotizante. Tampoco se halló infecciones profundas y los gérmenes presentes en cultivos correspondieron a sobreinfección agregada.

Esta rara enfermedad debería considerarse en aquellos pacientes con LES que se presentan con úlceras cutáneas de evolución tórpida, en los que no se ha podido documentar otras causas como vasculitis, SAF o causas infecciosas y esta sospecha debería ser mayor si existe además insuficiencia renal concomitante.

Bibliografía

1. Mathur R V, Shortland J R, and El Nahas A M. Calciphylaxis. *Postgrad Med J* 2001;77:557-561.
2. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB y cols.: Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 32: 384- 91, 1998.
3. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, Mac Donald AS: Calcified subcutaneous arterioles with infarct of the subcutis and skin calciphylaxis) in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35:588-97, 2000.
4. Fader DJ, Kang S: Calciphylaxis without renal failure. *Arch Dermatol* 132, 837-8, 1996.
5. Edelstein CC, Wickham MK, Kirby PA. Systemic calciphylaxis presenting as a painful systemic myopathy. *Postgrad Med J* 1992;68:209-11.
6. Barri YM, Graves GS, Knochel JR. Calciphylaxis in a patient with Crohn's disease in the absence of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:773-6.
7. Pollock B, Cunliffe WJ, Merchant WJ. Calciphylaxis in the absence of renal failure. *Clin Exp Dermatol* 2000;25: 389-92.
8. Goyal S, Huhn KM, Provost TT. Calciphylaxis in a patient without renal failure or elevated parathyroid hormone: possible aetiological role of chemotherapy. *Br J Dermatol* 2000;143:1087-90.
9. MacLean C, Brahn E. 1. Systemic lupus erythematosus: calciphylaxis induced cardiomyopathy. *J Rheumatol* 1995; 22:177-9.
10. Wong JJ, Laumann A, Martinez M. Calciphylaxis and antiphospholipid antibody syndrome [letter]. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:849. 3.
11. James LR, Lajoie G, Prajapati D, Gan BS, Bargman JM. Calciphylaxis precipitated by ultraviolet light in a patient with end-stage renal disease secondary to systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1999;34:932-6.
12. Igaki N, Moriguchi R, Hirota Y, et al. Calciphylaxis in a patient with end-stage renal disease secondary to systemic

lupus erythematosus associated with acral gangrene and mesenteric ischemia. *Intern Med* 2001;40:1232-7.

13. Safwan H Sakr, E Brian Russel, and Hugo E. Jasin. Systemic lupus erythematosus and calciphylaxis. *J Rheumatol* 2004;31:1851-3.

14. Esteve V, Almirall J., Luelmo J., Sáez A., Andreu X., y García M.. Arteriopatía urémica calcificante (Calcifilaxis): incidencia, formas de presentación y evolución. *Nefrología*. Vol 27. 2007;5:599-604.

15. Stephansson EA, Niemi KM, Jouhikainen T, Vaarala O, Palosuo T. Lupus anticoagulant and the skin. A longterm follow-up study of SLE patients with special reference to histopathological findings. *Acta Derm Venereol*. 1991;71 (5):416-22.

16. Alarcón-Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, Fernández L, Ponce de León S. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective

analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 1989 Nov;68(6):353-65.

17. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, *et al*. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("calciphylaxis") in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:588-97.

18. Hafner J, Keusch G, Wahl C, *et al*. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:954-62.

19. Fine A and Zacharias J: Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002,61:2210-2217.

20. Davis CA and Valentine RJ: Wet gangrene in hemodialysis patients with calciphylaxis is associated with a poor prognosis. *Cardiovascular Surgery* 2001, 9(6):565-570.



Artritis Gotosa en un Paciente en Hemodiálisis

Hernán Trimarchi¹, Pablo Young², Mariano Forrester¹, Fernando Lombi¹,
Vicente Campolo-Girard¹, Bárbara C. Finn², Vanesa Pomeranz¹, Emilio Freixas¹

¹ Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires

² Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Pablo Young

Perdriel 74, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309-6400 (int. 1048) Fax: 011-4309-3393

pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Abstract

Gout is a rare event in hemodialysis. We present a six-month chronic hemodialysis patient with a long-term previous history of asymptomatic hyperuricemia associated with agnogenic myeloid metaplasia, an unusual cause of myelofibrosis. He developed painful arthritis of two fingers during an urinary tract infection with marked leukocytosis, being his uric acid level 13 mg/dl. He was started on colchicine 2 mg/day plus ampicillin. After two weeks of treatment his arthritis resolved, his uricemia was 8.6 mg/dl and his white blood cell count returned to baseline levels. We discuss the possible causes of hyperuricemia in this patient and the reasons gout is a rare event in hemodialysis patients, albeit hyperuricemia is frequent in this population.

Key words: Hyperuricemia; Gout; Hemodialysis; Agnogenic myeloid metaplasia; Myelofibrosis

Introducción

La hiperuricemia (HP) afecta al 20% de la población general, pudiendo ser primaria o secundaria¹. La HP se desarrolla cuando la producción de ácido úrico (AU) excede el índice de excreción o cuando la función renal está disminuida. Si la HP es severa y prolongada se aumenta la posibilidad de desarrollar artritis gotosa (AG). Las manifestaciones clínicas de HP suelen aparecer luego de 20 años de HP. La AG es la artritis inflamatoria más común en mayores de 40 años en la población general, y está estrechamente relacionada al aumento de los niveles de AU¹. Aunque es muy común que los pacientes con insuficiencia renal crónica presenten ataques agudos de AG antes del ingreso a diálisis, esto es infrecuente en los individuos urémicos con hiperuricemia, con o sin tratamiento dialítico de reemplazo². Sin embargo, la HP por sí sola es insuficiente para provocar un ataque agudo de AG, necesitando a su vez de factores pro-inflamatorios como anti-

inflamatorios para su desarrollo³.

Presentamos un paciente con HP secundaria asintomática de larga data debida a metaplasia mieloide agnogénica (MMA) que desarrolló una AG a los 6 meses del comienzo de la hemodiálisis.

Caso clínico

Hombre de 63 años, con antecedentes de hipertensión arterial, MMA de nueve años de evolución, HP, en tratamiento con hemodiálisis crónica por nefropatía isquémica, que presentó una artritis aguda de articulaciones interfalángicas proximales del segundo dedo de mano derecha y del cuarto dedo de la mano izquierda, extendiéndose luego al total de ambos dedos más podagra (ver Tabla 1).

El cultivo de orina fue positivo para *Enterococcus faecalis* (diuresis diaria <200 ml).

Comenzó tratamiento con ampicilina oral 1.5 gra-

mos/día más colchicina 2 mg/día. Después de dos semanas de tratamiento su artritis y su HP resolvieron (Tabla 1).

El paciente permaneció asintomático en los últimos tres meses y sus niveles pre-diálisis de AU nunca fueron mayores a 8.2 mg/dl.

Tabla 1. Resultados de laboratorio

Abreviaturas: LDH: lactico deshidrogenasa; AG: ataque de gota

	2 años prediálisis	1 año prediálisis	1 mes prediálisis	1 mes postdiálisis	1 ^{er} día de AG	3 ^{er} día de AG	7 ^{mo} día de AG	30 día después de GA
Hematocrito (%)	30	31	25	28	34	30	31	33
Leucocitos/ μ l	25600	38000	29900	26000	56000	48000	32000	26000
Plaquetas/ μ l	380000	577000	773000	325000	840000	649000	550000	732000
Creatinina (mg/dl)	3.8	3.8	5.1	6.1	5.4	4.1	4.8	5.9
Acido úrico (mg/dl)	10.6	12.9	16.6	8.2	13.0	12.5	10.3	8.2
Bicarbonato (mEq/l)	17	16	16	21	13	14	17	20
Calcio (mg/dl)			8.3	8.9	8.2	8.7	8.0	8.8
Fosforo (mg/dl)			5.8	4.9	3.8	4.1	6.7	4.7
Sodio (mEq/l)	141	134	138	141	132	135	134	136
Potasio (mEq/l)	5	4	5.4	4.7	5.1	5.7	5.0	3.1
LDH (U/l)		1139			2249	2890	1860	980

Discusión

Nuestro paciente presentó dos factores causales para su HP: 1) la sobreproducción de AU, secundaria a la marcada leucocitosis propia de la MMA y al aumento del recambio celular denotada por los niveles elevados de LDH (Tabla 1), y 2) la disminución en la excreción de AU por la insuficiencia renal.

La MMA es una inusual causa de mielofibrosis, y representa aproximadamente el 10% de todas sus causas, con una incidencia de 1.5/100000 por año⁴. La MMA es una enfermedad clonal hematopoyética en la cual la médula ósea se ve reemplazada por tejido fibroso, trasladándose la producción de células sanguíneas principalmente a hígado y bazo.

Estos pacientes se presentan con diferentes grados de anemia, tienen más de 30000/ μ l leucocitos en el 11% de los casos y trombocitosis severa en el 13%, con un promedio de transformación a leucemia de 5-22%⁵. Las infecciones y la hemocromatosis por el alto requerimiento transfusional son las complicaciones más frecuentes. Aunque es rara la insuficiencia renal asociada a MMA, puede ser secundaria a glomerulonefritis membranosa⁶, a compresión del riñón izquierdo por la esplenomegalia⁷, a precipitación del AU en el riñón⁷, a nefrolitiasis de AU y lisis tumoral aguda espontánea⁸.

La mayoría de los pacientes con MMA presentan HP debido al alto recuento de leucocitos. Por lo tanto, si ocurre una complicación infecciosa (como la infección urinaria de nuestro paciente), puede

augmentarse el recuento leucocitario, lo que empeora la HP, particularmente el contexto de la insuficiencia renal. Esta situación clínica se puede observar en los casos severos de leucocitosis y síndrome de lisis tumoral, como en la crisis blástica leucémica, el linfoma no-Hodgkin de alto grado o después de la quimioterapia⁹.

Nuestro paciente presentó HP severa asintomática en el período prediálisis (Tabla 1). Esto podría estar explicado debido a un delicado equilibrio crónico entre el recuento leucocitario (20000-30000/ μ l), una excesiva producción de AU, y la insuficiencia renal crónica. La HP es frecuente en pacientes con insuficiencia renal y puede ser severa, pero esto no es suficiente para producir gota ya que los pacientes con uremia presentan deficiencias inmunes y un estado hipo-inflamatorio¹⁰. Los pacientes en diálisis desarrollan una inadecuada cantidad de anticuerpos contra las vacunas, tienen un aumento en la incidencia de cáncer y un incremento en la susceptibilidad a infecciones¹¹. Se ha demostrado en los pacientes con insuficiencia renal avanzada alteraciones de la función de los neutrófilos, principalmente en la fagocitosis y la migración¹². Es probable que la fagocitosis de los cristales monosódicos, un paso esencial en la producción de factores quimiotácticos, esté alterada en la uremia¹³. Finalmente, la acidosis juega un rol importante en el desarrollo de la gota, afectando principalmente la fagocitosis¹⁴. En

nuestro paciente, la acidemia (causada por la sepsis y la insuficiencia renal) podría haber predispuesto a la precipitación de grandes cantidades de cristales monosódicos, siendo corregida con el aporte de bicarbonato que ofrece la hemodiálisis.

El valor de los niveles de AU para el diagnóstico de AG es limitado, ya que el AU puede ser normal hasta en el 40% de los pacientes al momento del ata-

que agudo¹⁵.

Un solo caso de artritis con compromiso sinovial por hematopoyesis extramedular ha sido descrito en un paciente con MMA¹⁶. La resolución completa del cuadro clínico con colchicina, junto a la corrección de la HP, sugieren que la causa de la artritis interfalángica dolorosa bilateral fue secundaria a la gota.

Conclusiones

En conclusión, presentamos un paciente con MMA en hemodiálisis crónica e HP severa secundaria a leucocitosis marcada que desarrollo AG en el contexto de una infección urinaria que resolvió con tratamiento apropiado. Si bien es raro, la gota puede ocurrir en pacientes con HP severa en hemodiálisis. La acidosis juega un papel importante en su desarrollo. En estos casos, la intensificación del tratamiento dialítico ayuda a disminuir tanto la acidosis como la HP.

Bibliografía

1. Campion EW, Glynn RJ, De Labry W. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med* 1982; 82: 421-32.
2. Kay J, Hano J. Musculoskeletal and Rheumatic Diseases. In: Daugirdas J, Blake P, Ing T (eds) *Handbook of Dialysis*, 3rd edition, Lipincott Wilkins & Williams Philadelphia, 2001.
3. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005; 143: 499-516. (Review).
4. Hesa RA, Silverstein MN, Jacobson SJ, Wellam PC, Telfen A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocytopenia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Haematol* 1999; 61:10-5.
5. Visani G, Finelli C, Castelli U, et al. Myelofibrosis and myeloid metaplasia. Clinical and hematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990; 75: 4-9.
6. Pamuk ON, Pamuk GE, Altiparmak M, Sonsuz A, Solakoglu S, Kilicalsan I. Nephrotic syndrome associated with agnogenic myeloid metaplasia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 661-3.
7. Caijo Y, Almange C, Boutin J, Leblay R, Guerin D. Renal lesions in myelofibrosis. *Sem Hop* 1979; 55: 1271-4. (abstract).
8. Sile S, Wall BM. Acute renal failure secondary to spontaneous acute tumor lysis syndrome in myelofibrosis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: E21.
9. Tsokos G, Ballow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine* (Baltimore) 1981; 60: 218-29.
10. Ifudu O, Tan C, Dulin BS, Delano BG, Friedman E. Gouty arthritis in end-stage renal disease: Clinical course and rarity of new cases. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 347-51.
11. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Uremia and host defenses. *N Engl J Med* 1990; 322: 770-2.
12. Vanholder R, Ringoir S, Dhondt A, Hakim R. Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients: a prospective and cross-sectional study. *Kidney Int* 1991; 39: 320-7.
13. Ilvento MC, Diez RA, Estevez ME, Quevedo A, Estraviz HO, Sen L. Hemodialysis decreases spontaneous migration of polymorphonuclears in chronic renal failure. *Dialysis Transplant* 1992; 21: 705-8.
14. Burt HM, Jackson JK, Rowell J. Calcium pyrophosphate and monosodium urate crystal interactions with neutrophils: effect of crystal size and lipoprotein binding to crystals. *J Rheumatol* 1989; 16: 809-17.
15. Tate GA, Schumacher HR. Gout: clinical and laboratory features. In: Schumacher HR, Klippel JH, Koopman WJ (eds) *Primer on the Rheumatic Diseases*, 3rd edition, *Arthritis Foundation*, 1993.
16. Heinicke MH, Zarrabi MH, Gorevic PD. Arthritis due to synovial involvement by extramedullary haematopoiesis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 196-200.



Alfredo Lanari, Su Historia y la Metodología de la Investigación

Pablo Young¹, Bárbara C. Finn¹, Julio E. Bruetman², Diego R. Young³

¹ Médicos de planta del servicio

² Jefe de Servicio

³ Abogado

^{1,2} Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

³ Facultad de derecho, Universidad de Concepción del Uruguay, Entre Ríos, Argentina.

Correspondencia: Dr. Pablo Young

Perdriel 74, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309-6400 (int. 1048) Fax: 011-4309-3393

pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Resumen

Alfredo Lanari siguiendo los caminos de su padre, fue un destacado y reconocido profesional. Cumplió y con creces la mayoría de las metas que se propuso. No solamente sobresalió en el campo de la medicina, sino que también obtuvo lauros en la esfera deportiva.

Al comenzar la Facultad de Medicina, obtuvo su primera lección de parte de su padre. El “segundo padre” de Lanari en su transcurso por la facultad y por el resto de sus días fue el Dr. Bernardo Houssay, al cual Lanari le tenía gran respeto y admiración. Junto a él aprendió a ser un verdadero hombre de ciencia, amante de la universidad, de su país y propulsor de la investigación adonde quiera que este se hallara.

Realizó gran cantidad de trabajos, que presentó en revistas nacionales e internacionales. El método científico que utilizó para la mayoría de sus trabajos, le fue enseñado por Houssay en el instituto de fisiología y con el desarrolló su tesis que fue premiada en 1936.

Como ya veremos el método utilizado por Lanari sigue la mayoría de los principios que señala Karl Popper en su libro “La Lógica de la Investigación Científica”, sin conocer a éste en sus primeros años. El Dr. Alfredo Lanari ejerció una enorme y equilibrada influencia en educación, asistencia clínica e investigación. Desde el principio de su carrera el Dr. Lanari ha contribuido notablemente a diversas áreas dentro del campo de las enfermedades neuromusculares, sus trabajos sobre este tema son referencia obligada para todo aquel que quiera conocer detalladamente este grupo de patologías.

Por todo lo dicho antes, el Dr. Lanari debería ser el ejemplo a seguir para todo aquel estudiante que se inicie en la medicina.

Palabras clave: Historia de la medicina, investigación.

Abstract

Alfredo Lanari, his History and the Investigation Methodology

Following his father's steps, Alfredo Lanari was a distinguished and well-known professional he succeeded in the achievement of most of the goals he set before him. He was not only outstanding in the medicine world, but he also obtained recognition in sports.

When he entered the school of medicine he received his first lesson from his father. Dr. Bernardo Houssay became Lanari's "second father" while he was at the university and for the rest of his life. Lanari respected and admired Houssay greatly, and by his side he learnt to be a true scientific, a lover of his country and the university, and a propeller of the investigation wherever he was. He did many pieces of work,

which were published in national and international magazines. Houssay instructed him in the scientific method. At the institute of physiology; Lanari used this method in most of his pieces of work and in the development of his thesis, which was awarded in 1936.

As I have stated before the method Lanari used follows most of the principles described in Karl Popper's "The Logic of the Scientific Investigation", without knowing him in his first years. Doctor Alfredo Lanari influenced greatly on education, clinical assistance and investigation.

Since the beginning of his career doctor Lanari has impressingly contributed to different areas within the field of neuromuscular diseases; his contributions to this topic must be consulted to all those who want to know in detail these group of illnesses. Because of all I have said before, doctor Lanari should be the example to follow by every student who begins his formation in medicine.

Key words: History of medicine, investigation.

Metodología de la Investigación

El Dr. Alfredo Lanari (Fig. 1) fue un médico de importancia sustancial para el desarrollo de las ciencias médicas en la Argentina. No sólo como formador de médicos, sino también como investigador, cualidades que se consiguen con el esfuerzo y la lectura permanente. Sus trabajos eran sometidos a una dura autocrítica antes de salir a la luz.

Intentamos señalar como Lanari, sin haber conocido los trabajos de Popper, seguía los principios básicos enumerados por este último para la investigación. Tomamos como referente a Karl Popper, porque a nuestro entender, éste ha sido uno de los más grandes filósofos del siglo pasado, en lo que refiere a filosofía de la ciencia. Por último haremos una breve reseña de su vida.

¿Quién hubiera dicho que antes de 1935, año en que se publicó la "Lógica de la investigación científica" de Karl R. Popper por primera vez, ya había en la Argentina alguien que utilizaba, aún sin haber leído ese trabajo de metodología, sus principios en la investigación? Ese alguien era el Dr. Alfredo Lanari, que desde el mismo inicio de su carrera se volcó hacia esa dura profesión que es la de investigador, y lo hizo muñado de instrumentos que asegurarían la eficacia de su tarea.

Como si fuera un proceso a desarrollar en su futuro, al representar a sus compañeros en el discurso de egresados de la Facultad de Medicina, Lanari de-

cía ⁽¹⁾: "que la historia muestra que la verdad de hoy es falsedad en el mañana", y en esta forma anticipaba la dureza a que sometería todas sus hipótesis científicas, sabedor de que todo lo que está escrito es fruto de un triunfo sólo momentáneo, pues con el devenir de los tiempos lo que tenemos por sabido será superado.



Figura 1. El Dr. Lanari, a los 47 años de edad

En este discurso, por tantas razones memorable, habló de quienes se embarcarían en el trabajo de la investigación, en la labor de las universidades, en la tarea del médico, y a través de sus conceptos sentó principios que son hoy la guía para quienes intentan elevar el nivel de nuestros centros de estudio y hacerlos protagonistas en la labor investigativa. Desgraciadamente muchas de esas ideas han sido suplantadas por las banalidades de la conveniencia política, y por ello las universidades públicas en el país atraviesan los problemas que son de dominio público.

Pocos años después y cuando no eran muchos los que conocían los desarrollos de Popper, generados desde un principio en alemán, decía Lanari en una publicación de homenaje, que los trabajos del científico se debían "ver confirmados y aceptados en centros de igual categoría y actividad"², criticando a los que con facilidad difunden estudios o investi-

gaciones que no son de entidad suficiente y que deberían ser profundizados. Lo mismo decía Popper sobre tantos trabajos que sobre metodología de la ciencia se publicaban en ese momento en Europa.

Años después volvería sobre el tema al anatematizar a Adorno, Habermas y Horkheimer en un opúsculo que recién fue publicado bajo el título "Contra las Grandes Palabras", y es uno de los trabajos que integra "En Busca de un Mundo Mejor"³. Nadie debería hablar de lo que no sabe, y todos los postulados deben ser sometidos a la crítica, pues de ella saldrá la luz. Los filósofos marxistas que lo criticaron habían hablado sin haber leído sus "26 Tesis", tildándolo por ello de "positivista", cuando en realidad no era más que un liberal y por ello su instrumento era la búsqueda permanente de la verdad, a partir de la crítica. Dijo por ejemplo en su prefacio a la segunda edición de "Conjeturas y Refutaciones", escrita en enero de 1965, que parte de su tesis⁴ "es que todo nuestro conocimiento aumenta sólo a través de la corrección de nuestros errores. Por ejemplo, lo que se llama actualmente 'Realimentación negativa' no es más que una aplicación del método general de aprender de nuestros errores; el método del ensayo y el error".

Es decir que si algo fue, fue lo menos "positivista" del mundo, en la medida en que se divirtió negando las conquistas conseguidas.

Cómo sería su crítica que aseguró que "incluso nuestras teorías científicas mejor comprobadas y confirmadas son meras conjeturas, hipótesis que han tenido éxito y que están condenadas para siempre a seguir siendo conjeturas e hipótesis"⁵.

En este mismo homenaje, Lanari, personalizando en Sherrington, que fuera premio Nobel de medicina, criticó los que tienen necesidad de ser premiados por el vulgo, sabiendo que las tareas de los investigadores reciben sólo el aplauso silencioso del tiempo. Para lograrlo es necesario "sin desfallecimientos seguir investigando, como la convicción de que al realizar todas las posibilidades solo se llega, en el mejor de los casos, a servir de peldaño al que lo sigue en el mismo camino"⁶. Es decir que, Lanari parte de la idea de que por mejor que se trabaje, todo el esfuerzo será sólo un peldaño que al cabo del tiempo será superado, seguramente por otros.

Así, sumando, es como se va haciendo la cultura y el saber humanos. Lo que hacemos está montado sobre el gigantesco trabajo de las generaciones que nos precedieron.

Esta idea de la fatibilidad de los presentes será constante también en Popper, y uno de los fundamentos

de su sistema. Criterio que por otra parte no es nuevo y que el científico austríaco ubica ya en tiempo de Jenófanes, un siglo antes de Sócrates y 500 años antes de Cristo:

Pero por lo que respecta a la verdad certera, ningún hombre la ha conocido, ni la conocerá; ni acerca de los dioses, ni tampoco de todas las cosas de las que hablo. E incluso si por azar alguien pronunciase la verdad perfecta, él mismo no lo sabría: pues todo no es más que una tela tejida de conjeturas.

Y rescata después estos versos de Hesíodo, el autor de "Los Trabajos y los Días",

Los dioses nos rebelaron, desde los comienzos, todas las cosas a nosotros: pero en el curso del tiempo, podemos aprender buscando, y conocer mejor las cosas⁷.

Allí entonces resume Popper lo que intenta extraer de Jenófanes, que en pocas palabras es la idea que habrá de guiar a Lanari: a) No existe criterio de verdad; aún cuando hayamos alcanzado la verdad, nunca tendremos la certeza de ello; y b) Existe un criterio racional de progreso en la búsqueda de la verdad, y por ello un criterio de progreso científico. Aquí debemos señalar que une la idea de racionalidad con lo científico, como descartando toda hipótesis de análisis que desde el comienzo no esté impregnada de la virtud de la racionalidad.

"La ciencia, dice Popper, es una actividad crítica. Examinamos críticamente nuestras hipótesis. Las criticamos a fin de encontrar errores, en la esperanza de eliminar los errores y así llegar más cerca de la verdad".

Adviértase que dice "cerca" y no "la verdad", por la simple razón de que, en coherencia con lo dicho antes, nadie sabe nunca cuál será la verdad definitiva. Quien hace ciencia está siempre buscando un acercamiento a la verdad.

Lanari coincide: "la crítica será para el autor de una obra el más valioso auxiliar para indicarle la corrección de sus métodos científicos o la fuente de sus posibles errores. Por tanto, todo autor esperará con interés, cuando no con ansiedad, que en las revistas científicas aparezcan los comentarios que les darán o negarán la razón"⁸. Dice después: "la crítica, pues, cumple una misión útil y que se podría denominar de depuración. Por eso, aquellos a quienes las circunstancias o la vocación colocan en la redacción de las revistas, tienen el deber de afrontar la

responsabilidad de emitir un juicio adverso". Porque, como dice Popper el todo se va construyendo a partir de los errores.

En "Algunas Reflexiones sobre el Problema Universitario", Lanari sugiere que una de las misiones de la universidad es "despertar en el alumno la eterna curiosidad del conocimiento". Parte de la base aristotélica por otra parte, de que el asombro es el primer motor del saber humano.

Esto llevaría al Popper de los últimos tiempos a pensar que era "el problema" el motor, en lo que con distintas palabras, y junto al Estagirita, están de acuerdo. El asombro es el que marca la necesidad de seguir hurgando en la realidad, y es más que frecuente que ese asombrarse sea el problema que induce a investigar. Pues bien, lo interesante de una carrera de investigador o científico es saber de qué debemos asombrarnos, para de ahí lanzar hipótesis que habrán de ser siempre "contrastadas".

En ese mismo trabajo critica Lanari duramente a quienes sientan bases casi dogmáticas de pensamiento, y una vez triunfada su doctrina "no permiten discutir su veracidad". Es como un "apostolado", como una lucha por la fe, que poco tiene que hacer con la seriedad de lo científico, que debe estar abierto a la crítica, tanto en las ciencias biológicas, exactas, como sociales. Y describe duramente en un párrafo la vida del científico y del investigador: "Para ellos no basta el sol de un día de entusiasmo sino el trabajo de muchos días grises".

Porque esto es hacer ciencia, corregir hasta el cansancio, sabiendo desde el principio que se está en una búsqueda sin fin. Y en esto traía Lanari la memoria de Braun Menéndez, que decía que "no se corrige tanto criticando como tratando de comprender".

Este no admitir dogmas fue siempre para Lanari el punto de partida, como lo fue para Popper. En su "Lógica de las Ciencias Sociales", una conferencia dicha en Tubingen en 1961 y que integra el tomo "En Busca de un Mundo Mejor"¹⁰, dice que "sabemos gran cantidad de cosas, y no sólo detalles de dudoso interés intelectual, sino sobre todo cosas que además de tener una considerable importancia nos procuran un profundo conocimiento teórico y comprensión del mundo". Pero al mismo tiempo "nuestra ignorancia es ilimitada y decepcionante". Y es justamente el progreso de las ciencias el que nos va demostrando a cada paso la dimensión de nuestra ignorancia.

El conocimiento comienza, como lo dijimos, con el asombro, o con problemas; y serán también los

problemas los que marcarán la importancia de la investigación, aunque se sabe desde el principio -y esto lo confirma Lanari- de que muchos descubrimientos se han debido al azar. Pero éste llega sólo a aquellas mentes y espíritus preparados para recibir esa luz que muchos no ven ni descubren como dice Louis Pasteur.

Lanari fue discípulo y fiel seguidor de Bernardo Houssay, mientras que este último dedicó su vida a la ciencia básica y experimental, Lanari siguió el camino de la ciencia aplicada.

El método de todas las ciencias, coinciden Popper y Lanari, radica en ensayar posibles soluciones para los problemas de los cuales parten las investigaciones. Generalmente a partir de hipótesis, estas se contrastan con los elementos que tenemos para acreditar su mayor o menor aproximación a la verdad. La de hoy. Es que "la tensión entre el conocimiento y la ignorancia lleva a los problemas y a los ensayos de solución". Pero nunca podrán darse estos si no hay una mente abierta y en disposición de recoger lo nuevo y lo superador. "Cada solución de un problema, dice Popper, crea nuevos problemas sin resolver.

Cuanto más difícil sea el problema original y más osado el intento por resolverlo, más interesantes serán estos problemas nuevos. Cuanto más aprendemos acerca del mundo, más profundo será nuestro aprendizaje, más consciente, claro y bien definido será nuestro conocimiento de lo 'que no conocemos', nuestro conocimiento de nuestra ignorancia. La fuente principal de nuestra ignorancia está en el hecho de que nuestro conocimiento sólo puede ser finito, mientras que nuestra ignorancia debe ser necesariamente infinita"¹¹.

No hay una regla determinada que indique qué es lo que se habrá de investigar. "Aunque la investigación básica, elegida al azar por el propio investigador o de acuerdo a su vocación o a factores circunstanciales, se debe mantener, pues de ella se originan los progresos científicos más trascendentales y es el vivero de los futuros investigadores, la planificación de la investigación debe realizarse con miras a resolver problemas específicos". Pero siempre, frente a toda investigación, debe haber una hipótesis, dice Lanari: "La pregunta, que según Platt hace sonrojar a muchos investigadores al poner al descubierto la falta de una hipótesis previa: "sus experimentos, ¿que hipótesis confirman o qué hipótesis rechazan?, no tiene porqué producir igual bochorno en los investigadores médicos"¹².

Esa hipótesis era el "problema" de Popper, y el punto de partida de toda tarea de investigación. Para

nosotros los médicos el asunto generalmente es la enfermedad o de algo relativo a ella.

Lanari partía de la necesidad del esfuerzo, y como Popper, estimaba que la universidad era un lugar más que apropiado para unir la tarea de investigación con la de la enseñanza, no sólo porque el trabajo silencioso de la investigación contribuye a la formación del educando, sino también porque induce a muchos a seguir el camino de los investigadores, que es el presupuesto de cualquier país que quiera desarrollarse científicamente. “En la universidad deben coexistir ambas, pues la docencia cojea y se adocena si no hay creación e investigación”.

Dice más tarde que la “universidad es el vivero de los futuros investigadores”¹³.

Sin embargo, donde Lanari enuncia definitivamente su método de investigación y muestra su simpatía es en “Trabajos Científicos e Investigación Científica”¹⁴. Admite que “en determinadas ciencias, la física sobre todo, el método hipotético deductivo ha permitido avances espectaculares”. Y agrega: “En medicina, aún tan empírica, muchas veces no se pueden hacer las preguntas de Szilard, pues el hallazgo casual suele iniciar investigaciones que después siguiendo el método hipotético deductivo extienden los resultados que fueron fruto de la casualidad. La siembra en una tierra arada y abonada siempre fructifica. Ella es la mente preparada que menciona Pasteur”. En otra parte de su trabajo dice: “Una investigación se realiza porque alguien, que tiene como función primaria o secundaria la de investigar para satisfacer un impulso interno, entreve intuitivamente una hipótesis, a veces algún hecho inesperado lo pone en la pista de la explicación o de la aplicación de otro, o se da cuenta que alguna ley natural debe modificarse, o que un fenómeno puede ser incluido en los que obedecen a una determinada etiología y los ejemplos son múltiples”. Es decir que esta tarea es permanente, busca un objetivo y solo después lo somete a la dureza de la comprobación, y “habitualmente se llega menos lejos de lo que se suponía”, dice Lanari.

Pero siempre debe seguirse un método científico, “La investigación, dice Lanari¹⁵, representa en la ciencia el único método para progresar y para ver más lejos. No se parte de cero sino de una etapa en que se ha llegado por la suma de los esfuerzos de investigadores que nos precedieron; algunos, los menos, dejaron su nombre en este camino del conocimiento, los más representan la masa que permite seguir adelante en una empresa que no tiene término, sino que es inherente al intelecto humano

y sólo finalizará cuando termine la especie. Newton tiene una frase que define el carácter social y acumulativo de la ciencia: “Si he podido ver más lejos es porque he estado encaramado en los hombros de gigantes”.

Esta tarea lleva muchos fracasos, que a veces desaniman a los investigadores, pero generalmente se olvida que sobre ellos también se construye: “Comroe, en un libro que debe leer todo investigador, ‘Retrospectroscope’, insiste en que es muy distinto la exposición de una investigación en el modelo estereotipado de los artículos, tal como lo exigen las revistas científicas internacionales, en donde hay una secuencia lógica desde la hipótesis hasta las conclusiones del experimento, de lo que es la realidad de la experimentación. Posiblemente si se cumpliera la exigencia de Comroe, muchos investigadores pasarían al segundo grupo: el de los 3.000 experimentos estúpidos o hechos por casualidad y sin mayor fundamento. ¡Pero cómo se aprende de ellos! Establece seguidamente Lanari una condición, que debe estar presente en el espíritu del investigador: “la de estar convencido de la certeza de los resultados obtenidos. Se entiende con el sentido crítico”. En ello uno está seguro de la verdad alcanzada, pero con humildad, sabedor de que esta puede no ser permanente. Como decía Claude Bernard, en quien se fundó Bernardo Houssay: “La ciencia aumenta nuestro poderío en la misma proporción que disminuye nuestro orgullo”. Cuanto más sabemos más tomamos conciencia de lo que nos queda por conocer. El viejo y socrático aforisma de que “solo sé que nada sé”.

Tanto Popper como Lanari sostienen que el desarrollo permanente de la investigación científica es esencial para el mantenimiento de los conocimientos. “Es la forma de su desarrollo lo que hace a la ciencia racional y empírica; esto es, la forma en que el científico discrimina entre las teorías disponibles y elige la mejor, o (en ausencia de una teoría satisfactoria) la manera en que ofrece razones para rechazar todas las teorías disponibles, con lo cual sugiere algunas de las condiciones que debe cumplir una teoría satisfactoria”. Y más adelante resume: “pues el examen crítico de nuestras teorías nos lleva a tratar de testearlas –someterlas a contraste y derrocarlas, lo cual nos conduce, aún más allá a experimentos y observaciones en los que nadie habría soñado sin el estímulo y la guía tanto de nuestras teorías como de nuestras críticas a ellas”.

“El método de aprendizaje por el ensayo y el error -de aprender de nuestros errores- parece ser funda-

mentalmente el mismo, lo practiquen los animales inferiores o los superiores, los chimpancés o los hombres de ciencia”, concluye el epistemólogo austríaco.

En una de sus síntesis más logradas Popper dice que la ciencia progresa en la medida en que salta de problema a problema, porque la respuesta de uno es el nacimiento del otro, cada vez de mayor profundidad. “Pues una teoría científica -una teoría explicativa- es, en todo caso, un intento por resolver un problema científico, es decir un problema concerniente al descubrimiento de una explicación o vinculado con él. Sin dudas nuestras expectativas y, por consiguiente, nuestras teorías, hasta pueden preceder, históricamente, a nuestros problemas.

Pero la ciencia sólo comienza con problemas. Los problemas surgen, especialmente, cuando nos vemos defraudados en nuestras expectativas o cuando nuestras teorías nos enredan en dificultades, en contradicciones, y estas dentro de una teoría o entre dos teorías diferentes o como el resultado de un conflicto entre nuestras teorías y nuestras observaciones. Además, sólo a través de un problema adquirimos conciencia de que estamos sosteniendo una teoría. Es el problema el que nos acicatea a aprender, a hacer avanzar nuestro conocimiento, a experimentar y a observar”¹⁶.

¿Como progresa la ciencia? Para ambos a través del trabajo y del esfuerzo incansable de los científicos, y ayudados por la casualidad. Pero esta cae en las mentes preparadas y por ello es preciso el trabajo incansable. Es decir que en los principios teóricos marchaban Lanari y Popper de acuerdo, aún admitiendo que el primero de ellos no llegó a las alturas filosóficas y lógicas del austríaco, por la simple razón de que era un médico, un investigador, y no un estudioso de las teorías de la ciencia o de la metodología. Pero a través de su sentido práctico, de la acción de todos los días, de los discursos y consejos permanentes a quienes lo seguían. Lanari comprendía tal vez intuitivamente muchos de los principios que Popper desarrolló en escritos y conferencias hasta constituirse en un referente obligado para todo aquél que haga filosofía de la ciencia.

Vida y Obra de Alfredo Lanari

No alcanzarían estas líneas para hacer un desarrollo completo de la vida y obra del Doctor Alfredo Lanari. Él nació dos meses antes de lo esperado en la ciudad de Mar del Plata, ciudad donde solía veranear su familia, un 9 de febrero de 1910. Al poco

tiempo la familia se trasladó a Buenos Aires, a una antigua casona de la calle Santa Fe, con patios de grandes dimensiones, que solían albergar a los amigos de Alfredo Lanari. Allí transcurrió su infancia, rodeado de su familia.

Su padre, oriundo de Corrientes e hijo de italianos, era uno de los radiólogos más destacados de la ciudad y ya entonces era un reconocido profesional. Dada la intensidad de la actividad laboral de su padre, Alfredo y sus hermanos quedaron al cuidado de los demás miembros de la familia.

“Este ambiente familiar le inculcó al joven Lanari la validez e importancia de mantenerse fiel a los principios: y lo que en su niñez apareció como una estricta convicción de lo que para sus cánones era justo, siguió presente al andar en su camino científico, profesional y político, en forma consciente o inconsciente hasta sus últimos días”¹⁷.

Sus compañeros y familiares lo apodaban pipo, y no era un niño tranquilo. Él heredó de su abuelo paterno un carácter impaciente y temperamental. De carácter generoso y con una gran entrega por sus amigos; alguna vez dijo, ya de grande, “que el mejor trabajo científico envejecía en veinte años, cosa que no pasa con la amistad”¹⁷.

Desde muy pequeño fue una persona que se dedicó de forma intensa a toda su labor. Era el primero en llegar al colegio, se regañaba duramente cuando algo le salía mal, y era un gran deportista.

Su admiración por la naturaleza, su interés por los animales, en especial los pájaros exóticos, lo llevaban a traer del noroeste argentino una gran variedad de animales raros, para tratar de adaptarlos a las dimensiones de su casa porteña y luego al Hospital. Efectuó su escuela primaria en el colegio Champagnat, donde continuó hasta segundo año del bachillerato. Apareció aquí su carácter rebelde, que provocó un incidente por el cual fue expulsado, ingresando al año siguiente al Colegio Nacional Buenos Aires. Sin lugar a duda este fue un hecho determinante en su vida, ya que en este colegio encontró profesores a quien admirar, por su saber y cultura, como los doctores Monner Sans, Enrique Francois y Florentino Sanguinetti en literatura, Nielsen y Peralta Ramos en Biología, y compañeros con quien compartir ideales, intereses en el estudio, responsabilidades y deportes. Uno de sus amigos más entrañables fue Adalberto Goñi del cual dijera, en su discurso de Académico Recipientario que éste “...es un clínico eminente, y lo que es más importante, es un hombre eminente”¹⁸.

Con el Dr. Goñi describió el conocido signo que

lleva sus nombres en la Miastenia Gravis. Su entusiasmo por los deportes lo llevó a ser scratch de golf y a obtener a los dieciocho años el Premio Campeonato del Sur de la República en la cancha del Golf Club de Mar del Plata. Fue capitán de la primera división de rugby del Club Universitario de Buenos Aires (Fig. 2) y seleccionado en los años 1929 a 1932 en el equipo de rugby de Argentina, donde jugó partidos internacionales.

Estando el príncipe de Gales en Buenos Aires en el año 1932, el gobierno británico invitó a Inglaterra a los dos mejores estudiantes de cada carrera universitaria que a su vez fueran excelentes deportis-

tas. La universidad de Buenos Aires, en la carrera de Medicina fue representada por Alfredo Lanari y Adalberto Goñi. Estos dos estudiantes tuvieron la oportunidad de visitar en su paso por Londres, las universidades de Oxford, Cambridge y a la vez diversos hospitales.

Coincidió con su amigo Goñi en que: "el rugby nos enseña a moldear nuestro espíritu para unirnos en la labor que supera la individualidad en función de equipo. Cuando recuerdo partidos me adentro más profundamente en la calidad humana de mis compañeros de juego, porque eso reconforta mi espíritu"¹⁹.



Equipo Campeón de Rugby de C.U.B.A. (1931)
Linesman: V. Pardo de Tavera. *Parados:* L. Placio; O. Ghiso; T. Salzman; S. Viale; A. Ahumada; J. Vedoya; E. Scaglia y O. Arce. *Sentados:* A. Pavlosvky; A. Goñi; F. Torino; A. Lanusse; A. Lanari; D. de Aspiázú; C. Massini Ezcurra. C.U.B.A.

Figura 2. Equipo Campeón de Rugby de C.U.B.A (1931)

El primer maestro en la Escuela de Medicina fue su padre. Apenas terminado el 6º año del Colegio Nacional le enseñó con una clavícula y un Testut en Francés de 1885, qué era y cómo se estudiaba un hueso en S itálica.

Comenzó sus estudios de Medicina en la universidad de Buenos Aires en 1927.

Mientras cursaba su tercer año murió prematuramente su padre en una estación en Roma, en un viaje a Europa, siendo Profesor Titular de Radiología y Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Terminó sus estudios de Medicina con Medalla de Oro en 1933.

Se recibe a los 20 años de edad, en donde escribe el discurso de colación en representación de sus compañeros, que verdaderamente impresiona por su

carácter recio y franco. En el año 1934 comienza a trabajar en el servicio de clínica médica del Dr. Mariano Castex, en el Hospital de Clínicas, donde estuvo hasta 1943.

En 1936 se le otorga el premio Facultad a la mejor Tesis sobre "los transmisores químicos", realizada bajo la dirección de Bernardo Houssay, quizá el mayor maestro e inspirador de toda su vida.

En 1937 obtuvo una beca de la Universidad de Munchen, en Munich, Alemania, para desempeñarse en el servicio de Medicina del Profesor Schittenhelm hasta 1938. En el año 1938 obtiene una beca de la Universidad de Harvard, en donde estudió fisiología con el Profesor Walter Cannon, creador del término homeostasis.

A juzgar por sus escritos, el periodo pasado en Har-

vard aparece como de gran influencia en su pensamiento científico y en sus visiones del camino a seguir luego.

“Es probable que Cannon acentuara la vocación por la fisiología que Lanari había recibido de Houssay y de algún modo lo decidiera a llevarla -con sus métodos y pensamiento- a la medicina clínica”¹⁹.

De vuelta a Buenos Aires en 1939, fundó junto a otros colegas la revista Medicina, a cuyo cuerpo editorial perteneció hasta su muerte.

La revista Medicina empezó a ser citada en el mundo y a ganar acceso a los centros de información internacionales.

Al poco tiempo de esto conoce en Buenos Aires a su futura esposa, Irene Tschudi, de familia suiza asentada en Esquel, con quien se casó el 28 de diciembre de 1948 y tuvo dos hijas. Su esposa era bióloga, y fue la primera que empezó en el Instituto de Investigaciones Medicas con la aplicación del cultivo mixto linfocitario en el trasplante renal.

En 1949 fue designado profesor adjunto de clínica Médica en la Universidad de Buenos Aires.

El Profesor Raúl F. Vaccarezza, quien fuera secretario de la Facultad de Medicina, amigo del padre de Lanari y decano de la Facultad entonces, lo llevó -quizá con el deber de continuar con el cariño y el rigor que brinda todo padre- como Jefe de Fisiopatología de la Cátedra de Tuberculosis, que funcionaba en el Hospital Muñiz, donde permaneció hasta 1953. Vaccarezza fue siempre recordado por Lanari con especial devoción, quizá sólo equiparable a la que sintió por el carácter misionero de Houssay y la arrolladora personalidad de Eduardo Braun Menéndez.

En 1952 aceptó el cargo de Asesor de Fisiopatología Cardiopulmonar en Guayaquil y desde 1954 a 1957, fue profesor asistente de Medicina en la Universidad de Colorado, en Denver, USA.

En 1957 regresa al país en 1957 y es elegido Profesor titular full-time de Medicina en la Universidad de Buenos Aires y en 1958 Director full-time del Instituto de Investigaciones Medicas de la Universidad de Buenos Aires, ubicado en el Hospital Tornú, trabajos que desempeño hasta 1976, cuando se jubiló. Lanari debió crearlo todo, desde las Residencias Médicas en el Instituto hasta el entusiasmo de la gente por la investigación, y sembrar... esperando la época de cosecha. El Instituto fue su obra mayor, ya llamado por su nombre en vida y oficialmente luego de su vida.

Con su vocación y su convicción por el carácter full-time, Lanari cumplió con el bien decir de Orte-

ga y Gasset, aquello de que “un auténtico profesor universitario no va a la Universidad, está en la Universidad”.

En 1970 el rector de la Universidad de Buenos Aires, Andrés Santas, y el Decano de Medicina, Mario Brea, le pidieron que organizara el primer año de Medicina para grupos pequeños dentro del ambiente hospitalario del Instituto de Investigaciones Médicas, experiencia que se extendió a todos los años y fue conocida como la escolita. Esta experiencia fue arbitrariamente anulada en 1978, en un intento, denunciado en esa época públicamente por Lanari, de “nivelar hacia abajo”. Esta medida, con la cesantía de algunos de sus colaboradores, originó una respuesta que mostró nuevamente una de sus virtudes, su valentía personal.

En ese entonces tenía 65 años y había dejado la dirección del Instituto de Investigaciones Medicas. También fue investigador del CONICET, donde alcanzó el grado máximo, y desde 1958 a 1978 formó parte de su Directorio y de la Comisión Asesora de Ciencias Médicas.

En 1960 junto a otros investigadores, fundó la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, de la que fue presidente en 1961.

En 1972 apareció nuevamente en Lanari su preocupación fundacional y organizó la Fundación Bernardo A. Houssay, destinada a brindar apoyo económico a jóvenes de todo el país que mostraran un talento especial en las artes o las ciencias.

Desde 1973 a 1985 fue Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina, en 1976 fue nombrado Profesor Emérito de la Universidad de Buenos Aires y en 1980 Maestro de la Medicina.

Como si no bastara con lo antedicho, Alfredo Lanari recibió los premios Luis Güemes (1943) por su libro de Miotonías, Ovidio Bolo (1952) por el trabajo: Homo y Autoinjertos de pulmón en el perro, Bunge y Born (1971), Konex (1983) y Fundación A. E. Shaw (1984) (Fig. 3). El dejó, aparte de sus dos libros titulados “Miotonías” y “Los Transmisores Químicos”, 150 trabajos originales, artículos, editoriales publicados y 120 conferencias dictadas entre 1933 y 1985.

Alfredo Lanari escribió sobre diversos temas, entre los que se encontraban, la universidad, la investigación, el país, la vocación, la medicina, etc.

El bregaba para que los profesores e investigadores tengan dedicación exclusiva, o sea que estén dedicados full-time a su trabajo, y para esto se necesitaría una reforma universitaria.

El sostenía que todas las universidades, deberían

invertir en investigación, ya que si esto no ocurría una universidad sin investigación era meramente una escuela técnica.

Sus investigaciones estuvieron orientadas al estudio de las enfermedades vasculares y los problemas de sinapsis, la fisiopatología pulmonar y del aparato circulatorio y a las alteraciones fisiopatológicas en las enfermedades renales.



Figura 3. El Dr. Lanari, en la Conferencia de recepción del Premio Alejandro E. Shaw. Noviembre, 1984

Algunos de sus 150 trabajos se titulan: Influencia de la disminución de la presión intratorácica sobre la presión sanguínea de ambos circuitos²⁰, Myastenia Gravis y transmisión química neuro-humoral²¹, El *status dysraphicus* en las miotonias²², La embolectomía retrograda de la aorta terminal y las ílfacas primitivas²³, El aparato cardiovascular en los síndromes miotónicos²⁴, Miotonia artificial en el hombre por prostigmin intraarterial²⁵, Acción de la estrofantina sobre el músculo estriado de gato²⁶.

Andrés Santos dijo de él, en ocasión de recibir un premio, que "... es un prototipo porque es de esperar que su paso por esta vida sea seguido por sus discípulos y por otros que traten de emularlo y sobrepararlo. Este es el deseo de todo maestro. Fuera de serie y prototipo como Lanari, son los ejemplos que necesitan, merecen y buscan nuestra juventud y nuestro pueblo"²⁷.

Su personalidad, rigurosidad y grandeza se ve reflejada en sus discípulos, entre ellos: Aquiles Ronconi, Samuel Finkielman, Henry Teitelbaum, Basilio A. Kotsias, Eduardo Bullorsky y Alberto Agrest, éste último Académico.

"Lanari empezó a sentirse enfermo un tiempo antes de su muerte. A la vuelta de sus vacaciones habituales en El Tacurú de Villa la Angostura, bajó pálido-raro en él- de su auto; posteriores estudios descubrieron su enfermedad. Se internó en el Instituto de Investigaciones Médicas, continuó algunas de sus lecturas preferidas, se extrañó pasajeramente de cómo estas cosas también le podían pasar a él, y en la vigilia de su esposa Irene, sus hijas, amigos, discípulos y los médicos residentes y enfermeras que lo atendieron, falleció el 23 de marzo de 1985"²⁸.

Bibliografía

1. Lanari, A. Discurso de Colación. *Vocación y Convicción*. Fundación Alfredo Lanari, 1995, p 11-8, 1995.
2. Lanari, A. *De los Homenajes*. El Día Médico. Vol XII, Nro 38, 1940.
3. Popper, K. Contra las Grandes Palabras. En: *Busca de un Mundo Mejor*. (eds). Barcelona: Paidós, 1994, p 113.
4. Popper, K. Prefacio. En: *Conjeturas y Refutaciones*. (eds). Buenos Aires: Paidós. 1994, p 17 (2ª reimpresión).
5. Popper, K. Sobre el Conocimiento y la Ignorancia. En: *Busca de un Mundo Mejor*. (eds). Barcelona: Paidós, 1994, p. 61.
6. Lanari, A. *De los Homenajes*. El Día Médico. Vol XII, Nro 38, 1940.
7. Popper, K. Sobre el Conocimiento y la Ignorancia. En: *Busca de un Mundo Mejor*. (eds). Barcelona: Paidós, 1994, p 62.
8. Lanari, A. Contestación a una carta recibida por Ciencia e Investigación. *Ciencia e Investigación* 1948: 7: 288-290.
9. Lanari, A. Algunas Reflexiones sobre el Problema Universitario. La Prensa. 24 de Julio de 1956.
10. Popper, K. Lógica de las Ciencias Sociales. En: *Busca de un Mundo Mejor*. (eds) Paidós, 1994, p. 91.
11. Popper, K. Fuentes del Conocimiento. En: *Busca de un Mundo Mejor*. (eds). Barcelona: Paidós, 1994, p 74-5.
12. Lanari, A. Reflexiones Sobre la Investigación y el Futuro de la Medicina. *Vocación y Convicción*. Fundación Alfredo Lanari, 1995, p 155-164.
13. Lanari, A. Docencia e Investigación: una falsa

- antinomía. *Medicina* (Buenos Aires). 1975; 35: 338-340.
14. Lanari, A. Trabajos Científicos e Investigación Científica. *Boletín de la Academia Nacional de Medicina*. Vol. 55, 1977.
15. Lanari, A. *Diseño de la Investigación Clínica. Vocación y Convicción*. Fundación Alfredo Lanari, 1995, p 187-199.
16. Popper, K. *La Verdad, La Racionalidad y el Desarrollo del Conocimiento Científico. Conjeturas y Refutaciones*. (eds). Buenos Aires: Paidós, 1994, p 272.
17. Tschudi, I. Notas Biográficas. *Vocación y Convicción*. Fundación Alfredo Lanari, p. 3, 1995.
18. Lanari, A. Discurso del Académico Recipientario. *Boletín de la Academia Nacional de Medicina*. Vol. 51: 31-46, 1973.
19. Tschudi, I. *Notas Biográficas. Vocación y Convicción*. Fundación Alfredo Lanari, p. 5, 1995.
20. Lanari, A. Influencia de la disminución de la presión intratorácica sobre la presión sanguínea de ambos circuitos. *Medicina* (Buenos Aires). 1944: 5: 35-41.
21. Lanari, A. Myastenia Gravis y transmisión química neuro-humoral. *Revista de la Sociedad Argentina de Biología*. 1937: 239-243.
22. Lanari, A. El *status dysraphicus* en las miotonias. *Medicina* (Buenos Aires) 1940; I: 35-43.
23. Lanari, A. La embolectomía retrograda de la aorta terminal y las ilíacas primitivas. *Revista Argentina de Cardiología*. 1940: 375-379.
24. Lanari, A. El aparato cardiovascular en los síndromes miotónicos. *Revista Argentina de Cardiología*. 1941: 363-373.
25. Lanari, A. Miotonia artificial en el hombre por prostigmin intraarterial. *Medicina* (Buenos Aires) 1942: 187-191.
26. Lanari, A. Acción de la estrofantina sobre el músculo estriado de gato. *Revista de la Sociedad Argentina de Biología*. 1941: 62-71.
27. Buzzi, Alfredo; Pégola, Federico. Alfredo Lanari 1910-1985. *Clásicos argentinos de medicina y cirugía. Tomo II*. López Libreros (eds). Buenos Aires. p. 260, 1995.
28. Tschudi, I. *Notas Biográficas. Vocación y Convicción*. Fundación Alfredo Lanari. p. 9, 1995.



II Jornadas Internacionales de Cáncer de Pulmón

Centro de Oncología Torácica del Hospital
Británico de Buenos Aires

20 - 21 de marzo de 2009

Comité Organizador

DIRECTORES:

Dr. Domingo Chimondeguy.
Dr Carlos Silva.

SECRETARIOS:

Dr. Juan Braga Menendez.
Dr Leonardo Pankl

Invitados nacionales

Dr. Carlos Cardello,
Dr. Adrian Desiderio,
Dr. Artemio García,
Dr. Javier Enrique Mendizabal,
Dr. Jose Luis Morero,
Dr. Jorge Nazar,
Dra. Silvia Quadrelli,
Dr. Gustavo Lyons,
Dr. Santiago Rossi,
Dr. Cesar Saenz,
Dr. Alejandro Salvado,
Dr. Edgardo Sobrino,
Dr. Carlos Spector,
Dr. Juan Carlos Spina (h).

Invitados extranjeros

Dr. Rogelio Lilembaum - Miami - USA
Dr. Ramón Rami Porta - Barcelona - España

Programa Preliminar

VIERNES 20 DE MARZO DE 2009

8.15 hs: Introducción - Dr. Domingo Chimondeguy
8.30 hs: Opacidades en vidrio esmerilado. Radiología y diagnósticos diferenciales - Dr. Juan Carlos Spina (h)
8.50 hs: PET: cuándo y para qué? Dr. Santiago Rossi.
9.20 hs: Qué hay de nuevo en el staging del NSCLC? - Dr. Ramón Rami Porta
10.00 hs: Screening de carcinoma de pulmón: sí o no? - Dra. Silvia Quadrelli
10.30 hs: Break
11.00 hs: Estadificación invasiva del cáncer de pulmón - Dr. Ramón Rami Porta
11.30 hs: Evaluación del paciente de alto riesgo. Dr. Alejandro Salvado
11.50 hs: Resección sub-lobar en NSCLC - Dr. Ramón Rami Porta
12.20 hs: Mesa Redonda: Preguntan: Dr. C. Spector - Dr. J. Nazar - Dr. J.L. Morero
13.00 hs: Almuerzo

14.00 hs: Quimioterapia de inducción - estado actual - Dr. Rogelio Lilembaum
14.40 hs: Re-estadificación post-QT de inducción: remediastinoscopia? Dr. Ramón Rami Porta
15.10 hs: Quiz de casos clínicos: quién se opera post-QT de inducción. *Presentan:* Dr. Pablo Jordán - Dr. Leonardo Pankl. *Contestan:* Dr. Rami Porta - Dr. Rogelio Lilenbaum
15.50 hs: Break
16.00 hs: Taller de casos clínicos:
Coordinan: Dra S. Quadrelli - Dr. E. Sobrino
Docentes: Dr. R. Rami Porta - Dr. R. Lilembaum - Dr. D. Chimondeguy - Dr. C. Silva
18.00 hs: Cierre

SÁBADO 21 DE MARZO DE 2009

8.30 hs: Qué rol tienen los marcadores biológicos en el tratamiento del cáncer? Dr. Rogelio Lilembaum
8.50 hs: Lobectomía Videasistida - Dr. Gustavo Lyons

9.20 hs: Tratamiento adyuvante del carcinoma de pulmón operado, Estadios I y II. Dr. Rogelio Lilembaum
9.50 hs: Tratamiento quirúrgico del carcinoma bronquioloalveolar: un tumor especial? Dr. Ramón Rami Porta
10.10 hs: Break
10.40 hs: Ablación por radiofrecuencia en NSCLC. Dr. Adrian Walter Desiderio
11.00 hs: El tratamiento del IIIA - Dr. Rogelio Lilenbaum

11.30 hs: Radioterapia. Indicaciones actuales en cáncer de pulmón - Dr. Carlos Cardiello
11.50 hs: Tratamiento del carcinoma de pulmón avanzado - Dr. Rogelio Lilembaum
12.30 hs: Preguntas y respuestas - Coordina Dr. Carlos Silva.
Preguntan: Dr. Artemio García - Dr. Javier Mendizábal - Dr. César Saenz
13.15 hs: Cierre

Informes e Inscripción

- Inscripción sin cargo (incluye lunch y material didáctico)
- Se otorgarán certificados de asistencia
- Perdriel 74 - Htal. Británico de la Ciudad de Buenos Aires, Salón Ravenscroft
- Informes e inscripciones TEL: (011) 4309-6890

IX Jornadas Nacionales e Internacionales y I^{ER}. Encuentro de Residentes de Coloproctología Servicio de Coloproctología

15-17 de abril de 2009

Comité Organizador

DIRECTOR:

Dr. Mario C. Salomón

COMITÉ CIENTÍFICO:

Dr. Juan C. Patrón Uriburu,
Dr. Fernando Bugallo
Dr. Carlos Tyrrell

SECRETARIOS:

Dr. Federico Risté
Dr. Luis Díaz

Invitados Internacionales

Dr. Alessio Pigazzi (USA)
Dr. Neil H. Hyman (USA)
Dr. Sergio Regadas (Brasil)
Dr. Sarroca (Uruguay)
Dr. Raffaele Salfi (Italia)

Más de 20
invitados nacionales

Programa Preliminar

MIÉRCOLES 15 DE ABRIL DE 2009

Workshop de cirugía y endoscopia
Hands on -cupo limitado- (presencial)

- Cirugía: help, cirugía colónica laparoscópica en vivo, pelvis trainer, simuladores
- Colonoscopia 10 vacantes: stent colonicos, mostración de Instrumental, colonoscopías en vivo, simuladores

JUEVES 16 DE ABRIL DE 2009

- Avances en patología anal benigna
- HeLP
- Cirugía laparoscópica de colon
- Cirugía robótica en colon y recto
- Nuevas estrategias en cáncer avanzado: peritonectomía, exenteración pelviana, cirugía de la metástasis hepática

Cursos y Congresos

- Enfermedades inflamatorias
- Cáncer colorrectal y genética
- Avances en enfermedad diverticular

VIERNES 17 DE ABRIL DE 2009

- Fisiología del piso pelviano

- Cirugía LESS, Notus en colon
- Cáncer de recto
- Cirugía fast-trak
- Colonoscopia
- TRREMS

Valor de la Inscripción

- Arancel \$180
- Arancel y Hands on \$280
- Residentes miembros de la AAMRCG: (no incluye Hands on) \$30
- Residentes no miembros de la AAMRCG: (no incluye Hands on) \$80
- Alumnos del Curso Anual de la SAC:P sin cargo

Reumatología

Jornadas Científicas Bienales

2 - 3 de julio de 2009

Invitados Extranjeros

- Graciela Alarcón (Birmingham Alabama)
- Luis J. Jara Quezada (D.F Ciudad de México)

7° Curso intensivo de actualización para internistas del interior del país

24 - 28 de agosto de 2009

- Dr. Juan Carlos Barreira
jbarreira@hbritanico.com.ar
-

FRONTERAS EN MEDICINA es una publicación trimestral que acepta trabajos de Medicina clínica, quirúrgica o experimental originales e inéditos. Pueden aceptarse aquellos ya comunicados en sociedades científicas.

Para la preparación de manuscritos, la revista se ha adecuado a los requerimientos del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) en su más reciente versión disponible en <http://www.icmje.org>.

Presentación de manuscritos. Se enviarán dos copias impresas y un disquete debidamente protegido, o archivo adjunto al e-mail: fronterasmedicina@hbritanico.com.ar

- La primera página llevará: (a) el título informativo y conciso; (b) los nombres completos de los autores y de las instituciones en que se desempeñan; (c) un título abreviado para cabeza de página; (d) el número total de palabras del artículo, sin las referencias bibliográficas; (e) el nombre y dirección completa, fax y dirección electrónica, del autor con quien se deba mantener correspondencia.

- La nota que acompañe el envío de un trabajo estará firmada por todos los autores, con la indicación de la sección a que correspondería el manuscrito. Quienes figuren como autores deben haber participado en la investigación o en la elaboración del manuscrito y hacerse públicamente responsables de su contenido. Por esto para cada artículo se permite un máximo de 6 autores; si son más de 6, la carta de presentación deberá explicar la contribución de cada autor al trabajo. Las normas para la autoría se explican en extenso en www.icmje.org. Una vez aprobada la publicación del trabajo, **FRONTERAS EN MEDICINA** retiene los derechos de su reproducción total o parcial.

- Las secciones incluyen: Artículos Originales (Trabajos completos y Comunicaciones Breves), Revisiones, Caminos Críticos Comunicación de casos, Reuniones Anatómicas, Imágenes en Medicina, Editoriales, Cartas al Comité de Redacción y Comentarios Bibliográficos.

- Los Artículos Originales y Comunicaciones Breves deben publicarse en español y con un resumen en inglés.

- Los trabajos se prepararán en Microsoft Word, en papel tamaño A4, con márgenes de al menos 25 mm, escritos de un solo lado, a doble espacio, en letra de tipo Arial 12, u otra de tamaño similar. Las páginas se numerarán en forma consecutiva comenzando con la del título.

- Unidades de medida: se empleará el sistema métrico decimal, usando puntos para los decimales. Abreviaturas, siglas, acrónimos y símbolos: Se evitará utilizarla en el título y en el resumen. Sólo se emplearán abreviaturas estándar. La primera vez que se empleen irán precedidos por

el término completo, salvo que se trate de unidades de medida estándar.

- Los Trabajos Originales estarán divididos en:

- ♦ Introducción (que no debe llevar título),
- ♦ Materiales y métodos,
- ♦ Resultados,
- ♦ Discusión,
- ♦ Resumen en español y
- ♦ Resumen en inglés (Abstract), precedido por el correspondiente título.

- Los trabajos en inglés, llevarán el título en español, encabezando el Resumen, y los trabajos en español, el título en inglés encabezando el Abstract. Ambos Resúmenes se ubicarán a continuación de la primera página, y cada uno de ellos no excederá de las 200 palabras, evitando la mención de tablas y figuras. No más de cinco palabras claves, irán al final del Resumen, y las mismas, en inglés (key words) al final del Abstract. Para su elección se recurrirá a términos incluidos en la lista del Index Medicus (*Medical Subject Headings, MeSH*). Para cada sección se iniciará una nueva página.

- En la **Introducción** se presentan los objetivos del trabajo, y se resumen las bases para el estudio o la observación. No debe incluir resultados o conclusiones del trabajo.

- En el apartado **Materiales y métodos**: se incluye una descripción de (a) la selección de los sujetos estudiados y sus características; (b) los métodos, aparatos y procedimientos. En estudios clínicos se informarán detalles del protocolo (población estudiada, intervenciones efectuadas, bases estadísticas); (c) guías o normas éticas seguidas; (d) descripción de métodos estadísticos.

- Los **Resultados** se presentarán en una secuencia lógica. No repetir en el texto las informaciones presentadas en Tablas o Figuras.

- En la **Discusión** se resaltan los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones de ellos derivadas, y su relación con los objetivos que figuran en la Introducción. No repetir informaciones que ya figuren en otras secciones del trabajo.

- **Agradecimientos**: si corresponde deben preceder a la bibliografía; si cabe se citarán: reconocimiento por apoyo técnico, aportes financieros, contribuciones que no lleguen a justificar autoría. Deben declararse los Conflictos de Intereses.

- La **Bibliografía** se limitará a aquellos artículos directa-

mente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencione en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión “, et al”. Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus. La lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>.

En el texto las citas serán mencionadas por sus números en superíndices. En la lista de referencias, las revistas, los libros, los capítulos de libros, y los sitios de Internet se presentarán de acuerdo a los siguientes ejemplos:

1. Greenwood DC, Cade JE, Moreton JA, *et al*. HFE genotype modifies the influence of heme iron intake on iron status. *Epidemiology*. 2005;16(6):802-805.
2. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, *et al*. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2486-2491.
3. Humason GL 1997 Humason`s Animal Tissue Techniques, 5th ed. Johns Hopkins University Press, San Francisco, CA, USA.
4. Laird DW, Castillo M, Kasprzak L 1995 Gap junction turnover, intracellular trafficking, and phosphorylation of connexin 43 in brefeldin A-treated rat mammary tumor cells. *J Cell Biol* 131:1193-1203.

■ Las comunicaciones personales se citan en el texto.

■ Las Tablas, presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título explicativo. Las notas aclaratorias irán al pie, y no en el título. No emplear líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo tres: las que separan el título de la Tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la Tabla.

■ Las Figuras han de permitir una reproducción adecuada y serán numeradas correlativamente con una inscripción al dorso que permita identificarlas, y una leyenda explicativa en hoja aparte. Las flechas, símbolos o letras incluidas deben presentar buen contraste con el fondo. En el desarrollo del texto, las figuras se citarán de la siguiente manera (Fig 1.) y en el epígrafe de las mismas se

explicitará Figura 1.

■ Los Casos Clínicos, siguiendo igual estructura que los Trabajos Originales, pero con una extensión de no más de 1100 palabras, con hasta 3 figuras o tablas y 15 referencias.

■ Los Artículos Especiales, Adelantos en medicina (actualizaciones, reviews, historia de la medicina), tendrán una extensión máxima de 7000 palabras y no más de 70 referencias.

■ Las Imágenes en Medicina pueden corresponder a radiografías, electrocardiogramas, ecografías, angiografías, tomografías computadas, resonancia nuclear magnética, microscopía óptica o electrónica, etc. Dichas imágenes, no necesariamente excepcionales pero sí ilustrativas, irán acompañadas de una leyenda explicativa que no excederá de las 200 palabras, deben permitir una reproducción adecuada e incluir flechas indicadoras en caso necesario.

■ Las Cartas al Comité de Redacción estarán referidas preferentemente a artículos publicados en la revista. No excederán las 700 palabras, pueden incluir hasta seis referencias y una Tabla o Figura. La oportunidad y las eventuales características de los Editoriales quedan exclusivamente a criterio del Comité de Redacción.

■ Cada manuscrito recibido es examinado por el Comité de Redacción, y además por uno o dos revisores externos. Después de esa revisión se notifica al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o sobre el rechazo del manuscrito.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación.

■ Envío de la versión final: además de dos copias impresas de la versión final del trabajo, ya aceptado para publicación, el mismo se enviará en un disquete o CD, con etiqueta en la que figure el título del artículo, el procesador de textos empleado, y los programas usados para figuras y fotografías.

