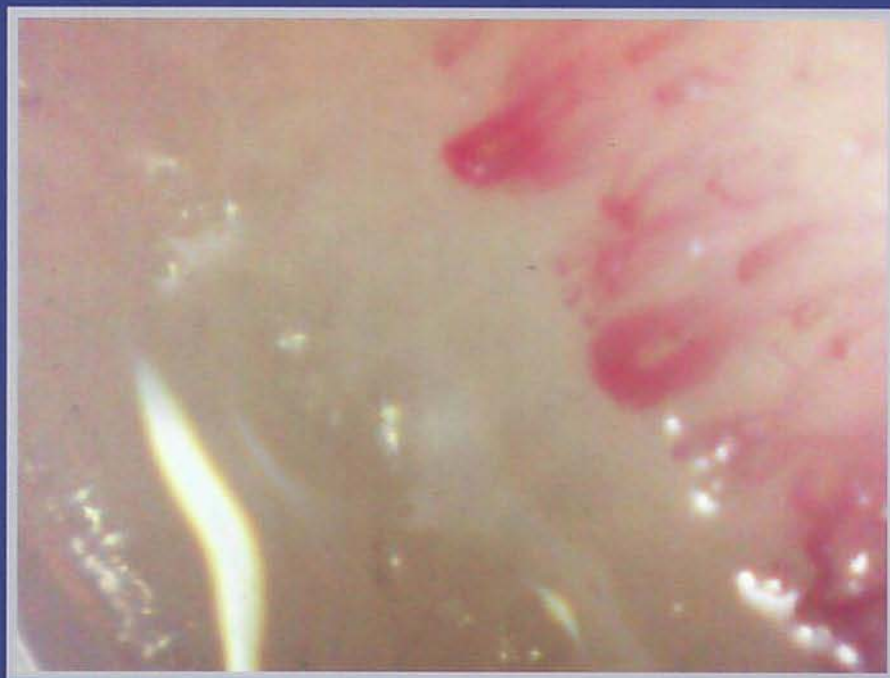


FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires



En este número

Trabajos Originales

**La hipertermia en el postoperatorio
de artroplastías no refleja infección protésica**

**Análisis de las manifestaciones sistémicas
en pacientes con síndrome Sjögren primario**

Editorial - Revisión - Imágenes en Medicina

Caminos Críticos - Caso Clínico - Historia de la Medicina - Ateneo

FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

EDITORIAL	6
TRABAJOS ORIGINALES	8
La hipertermia en el postoperatorio de artroplastías no refleja infección protésica <i>Tomas Vilaseca, Diego Mana Pastríán, German Garabano, Hernan del Sel</i>	
Análisis de las manifestaciones sistémicas en pacientes con síndrome de Sjögren primario <i>Federico Zazzetti, Mariano A. Rivero, Damián E. Duartes Noé, Alberto Gallacher, Amalia Schiel, Hugo A. Laborde, Juan Carlos Barreira</i>	14
REVISIÓN	19
Amfotericina B liposomal un análisis retrospectivo de su utilización <i>María P. Matteo, María A. Raggio, Claudia M. Waisman, Daniel Ricchione</i>	
IMÁGENES EN MEDICINA	24
Fenómeno de Raynaud bifásico <i>Mariano Adolfo Rivero</i>	
CAMINOS CRÍTICOS	25
Unidad de Dolor Torácico <i>Horacio A. Avaca, Gustavo M. Ferrari, Esteban Ludueña Clos, Cynthia Kudrle, Osvaldo D. Manuale</i>	
CASO CLÍNICO	30
Propranolol Una nueva opción terapéutica para los hemangiomas <i>M. Fernanda Greco, Juan Pablo Gallo, Gonzalo Rojo, Andrés Sibbald</i>	
HISTORIA DE LA MEDICINA	34
Historia de la Esclerosis Sistémica <i>Hugo A. Laborde</i>	
ATENEO GENERAL DE NEUROLOGÍA	45
Hemiparesia Braquío Crural Izquierda <i>Juan J. Quintana Ayala, Emanuel D. Silva, Ricardo C. Reisin, Debora Pellegrini; Gonzalo Fleire; Silvia Quadrelli</i>	
REGLAMENTO DE PUBLICACIÓN	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*)
Ubal dini, 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*)
Velázquez, 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

Aldana Accomasso

Eugenia Grané

Av. Roque S. Peña 875, 2ºF - C1035AAD

Buenos Aires, Argentina

Tel/fax: 4328-6328

Propranolol y Hemangiomas

El propranolol fue recientemente propuesto por Léauté-Labrèze y colaboradores, como una nueva opción terapéutica para los hemangiomas de la infancia¹.

Han sido tratados con propranolol 11 pacientes, a una dosis de 2 mg/kg/día, durante un período entre 2 y 10 meses, dependiendo de la severidad de los hemangiomas. En todos los pacientes se observó un cambio en el color y en el tamaño de la lesión a las 24 horas de iniciado el tratamiento. Estos cambios fueron confirmados por la observación de una menor vascularización en las ecografías doppler de control post tratamiento.

El descubrimiento del uso del propranolol en estos hemangiomas fue un hallazgo accidental¹. Posteriormente, Michele Bigorre y colaboradores² presentaron el mismo éxito terapéutico con el uso de acebutolol (otro beta bloqueante) en el tratamiento de 4 hemangiomas durante la fase proliferativa. La dosis utilizada fue de 10 mg/Kg/día.

Baselga y colaboradores³ obtuvieron el mismo resultado al tratar con propranolol 5 pacientes con hemangiomas extensos de cabeza y cuello.

En todos los trabajos se destaca que los pacientes firmaron un consentimiento previo a la realización del tratamiento con propranolol y se monitorearon frecuencia cardíaca y presión arterial antes del inicio del tratamiento.

En algunos centros se internan los pacientes para monitorearlos durante las primeras 48hs, en otros comienzan con 0.5 mg/Kg/día dividido en dos tomas diarias aumentándolo paulatinamente hasta llegar a 2 mg/Kg/día en el término de 3 semanas. Durante ese período son controlados presión arterial y frecuencia cardíaca y se alerta a los padres a observar signos de letargia o rechazo del alimento.

En el Servicio de Dermatología del Hospital Garrahan llevamos tratados 38 pacientes con dosis variables entre 2 a 3 mg/kg/día, con el mismo éxito terapéutico y solo en un paciente observamos una hipotensión transitoria. Si bien realizamos controles durante las primeras semanas y luego quincenales con cardiólogos infantiles, fueron ellos los que nos sugirieron espaciar los mismos.

En el reciente congreso de la "Society for Pediatric Dermatology" realizado en Filadelfia en Julio del 2009, los Dres. Powell y colaboradores⁴ presentaron su experiencia en el tratamiento de Hemangiomas Orbitarios y periorbitarios, y sus hallazgos fueron coincidentes con las anteriores publicaciones, sin evidencia de efectos secundarios.

El propranolol es un beta bloqueante no cardiosselectivo indicado en los niños para la miocardiopatía hipertrófica y ciertas formas de taquicardia a dosis terapéuticas de entre 0.5 a 4mg por día. La toleran-

cia es excelente. Los efectos secundarios son la hipoglucemia en el periodo neonatal o episodios de palidez, cianosis e hipotensión arterial. Debe controlarse la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se administra en forma ambulatoria^{5,6}.

Es una alternativa interesante en casos de corticoresistencia pensando en los efectos secundarios del Interferón y la vincristina^{7,8,9}.

Léauté-Labrèze han postulado que los efectos terapéuticos en los hemangiomas podrían explicarse por la acción vasoconstrictora de dicha droga, la cual se torna inmediatamente visible en los cambios de color de los hemangiomas tratados y en la disminución del tamaño de los mismos¹⁰.

Otra hipótesis, es que esta droga evitaría la proliferación y favorecería la apoptosis de las células endoteliales capilares por disminución de la expresión del VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) y del bFGF (factor básico de crecimiento de fibroblastos)^{11,12}.

No podemos saber aún, si reemplazará definitivamente a la corticoterapia general como droga de primera línea, ya que para ello deben realizarse estudios multicéntricos y a largo plazo.

Dra. M. Rosa Cordisco¹

1- Médica Pediatra y Dermatóloga.

Consultora del Hospital de Niños J. P. Garrahan. Servicio de Dermatología.

Miembro del Comité Científico de la "International Society for the Study of Vascular Anomalies"(ISSVA).

Bibliografía

1. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Eng J Med* 2008; 358:2649-51.
2. Bigorre M, Khau Van Kien A, Valette H. Beta-blocking agent for treatment of infantile hemangioma. Presentación oral. 17th International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), Boston, MA, USA, 21-24 de junio, 2008.
3. Baselga E. Propranolol for the treatment of infantile hemangiomas of infancy. Póster. 34th Annual Meeting of the Society for Pediatric Dermatology, Snowbird, UT, USA, 9-12 de Julio, 2008.
4. Al Dhaybi R. et al. Treatment of Periocular Infantile Hemangiomas with Propranolol: Review of 17 cases. Póster. 35th Annual Meeting of the Society for Pediatric Dermatology, Philadelphia, PA, USA, 9-12 de Julio, 2009.
5. Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Nothroff J, Paul T. Heart rate variability in infants with heart failure due to congenital heart disease: reversal of depressed heart rate variability by propranolol. *Med Sci Monit* 2002;8:661-666.
6. Fritz KI, Bhat AM. Effect of beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports and literature review. *J Perinatol* 1998;18:38-44.
7. Bennett ML, Fleischer AB, Jr., Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001;137:1208-1213.
8. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-1463.
9. Payarols J, Masferrer J, Bellvert CG. Treatment of life threatening hemangiomas with vincristin. *N Engl J Med* 1995, 333:69.
10. Leaute-Labreze C, Taieb A. Efficacy of beta blockers in infantile capillary hemangiomas : the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Venerol* 2008;135(12):860-2.
11. Frieden IJ, Drolet BD. Propranolol for Infantile Hemangiomas: Promise, Perfil, Pathogenesis (en prensa).
12. Jinnin M et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangiomas. *Nat Med* 2008;14:1236-46.

La hipertermia en el postoperatorio de artroplastías no refleja infección protésica

Tomas Vilaseca, Diego Mana Pastrían, German Garabano, Hernan del Sel

Servicio de Ortopedia y Traumatología
Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Tomas Vilaseca
Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.
Tel: 011-4309-6400

Resumen

La presencia de hipertermia en el postoperatorio inmediato de una artroplastía total de cadera o rodilla puede ser un factor de preocupación para el paciente y su familia, el cirujano y los médicos clínicos. El objetivo del trabajo fue analizar el significado de la hipertermia en el postoperatorio de artroplastías primarias de cadera y rodilla y su relación con la infección protésica. Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes operados entre junio 2001 y mayo 2002 de reemplazo articular de cadera o rodilla con un seguimiento mínimo de 1 año. Se analizaron 151 pacientes de los cuales 39 fueron excluidos. El registro de la curva térmica se controló desde la admisión a la sala y hasta el alta el 5º día postoperatorio. El control se realizó 2 veces por cada turno de 8 hs registrando la temperatura axilar; 39 (26%) presentaron registros de hipertermia durante los 5 días analizados. El segundo día postoperatorio fue el momento en que más pacientes presentaron registros de hipertermia. De los 39 pacientes que presentaron registros febriles, la alteración de la curva térmica pudo ser relacionada con una transfusión sanguínea en 10, con infección superficial de herida quirúrgica en 2, infección urinaria en 1 e ileo paralítico en 1. En los 25 casos restantes no se pudo identificar la causa de la hipertermia, la cual remitió espontáneamente a partir del 4º día. Ninguno de los pacientes presentó, hasta el último control, evidencia clínica, radiológica o humoral de infección protésica. La presencia de hipertermia posterior a una artroplastía, sin clínica sugestiva, no significa infección protésica. Como lo demuestra el presente estudio, de los 39 pacientes que presentaron hipertermia (26%), sólo 14 tuvieron alguna causa identificada y ninguno de ellos desarrolló infección profunda periprotésica en el seguimiento.

Palabras claves: Hipertermia. Reemplazo total de cadera y rodilla. Complicaciones posquirúrgicas. Postoperatorio.

Summary

The aim of this study was to analyze the clinical significance of hyperthermia in the immediate postoperative period after total hip or knee replacement. We reviewed the immediate postoperative clinical course of 190 consecutive patients undergoing total hip or knee replacement from June 2001 through May 2002. Thirty nine patients were excluded from the final analysis due to insufficient data. The thermal curve was initiated on admission, and temperature was measured in each patient thereafter every 8 hours during hospitalization. Out of 151 patients analyzed, thirty nine (26%) had at least one episode of hyper-

thermia during hospitalization. In most of them, hyperthermia occurred mainly on the second day after surgery. These episodes were linked to blood transfusion in ten cases, superficial wound infection in two, urinary tract infection in one, and paralytic ileus in one other patient. In the other 25 cases, the cause of hyperthermia could not be identified. None of the 151 patients presented septic loosening or required prosthesis removal during follow up. In conclusion, hyperthermia immediately after total hip or knee replacement without a significant clinical picture does not indicate prosthetic infection. In this study, out of the 39 patients that presented hyperthermia (26%), only 14 cases had an identifiable cause. None of the 39 developed a deep seated infection after a one year follow up.

Keywords: Hyperthermia. Total hip and knee replacement. Surgical outcome. Postoperative period

Introducción

La presencia de hipertermia en el postoperatorio inmediato de una artroplastía total de cadera o rodilla puede ser un factor de preocupación para el paciente y su familia, el cirujano y los médicos clínicos. Es habitual que ante un registro de hipertermia se realicen análisis de sangre, orina, radiografía de tórax, y diversos cultivos, con el objetivo de determinar la causa de la fiebre y con frecuencia estos estudios no suelen agregar datos de importancia cuando no hay signos clínicos de infección.

La génesis de la hipertermia postoperatoria es poco clara y se han señalado muchas causas posibles: trauma tisular, infección urinaria, atelectasia pulmonar, flebitis y tromboflebitis en miembro superior o inferior, infección de sitio quirúrgico, posttransfusional. Andres y col.¹ sugieren que la causa de la hipertermia puede ser el trauma quirúrgico, es decir la respuesta adaptativa del organismo a la agresión sobre hueso y músculo, ya que dicha agresión provoca liberación de pirógenos endógenos, como IL-1, IL-6, y TNF.

Caracterizar el patrón de hipertermia posterior a la artroplastía cumple dos propósitos, en primer lugar si se puede determinar la génesis de la hipertermia se podrá instituir la terapéutica adecuada y además se logra aliviar la ansiedad del paciente y su entorno, y secundariamente se optimizan los costos al evi-

tar estudios innecesarios, internaciones prolongadas, e inclusive dar el alta a los pacientes aún cuando presenten registros hipertermicos.

Material y métodos

Con el objetivo de evaluar la presencia de hipertermia en el postoperatorio inmediato y su significado, se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes operados consecutivamente de artroplastía de cadera o rodilla, primaria o revisión de causa no infecciosa, en el Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Británico de Buenos Aires durante doce meses calendario, desde el 1º junio de 2001 hasta el 31 de mayo de 2002. Se excluyeron del estudio los pacientes con seguimiento menor de un año y aquellos en que la cirugía era de revisión por infección. Ningún paciente se operó con foco de infección activa conocida. Todas las cirugías se realizaron en quirófano de flujo laminar por un equipo. El análisis no distinguió entre las operaciones hechas por residentes o médico de planta.

Durante el período evaluado, se operaron 190 pacientes, 64 varones y 126 mujeres con edad promedio fue de 69 años (26 a 94 años). Seis pacientes se excluyeron por tratarse de reimplantes de espaciadores o aflojamientos sépticos derivados de otros centros. Treinta y tres casos se excluyeron del estudio por presentar historia clínica de internación incompleta o faltante o tener seguimiento clínico y radiológico menor a un año. En 100 pacientes se realizó artroplastia de cadera (89 primarias y 11 revisiones) y en 51 artroplastía de rodilla (46 primarias y 5 revisiones). Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica con 1 g de cefazolina, EV prequirúrgica y luego cada 8 h durante 48 h, y profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular durante 21 días postoperatorios.

Los casos programados por enfermedad degenerativa articular se internan el mismo día de la cirugía y las fracturas tienen una estancia preoperatoria media de 3 días. El registro de la curva térmica se inicia en la admisión a la sala y hasta el alta el 5º día postoperatorio, según la rutina del Depto. de Enfermería para control de signos vitales, que se realiza 2 veces por cada turno de 8 h registrando la temperatura axilar. En los pacientes que presentaron registros febriles se investigan como causas probables

la transfusión sanguínea, foco pulmonar o urinario, TVP, flebitis en sitio de venopuntura e infección de herida quirúrgica. Se ha demostrado⁶ que la cateterización repetida de vía urinaria en el postoperatorio inmediato se relaciona con una mayor incidencia de infección profunda. En los pacientes que no pueden orinar espontáneamente 12 hs después de la cirugía se evita el sondaje repetido con Nelaton y se indica colocación de sonda Foley permanente, que es retirada al tercer o cuarto día postoperatorio cuando comienza a deambular por sus propios medios e ir al baño. Media hora previa a la colocación de la sonda se indica profilaxis con gentamicina 80 mg endovenoso.

Con el fin de esclarecer la importancia de la curva térmica en el postoperatorio inmediato, también se analizaron las historias clínicas de los pacientes que presentaron aflojamiento séptico operados en el Hospital Británico de Buenos Aires, desde la instalación del quirófano de flujo laminar hasta la fecha. Desde Octubre de 1998 hasta el 2004 inclusive, se registraron 11 infecciones protésicas, 8 mujeres y 3 varones, 2 rodillas y 9 caderas, en 1 paciente no pudo ser analizada la curva térmica debido a que la historia clínica se encontraba incompleta. Al analizar la curva térmica del posoperatorio solamente 1 presentó fiebre en los 5 días de internación.

Resultados

De los 151 pacientes, 39 (26%) presentaron registros de hipertermia durante los 5 días analizados. De estos pacientes, 23 eran postoperatorios de cadera, que representan un 23% de las caderas operadas y 19 rodillas, que representan un 31% de las rodillas operadas. De los 23 pacientes operados de cadera que presentaron hipertermia, 21 eran artroplastias primarias y los 2 restantes artroplastía de revisión, ninguna de las revisiones de rodilla presentó algún registro febril durante el período evaluado. El segundo día postoperatorio fue el momento en que más pacientes presentaron registros febriles. (Ver tablas 1, 2 y 3).

De los 39 pacientes que presentaron registros hiper-térmicos hubo 29 mujeres y 10 varones en los cuales la alteración de la curva térmica pudo ser relacionada con una transfusión sanguínea en 10, con infección superficial de herida quirúrgica en 2, infección urinaria en 1 e ileo paralítico en 1. En los 25

Tabla 1. Número de pacientes que presentaron registros febriles según día posoperatorio

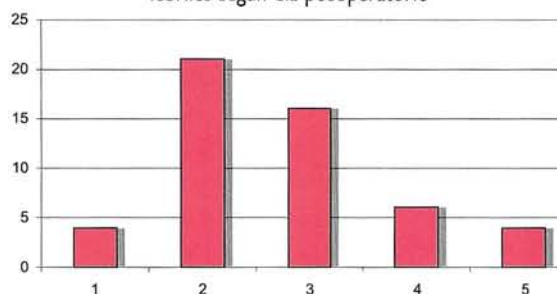


Tabla 2. Número de pacientes con registros febriles discriminando RT Cadera vs. RT Rodilla

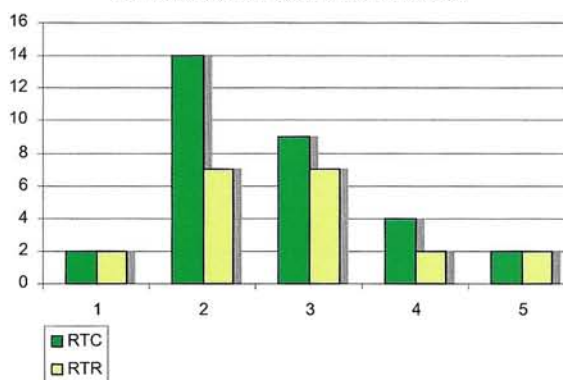
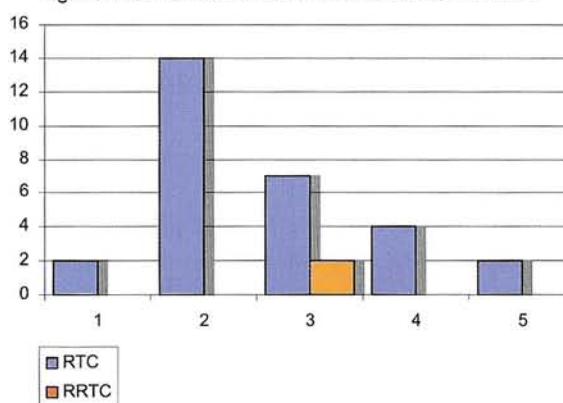


Tabla 3. Comparación entre pacientes que presentaron registros febriles discriminando RTC vs. Revisión de RTC



casos restantes no se pudo identificar la causa de la hipertermia, el que remitió espontáneamente a partir del 4° día.

En el seguimiento postoperatorio, una paciente operada de revisión de artroplastía total de rodilla por inestabilidad, que no tuvo fiebre durante los primeros 5 días luego de la cirugía, presentó a los 30 días una ruptura del aparato extensor. Evolucionó con una infección del hematoma, que requirió tratamiento quirúrgico con toilette, resu-

tura e inmovilización en extensión por 45 días y 6 semanas de tratamiento antibiótico y presentó evolución favorable a los 2 años. Los 2 pacientes que presentaron infección superficial de herida quirúrgica, requirieron drenaje quirúrgico, antibiótico terapia durante 14 días, sin infección profunda periprotésica ulterior con 2 años de seguimiento. Ninguno de los 151 pacientes incluidos en el estudio presentó aflojamiento séptico ni requirió retiro de la prótesis, hasta el último control. De los 33 pacientes que fueron excluidos por historia clínica incompleta, 21 tienen seguimiento adecuado que no evidencia ningún signo clínico o radiológico de aflojamiento séptico.

Discusión

La presencia de hipertermia posterior a una artroplastia, sin clínica sugestiva, no significa infección protésica. En este estudio, de los 39 pacientes que presentaron hipertermia (26%), sólo 14 tuvieron alguna causa identificada. Ninguno de estos 39 pacientes desarrolló infección profunda periprotésica durante el seguimiento alejado.

En ausencia de infección, varios autores coinciden en que la etiología de la hipertermia es inflamatoria, producida por la respuesta leucocítica a la degradación de sangre extravasada y por el daño de tejidos blandos y hueso⁷. Algunos han identificado como causa de la fiebre a la transfusión sanguínea, sea ésta autóloga o heteróloga².

Ritter y col. sugieren que el metilmetacrilato (cemento), utilizado como medio de fijación de prótesis de cadera y rodilla, podría ser causal de hipertermia en un pequeño porcentaje de casos⁵.

Andres y col. sugieren que la causa de la hipertermia en la artroplastia total de rodilla no es atribuible a los procesos patológicos habituales, y dicen que la principal causa es la respuesta inflamatoria. En un estudio sobre 20 casos, midieron la presencia de IL-1, IL-6 y TNF α en sangre y líquido de drenaje de dichos pacientes y observaron el aumento de estos pirógenos en pacientes que presentaron hipertermia en el postoperatorio¹ y en un estudio similar, Kristiansson y col. tuvieron en artroplastías de cadera resultados similares a los de Andres⁴.

No ha sido establecido con certeza por qué algunos pacientes tienen mayor respuesta local y sistémica que otros, y ha sido sugerido que esto depende de la cantidad de tejido traumatizado y el tiempo quirúrgico.

Guinn y col. señalan que cuanto mayor es la temperatura, mayor probabilidad de encontrar la causa de la hipertermia². En nuestra serie esto no se comprobó, ya que el paciente que presentó la temperatura más elevada no tuvo causa aparente de hipertermia. Tampoco se observó que la mayor duración de la hipertermia haya tenido correlación con la causa de la misma.

La hipertermia posterior a una artroplastia total, pareciera ser una respuesta fisiológica normal, atribuible probablemente a la degradación de sangre extravasada y a la cantidad de tejido dañado⁷. Basado en la presencia únicamente de hipertermia y en ausencia de evidencia clínica de un proceso infeccioso o un síndrome febril no existiría necesidad de realizar análisis para infecciones intrahospitalarias comunes, evitando así gastos innecesarios, internaciones prolongadas, con las complicaciones que ellas conllevan, e inclusive podría darse de alta a un paciente sin tratamiento específico.

Bibliografía

1. Andres BM, Taub DD, Gurkan I, et al. Postoperative Fever After Total Knee Arthroplasty: The Role of Cytokines. *Clin Orthop* 2003; 415: 221-231.
2. Guinn S, Castro FP Jr, Garcia R, et al. Fever Following Total Knee Arthroplasty. *Am J Knee Surg* 1999; 12: 161-164.
3. Kennedy JG, Rodgers WB, Zurakowski D, et al. Pyrexia After Total Knee Replacement: A Cause for Concern? *Am J Orthop* 1997; 26: 549-554.
4. Kristiansson M, Soop M, Sundqvist K G, et al. Local vs systemic Immune and Haemostatic Response to Hip Arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 260-270.
5. Ritter MA, Gioe TJ, Sieber JM, et al. Systemic effects of polymethacrylate. Increased serum levels of gammaglutamyltraspeptidase following arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1984; 55: 411-413.
6. Wroblewski BM, del Sel HJ. Urethral Instrumentation and Deep Sepsis in Total Hip Replacement. *Clin Orthop* 1980; 146: 209-212.
7. Shaw JA, Chung R. Febrile Response After Knee and Hip Arthroplasty. *Clin Orthop* 1999; 367: 181-189.



Análisis de las manifestaciones sistémicas en pacientes con síndrome de Sjögren primario

Federico Zazzetti¹, Mariano Adolfo Rivero¹, Damián Elvio Duarte Noé¹, Alberto Gallacher¹, Amalia Schiel², Hugo Armando Laborde¹, Juan Carlos Barreira¹

¹ Servicio de Reumatología

¹ Sección Laboratorio de Inmunología

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Federico Zazzetti

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4304-1025

reumatologia@hbritanico.com.ar

Resumen

Del 20 al 71% de los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) desarrollan manifestaciones sistémicas. El objetivo fue evaluar características clínico-serológicas y frecuencia de manifestaciones sistémicas en pacientes con SS primario. Se incluyeron 50 pacientes con SS primario. Cuarenta y uno cumplían los criterios de clasificación Europeo-Americanos 2002, todos de sexo femenino. La edad media fue $57,85 \pm 12,42$ años (rango 26-79). El tiempo de evolución fue de 9,28 años (rango 0,08-24). Treinta y cinco (85,36%) presentaron manifestaciones sistémicas. Las más frecuentes fueron artritis, trastornos psiquiátricos, vasculitis cutánea y polineuropatía. Este grupo presentó títulos de AAN $\geq 1/640$ ($p=0,028$), mayor tiempo de evolución ($p=0,01$) y una tendencia a observar hipocomplementemia y crioglobulinemia no estadísticamente significativas. La frecuencia de manifestaciones sistémicas halladas fue mayor a la reportada en otras series y se asoció a altos títulos de AAN y a mayor tiempo de evolución del SS. Un abordaje multidisciplinario enfocado en las manifestaciones sistémicas debería ser el nuevo estándar para el manejo del SS. **Palabras claves:** Sjögren; manifestaciones; sistémicas; extraglandulares

Abstract

In patients with Sjögren syndrome (SS), 20 to 71% of them will develop systemic manifestations. The objective of this analysis was to characterize clinical-serological presentation and the frequency of systemic manifestations in patients with primary SS. Fifty patients with primary SS were enrolled. Forty-one patients fulfilled the 2002 American-European classification criteria. All patients were women. Mean age at enrollment was $57,85 \pm 12,42$ years (range 26-79). Mean duration of the disease was 9,28 years (range 0,08-24). Thirty-five (85,36%) developed systemic manifestations. The most frequent were arthritis, psychiatric involvement, cutaneous vasculitis and polineuropathy. This group featured ANA titers of $\geq 1/640$ ($p=0,028$), longer course of disease ($p=0,01$), and a tendency to observe hypocomplementemia and cryoglobulinemia, not statistically significant. The frequency of systemic manifestations was greater than reported in the literature, and this subset of patients was associated with higher ANA titers and longer course of SS. A multidisciplinary approach focusing on the systemic manifestations should be the new standard for the management of SS.

Key words: Sjögren; manifestations; systemic; extra-glandular

Introducción

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por una sobreexpresión de linfocitos T y B que afecta principalmente las glándulas exocrinas¹. Se lo ha definido como una epitelitis autoinmune hallándose infiltrados linfoplasmocitarios crónicos en múltiples glándulas, particularmente salivales y lagrimales², que llevan a la pérdida progresiva de su función.

El SS es una enfermedad heterogénea que puede expresarse clínicamente de formas diferentes³. La variabilidad de su presentación puede retrasar significativamente el diagnóstico⁴. Algunos pacientes presentan la forma glandular de la enfermedad, caracterizada por sequedad de mucosas y piel (síndrome sicca), mientras otros manifiestan compromiso extraglandular. Según las series, del 20 al 71% de los pacientes desarrollan manifestaciones sistémicas^{3,5}; éstas, definidas como compromiso de órganos y tejidos no exocrinos, presentes en un considerable número de pacientes⁶; incluyen manifestaciones musculoesqueléticas, cutáneas, respiratorias, gastrointestinales, nefrourológicas, neurológicas, psiquiátricas, endocrinas, y hematológicas.

La expresión heterogénea de las manifestaciones sistémicas y el mejor conocimiento de la fisiopatogenia del SS han jerarquizado su importancia y su diagnóstico precoz en los últimos años⁷. A pesar de esto, el diagnóstico sigue siendo tardío, ya que los síntomas secos y aún más las manifestaciones sistémicas, suelen ser subestimados tanto por los pacientes como por el médico⁸. El objetivo fue caracterizar la presentación clínica y serológica y la frecuencia de manifestaciones sistémicas en una población de pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp).

Material y métodos

Cincuenta pacientes con SSp fueron incluidos entre enero de 2000 y agosto de 2008 asistidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Británico de Buenos Aires. Se confeccionó un registro utilizando Microsoft Access® que incluyó variables demográficas, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, estudios complementarios, biopsias, esquemas de tratamiento y se analizaron retrospectivamente las historias clínicas. Se consignaron manifesta-

ciones oculares (se consideró positivo un test de Schirmer menor a 5 mm en 5 minutos, un test de rosa de bengala mayor a 4 según la clasificación de Van Bijsterveld, y un tiempo de ruptura de la película precorneal o break-up time inferior a 10 segundos), manifestaciones orales (se consideró positivo un score de foco de Chisholm mayor o igual a un foco de 50 linfocitos en 4 mm² en la biopsia de glándula salival menor), manifestaciones musculoesqueléticas, respiratorias, cutáneas (la presencia de vasculitis se confirmó por biopsia), gastrointestinales, nefrourológicas, endocrinas, neurológicas, psiquiátricas. En el laboratorio se consignó la presencia de: Factor Reumatoideo (FR) por nefelometría ≥ 12 UI/ml, Anticuerpos Antinucleares (AAN) $\geq 1/160$ detectado por inmunofluorescencia indirecta usando células HEp-2, anticuerpo anti-SS-A (Ro) y anti-SS-B (La) por ELISA. La detección de crioglobulinas séricas fue realizada por criocrito. Se determinó la presencia de paraproteínas por inmunoelectroforesis y los niveles de complemento (C3 y C4) por nefelometría. La detección de Virus de hepatitis B y C se realizó por ELISA.

El registro de datos siguió los procedimientos recomendados por el Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico. Los intervalos de confianza (IC) fueron calculados para un valor de 95%. El test de Mann-Whitney se aplicó para las variables continuas y el χ^2 para las categóricas. Se tomó un valor de $p < 0,05$ para indicar significancia estadística. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Intercooled STATA 10.0.

Resultados

De los 50 pacientes con diagnóstico clínico de SSp, 41 cumplieron con 4 o más criterios de clasificación para SS propuestos por el consenso Europeo-Americano⁹, todos de sexo femenino. La edad media fue $57,85 \pm 12,42$ años (rango 26-79 años). El tiempo de evolución fue de 9,28 años (rango 0,08-24 años) desde el diagnóstico a la fecha de inclusión (Tabla 1). La biopsia de glándula salival menor se realizó en 16 pacientes y fue positiva en 12 (75%).

Treinta y cinco pacientes (85,36%; IC: 74,54-96,18) presentaron manifestaciones sistémicas (Tabla 2). Las más frecuentes fueron artritis no erosiva en 15 pacientes (36,58%), trastornos psiquiátricos en 17

Tabla 1.

Datos demográficos, manifestaciones glandulares y hallazgos de laboratorio en 41 pacientes con síndrome de Sjögren primario

Número de pacientes	41
Edad media	57.9 (26-79)
Tiempo de evolución	9.28 (0.08-24)
Xeroftalmía	100% (41)
Signos de ojo seco	
<i>Schirmer</i>	87.80% (36)
<i>Rosa de Bengala</i>	65.85% (27)
<i>Break-up time</i>	56.10% (23)
Xerostomía	95.12% (39)
Parotiditis recurrente	29.27% (12)
Biopsia labial positiva	75% (12/16)
FR	51.21% (21)
AAN	73.17% (30)
AAN título \geq 1/640	43.90% (18)
Anti-Ro/SS-A	90.24% (37)
Anti-La/SS-B	65.85% (27)
Crioglobulinemia	9.76% (4)
Anti-tiroideos	9.76% (4)
Hipocomplementemia	21.95% (9)
Hipergamaglobulinemia	58.54% (24)

(41,46%) siendo la depresión la más frecuente (15 pacientes), vasculitis cutánea en 10 (24,39%), 9 de tipo leucocitoclástica y una linfocítica, polineuropatía en 10 (24,39%) 5 de tipo sensitiva, 3 de tipo motora y 2 de tipo sensitivo-motora. Menos frecuentemente se observó: fenómeno de Raynaud en 8 (17,07%), deterioro cognitivo en 4 (9,76%), enfermedad pulmonar intersticial en 2 (4,88%) en forma de neumonía intersticial inespecífica (NSIP) y neumonía intersticial usual (UIP), compromiso renal en 2 (4,88%) caracterizado por nefritis intersticial y glomerulonefritis membranosa y lesiones desmielinizantes tipo esclerosis múltiple o "EM-like" en 1 (2,44%). Un paciente presentó una cirrosis biliar primaria posterior al inicio del SS y otro infección crónica por virus de la hepatitis B. Todos los pacientes fueron negativos para virus de la hepatitis C. La mediana de seguimiento de grupo de pacientes con manifestaciones sistémicas fue de 8 años (rango=1-24) y de 3 años (rango=1-10) en los pacientes sin manifestaciones sistémicas. No hubo diferencia significativa en la edad de diagnóstico entre ambos grupos. Los que presentaban manifestaciones sistémicas tenían mayor tiempo de evolución del SS ($p=0,01$).

En cuanto a las manifestaciones serológicas 37

Tabla 2.

Manifestaciones sistémicas en 41 pacientes con síndrome de Sjögren primario

Manifestaciones sistémicas	85.36% (35)
Artritis	36.58% (15)
Xeroderma	17.07% (8)
Fenómeno de Raynaud	17.07% (8)
Vasculitis cutánea	24.39% (10)
Xerotraquea	29.27% (12)
Enfermedad pulmonar intersticial	4.88% (2)
Dismotilidad esofágica	21.95% (9)
Gastritis crónica atrófica	14.63% (6)
Colitis linfocítica	2.44% (1)
Glomerulonefritis	2.44% (1)
Nefritis intersticial	2.44% (1)
Cistitis intersticial	4.88% (2)
Deterioro cognitivo	9.76% (4)
Lesiones EM-like	2.44% (1)
Polineuropatía	24.39% (10)
Trastornos psiquiátricos	41.46% (17)
Hipotiroidismo	41.46% (17)
Tiroiditis autoinmune	9.76% (4)

(90,24%) fueron positivos para anti-Ro/SS-A, 27 (65,85%) para anti-La/SS-B, 30 pacientes (73,17%) presentaron anticuerpos antinucleares (AAN), 21 (51,21%) fueron positivos para factor reumatoideo (FR) y 18 (43,90%) presentaron títulos de AAN superiores a 1/640. En 24 pacientes (58,54%) se observó hipergamaglobulinemia. En 9 pacientes (21,95%) se halló hipocomplementemia y en 4 (9,76%) crioglobulinemia aunque estas determinaciones solo se realizaron en aquellos con vasculitis o polineuropatía. Al comparar las características serológicas de los pacientes con y sin manifestaciones sistémicas los primeros presentaban títulos de AAN superiores a 1/640 ($p=0,028$) y si bien hubo una tendencia a observar más frecuentemente hipocomplementemia ($p=0,064$) y crioglobulinemia ($p=0,083$), no se halló diferencia estadísticamente significativa.

Discusión

En el SS, la respuesta inflamatoria local es el origen de mediadores solubles responsables de las manifestaciones sistémicas. La activación persistente de células B es considerada una característica principal de esta patología¹⁰. La producción de autoanticuerpos e hipergamaglobulinemia representan el corre-

lato serológico de este fenómeno, mientras que la vasculitis cutánea, la glomerulonefritis y el compromiso del sistema nervioso periférico o central son las manifestaciones clínicas relacionadas³. La presencia de hipocomplementemia, crioglobulinas tipo II, vasculitis cutánea, y tumefacción parotídea persistente predecirían el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas y conllevarían un peor pronóstico¹¹. En esta cohorte la frecuencia de manifestaciones sistémicas halladas (85,36%) fue mayor a la reportada en otras series^{3,5}, y se observó en el grupo de pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, pudiendo relacionarse a una estimulación sostenida de los linfocitos B. La mayoría (85%) de los pacientes con SS presentan AAN en el suero, siendo los patrones homogéneo y moteado los más observados¹². En esta cohorte altos títulos de AAN se asociaron a la presencia de manifestaciones sistémicas, habiendo tomado un valor de corte arbitrario $\geq 1/640$ por presentar $< 1\%$ de falsos positivos. Asmussen *et al*¹³ llamaron la atención sobre la asociación de títulos de AAN y la presencia de púrpura cutánea, miositis, fenómeno de Raynaud y linfopenia; mientras que otros comunicaron su presencia (a títulos $\geq 1/100$) asociada a un mayor grado de infiltración linfocitaria en la biopsia salival¹⁴. Se ha observado FR aproximadamente en 50% de los pacientes con SS, similar a lo ocurrido en esta cohorte; aunque no se correlacionó con la presencia de manifestaciones sistémicas. Un mayor número de pacientes es necesario para aseverar estas observaciones.

Adoptar el concepto de SS como una patología autoinmune órgano-específica que subsecuentemente se expande a enfermedad sistémica es tener una visión limitada del problema, ya que el mejor conocimiento fisiopatogénico permite relacionar la autoinmunidad con infecciones y malignidad, así como también unir la autoinmunidad órgano-específica con la autoinmunidad sistémica¹⁵. En la actualidad, debería adoptarse un abordaje multidisciplinario, enfocado no solo en las manifestaciones glandulares, sino también en las manifestaciones sistémicas y así optimizar su tratamiento.

Bibliografía

- Hansen A, Lipsky PE, Dorner T. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications for disease management and therapy (review). *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:558-65.
- Gerli R, Muscat C, Giansanti M, Danieli MG, Sciuto M, Gabrielli A, et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjögren's syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *Br J Rheumatol* 1997;36:969-75.
- García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Primary Sjögren Syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:270-280.
- Fox RI. Sjögren's syndrome (review). *Lancet* 2005;366:321-31.
- Theander E, Andersson SI, Manthorpe R, Jacobsson LH. Proposed core set of outcome measures in patients with primary Sjögren's syndrome: 5 year follow-up. *J Rheumatol* 2005;32:109-16.
- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts (review). *Ann Rheum Dis* 2005;64:347-54.
- Talal N. What is Sjögren's syndrome and why is it important? *J Rheumatol* 2000;27(Sup):1.
- Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjögren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 1982;9:685-690.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
- Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: why autoimmune epithelitis? *Oral Dis* 2006;12(6):523-32.
- Ioannidis JB, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long term risk of mortality and lymphoproliferative diseases and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):741-7.
- Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD. Síndrome de Sjögren primario. Manifestaciones clínicas e inmunogenéticas. *Acta Med Colomb* 1999; 24: 127-36.
- Asmussen K, Anderson V, Bendixen G, et al. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med* 1996; 239:475-82.
- Shah F, Rapini RP, Arnett FC, et al. Association of labial salivary gland histopathology with clinical and serologic features of connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1682-87.
- Theander E, Jacobsson LTH. Relationship of Sjögren's Syndrome to Other Connective Tissue and Autoimmune Disorders. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 935-947.



Amfotericina B liposomal: un análisis retrospectivo de su utilización

Farm. María P. Matteo¹, Farm. María A. Raggio¹, Farm. Claudia M. Waisman¹, Farm. Daniel Ricchione¹

¹ Servicio de Farmacia
Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Farm. Claudia Waisman
Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.
Tel: 011-4304-3840
waismcla@hbritanico.com.ar

Resumen

Se realizó un análisis retrospectivo de la utilización de amfotericina B liposomal en el Hospital Británico de Buenos Aires. En el período evaluado de dos años, recibieron tratamiento nueve pacientes adultos (45 ± 15 años), cuyos diagnósticos principales eran LMA (Leucemia mieloblástica aguda) o LMC (Leucemia mieloide crónica). Dos pacientes presentaban aspergillosis por *aspergillus spp*, uno tuvo meningitis por *cándida guilliermondi*, uno presentó una meningitis por *cándida parapsilosis* y uno desarrolló histoplasmosis por *histoplasma capsulatum*. En cuatro pacientes no se identificó el patógeno causal.

Seis de los pacientes tratados tenían, infección fúngica invasiva (IFI) e IFI refractaria, con enfermedad de base oncohematológica, de los cuales cinco fallecieron.

La utilización de amfotericina liposomal se ajustó a las recomendaciones habituales.

En cuanto a los eventos adversos, se destaca la insuficiencia renal (5 casos), en todos asociado a la administración de otras drogas nefrotóxicas.

Palabras claves: Amfotericina B liposomal, antifúngico, *cándida*, *aspergillus*, *histoplasma*

Summary

Liposomal amphotericin B: a retrospective analysis of its use

A retrospective study over a two-year period of the use of liposomal amphotericin B has been carried at the Buenos Aires British Hospital. During the analyzed period, nine adult patients (aged 45 ± 15) were treated, the principal diagnosis being either AML (Acute Myeloblastic Leukemia) or CML (Chronic Myeloid Leukemia). Two of them developed aspergillosis due to *aspergillus spp*, one developed meningitis due to *guilliermondii candida*, one had meningitis due to *parapsilosis candida*, and one had histoplasmosis due to *histoplasma capsulatum*. Four patients had no aetiological pathogen identified.

Six of the treated patients received amphotericin as treatment for invasive fungal infection (IFI) and refractory IFI, and the principal underlying illnesses being haematological malignancies. Five of them died. The use of amphotericin B liposomal followed the usual recommendations. Five cases of renal impairment were reported, all of them having received concomitantly other nephrotoxic drugs.

Keywords: Liposomal Amphotericin B, antifungal, *candida*, *aspergillus*, *histoplasma*

El objetivo de este análisis es conocer y describir el uso de amfotericina liposomal en el Hospital Británico de Buenos Aires, observando las dosis utilizadas, el número de pacientes en tratamiento, la duración del mismo y la evolución del paciente, según su historia clínica y la patología de base.

La amfotericina B es un antifúngico poliénico que se fija a los esteroides de la membrana celular fúngica, aumentando su permeabilidad y con ello la salida de elementos intracelulares¹.

En su presentación liposomal, la amfotericina B es capaz de permanecer intacta en la circulación durante períodos prolongados y distribuirse como liposomas a los tejidos donde pudieran darse infecciones fúngicas. Los liposomas se unen a la pared externa de los hongos. Una vez producida la unión, tiene lugar la liberación del fármaco.

De esta manera la formulación liposomal disminuye considerablemente la toxicidad respecto a la forma convencional de la amfotericina, permitiendo la administración de dosis más altas y un acortamiento en el período de infusión².

Debido a su baja incidencia de uso, y a su alto costo en comparación con otros antifúngicos, es que decidimos analizar la utilización de esta droga en nuestra institución.

Material y Métodos

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes a los que se les suministró amfotericina liposomal desde el Servicio de Farmacia de nuestro Hospital.

Los datos fueron obtenidos por farmacéuticos en colaboración con el Servicio de Infectología del Hospital. El período de análisis fue desde enero del 2006 hasta abril del 2008.

De las historias clínicas revisadas se relevaron los siguientes datos:

- Características del paciente según sexo y edad
- Diagnóstico principal o enfermedad de base de cada paciente
- Motivo de la indicación

- Datos inherentes al tratamiento con amfotericina liposomal (dosis, forma de administración y duración del tratamiento)

- Registro de insuficiencia renal aguda, alteraciones de enzimas hepáticas y RAM (Resistencia Anti Microbiana) durante infusión de amfotericina liposomal, si la hubiera descrita en la historia clínica

- Evolución clínica del paciente incluyendo como punto final el óbito o no del paciente.

Para este estudio se tuvieron en cuenta los siguientes criterios y definiciones:

- Pacientes entre 18 y 65 años de edad que han recibido al menos 48 hs de tratamiento con amfotericina liposomal

- Se define insuficiencia renal aguda a un aumento del 50% de la creatinina basal post exposición a la amfotericina con un pico mayor o igual a 2.0 mg/dl

- Se define como paciente neutropénico aquel cuyo recuento de neutrófilos es < 750 u/mm³ al momento de inicio del tratamiento con amfotericina

- Si a lo largo de una misma internación el paciente recibe ciclos diferentes espaciados en tiempo, se evaluarán como dos tratamientos.

Resultados

En el período de tiempo establecido, hemos registrado diez tratamientos con amfotericina liposomal, cinco hombres y cuatro mujeres entre 24 y 62 años, con una media en edad de 45 +/- 15 años.

En la revisión del diagnóstico principal o enfermedad de base de estos pacientes se destacan los diferentes tipos de leucemia (cuatro leucemias mieloblásticas agudas y dos leucemias mieloides crónicas). El detalle puede observarse en la Tabla 1 y Figura 1. Los criterios de indicación de amfotericina liposomal han sido: cuatro tratamientos (40%) se iniciaron con amfotericina liposomal por enfermedades fúngicas progresivas y potencialmente fatales, especialmente candidiasis meníngea y *aspergillus spp.* Otros cuatro (40%) se iniciaron por micosis sistémicas severas que no respondían a otros antifúngicos, y otros dos (20%) por deterioro de la función renal previa a la infusión de amfotericina liposomal. Del 40% que recibieron tratamiento por micosis sistémicas severas que no respondían a otros antifúngicos, el 20% fue indicación por esa causa solamente. A 10% de ellos se le sumó el deterioro de la fun-

Tabla 1. Distribución por diagnóstico principal

Leucemia mieloblástica aguda	4
Leucemia mieloide crónica	2
HIV	1
Aplasia medular	1
HSA	1

Tabla 2. Patógenos aislados

Aspergillus spp	2
Candida guilliermondii	1
Cándida parapsilosis	1
Histoplasma capsulatum	1

Tabla 3. RAM a amfotericina liposomal

Insuficiencia renal	5
Insuficiencia hepática	1
RAM a infusión amfotericina liposomal	1

ción renal, y la RAM a amfotericina convencional; al otro 10% restante se le sumaba la RAM a amfotericina convencional.

Las infecciones fúngicas confirmadas por cultivos positivos fueron cinco, identificándose el agente patógeno causal tal como se especifica en la Tabla 2. La forma de administración, en todos los casos, fue infusión intravenosa intermitente (60-120 minutos) de amfotericina liposomal diluida en Dextrosa al 5%.

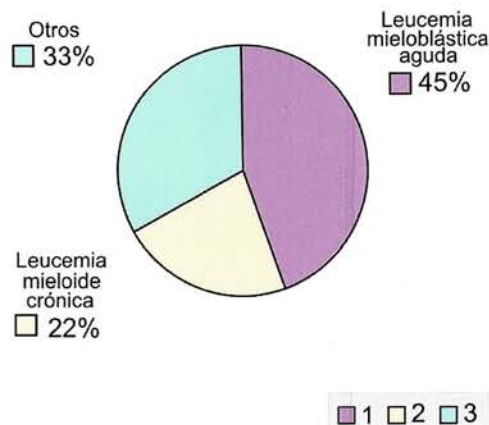
Las dosis utilizadas fueron de 3-5 mg/kg día. La duración de los tratamientos con amfotericina B liposomal, exceptuando el paciente con enfermedad HIV, fue de $9,88 \pm 7,66$ días.

De los diez tratamientos, siete presentaron RAM a amfotericina liposomal como se detalla en la Tabla 3. Los pacientes que presentaron insuficiencia renal tenían asociadas otras drogas nefrotóxicas. El paciente con RAM a infusión de amfotericina liposomal presentó disnea, poliartalgias e hipertensión arterial

Por otra parte, cinco pacientes fallecieron: cuatro durante el tratamiento (sin identificación de germen causal), tres rotaron a otros tratamientos antifúngicos, un paciente completó el tratamiento y uno suspendió por cultivos negativos y mejoría clínica. Los cinco pacientes que fallecieron tenían diagnóstico de IFI e IFI refractaria y enfermedades de base oncohematológicas, cuatro de ellos presentando neu-

Figura 1. Distribución por diagnóstico

Distribución por diagnóstico principal



tropenia al inicio del tratamiento con amfotericina liposomal.

El paciente HIV con diagnóstico de histoplasmosis del paladar tuvo buena respuesta al tratamiento.

Discusión

El costo diario del tratamiento con amfotericina liposomal en adultos de 70 Kg., a una dosis de 4 mg/kg/día, es de \$9.528,72. Un tratamiento de 2 semanas tiene un costo de \$133.402,08³.

A este costo directo hay que sumarle los costos indirectos, y los resultantes del tratamiento de los eventos adversos seguidos de su administración, cuando se presentan.

El impacto para el financiador externo y para los costos del Hospital es altísimo.

La amfotericina liposomal está indicada en el tratamiento empírico de infecciones fúngicas en pacientes con neutropenia febril⁴, en el tratamiento de pacientes con infecciones de especies de aspergillus, cándidas o cryptococcus refractarias al tratamiento con amfotericina decoxilato, o en pacientes con insuficiencia renal previa. También está indicada en el tratamiento de la meningitis criptocócica, en pacientes infectados por HIV^{5,6,7} y en el tratamiento de leishmaniasis visceral.

En todos los casos analizados en nuestro estudio, la indicación de amfotericina B liposomal coincide

con los criterios anteriormente expuestos. La dosis según bibliografía y experiencia clínica es de 3-5 mg/kg/día^{8,9}. Este rango de dosis es el que se ha utilizado en los pacientes revisados.

Dentro de los eventos adversos descritos en la literatura se destacan con una incidencia mayor al 15 %: edema periférico, hipertensión, taquicardia, escalofríos, insomnio, dolor de cabeza, rash, trastornos metabólicos, náuseas y vómitos, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatinina, anemia, leucopenia, y disnea^{10,11}. En nuestro estudio, la insuficiencia renal fue el evento más observado.

Bibliografía

1. Lopez-Berenstein G, Fainstein V, Hopfer R, et al. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections. *Ann Intern Med* 1986; 105:130-1
2. Meunier F, Prentice H G, Ringden O. Liposomal amphotericin B (AmBisome): Safety data from a phase II/III clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1991 ; 28 (Supl B) : 83-91
3. Manual Farmacéutico. Año XLVII. N°586. Alfabeta.net. Marzo 2009
4. Walsh TJ, Finberg HIV, Arndt C et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever *NEJM* 1999; 340: 764-71
5. Viviani M A, Rizzardini G, Tortorano AM, et al. Lipid based amphotericin B in the treatment of cryptococcosis. *Infection* 1994; 22: 137-42
6. Hay RJ. Liposomal amphotericin B, AmBisome *Jinfect* 1994; 28 (supl I): 35-43
7. Berenguer J, Muñoz P, Parras F, Fernandez-Baca V, Hernández Sampelayo T, Bouza E. Treatment of deep mycosis with liposomal amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:504-7
8. Martindale, Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica 1ra Edición en español. Año 2003 563-3
9. De Marie S, Janknegt R, Bakker-Woudenberg IA Clinical use of liposomal and lipid-complezed amphotericin B. *J.Antimicrob Chemot* 1994; 33:907-16
10. Insua JT, Tibaudin Osvaldo Caspofungin Revision crítica de una alternativa a los resultados clínicos y económicos de la nefrotoxicidad por Amfotericina B Grupo MSD Argentina Economía de la Salud Año 2005
11. Lacy Ch F, Armstrong LL, Goldman MP, Lance, L.L. *Drug Information Handbook 15th Edition* 2007; 119-122

Conclusión

El uso de amfotericina liposomal en nuestro hospital se ajusta a los criterios de indicación de la misma. La mayoría de la población que recibió amfotericina liposomal tenía como diagnóstico de base una enfermedad oncohematológica, y el motivo de indicación se corresponde con IFI e IFI refractaria.

Los eventos adversos presentados durante la administración amfotericina liposomal se corresponden con los descritos en la literatura.

Agradecimiento al Servicio de Infectología del Hospital Británico de Buenos Aires



Fenómeno de Raynaud bifásico

Dr. Mariano Adolfo Rivero

Servicio de Reumatología, Consultorio de capilarosopia
Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Mariano Adolfo Rivero
Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.
Tel: 011-4309-6400

Paciente masculino, comenzó desde hace 2 años con Fenómeno de Raynaud bifásico y con *puffy hands* desde hace 1 año. En el laboratorio inmunológico presenta FAN 1/2560 nucleolar. En la capilaroscopia se observa un *active sd pattern* (patente de esclerodermia activa) con predominio de megacapilares y micro-hemorragias y con menor significancia áreas avasculares. Esto denota compromiso de la microcirculación.



Bibliografía

1. Cutolo Mauricio Nailfold Videocapillaroscopy assesment of microvascular damage in systemic sclerosis J.Rheumatol .2000;27(1) 155-160
2. Houtman PM et al Diagnostic significance of nailfold capillaroscopy patterns in patients with raynaud`s phenomenon. J.Rheumatol.1986;13:556.

Unidad de Dolor Torácico

Dr. Horacio A. Avaca¹, Dr. Gustavo M. Ferrari¹, Dr. Esteban Ludueña Clos¹, Dra. Cynthia Kudrle¹, Dr. Osvaldo D. Manuale¹.

¹ Servicio de Cardiología
Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Horacio A. Avaca
Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.
Tel: 011-4309-6400
avacorhor@hbritanico.com.ar

“Creo que es importante que el médico estudie cómo conocer el pronóstico ... sabiendo y anunciando de antemano quien vivirá y quien morirá, para evitar las críticas”

Hipócrates, Aforismos II. 19

Introducción

El manejo del dolor torácico en los Servicios de Emergencias (SE) se ha convertido en un importante problema asistencial en la actualidad, por diversas razones:

- Es uno de los motivos de consultas más frecuentes, representando entre un 5 y 20% de los pacientes que acuden a los SE de un Hospital General. Se calcula que cada año son atendidos entre 5 y 8 millones de individuos con síntomas sugestivos de isquemia en EEUU y 500.000 en el Reino Unido. Aproximadamente, en el 50% de los casos se interpreta como sugestivo de un Síndrome Coronario Agudo (SCA), sin embargo este diagnóstico se confirma en sólo la mitad de los pacientes admitidos, generando enormes gastos al sistema de salud.
- Entre el 2 a 10% de los pacientes dados de alta de los SE por considerarse “no coronarios” sufren un infarto agudo de miocardio que, en el contexto del paciente no hospitalizado, tiene una mortalidad del 25%. Este tipo de error genera entre el 20 y 39% de las demandas por mala praxis.
- Esta situación pone por un lado a los médicos de los SE en posición defensiva, con tendencia a la sobreinternación, generando una medicina segura para el paciente, pero extremadamente cara. Por el otro lado, los financiadores (Estado, obras sociales, medicina pre-paga), observan que, con el aumento de la expectativa de vida, las enfermedades cardiovasculares tienen una prevalencia cada vez mayor, haciendo prioritaria la disminución de costos.

En nuestro país, el primer registro epidemiológico sobre el manejo del dolor torácico en la emergencia fue el estudio Guardia, que enroló 1280 pacientes de 14 centros, con un seguimiento a 30 días. Las conclusiones fueron que, si bien el diagnóstico de un SCA en SE es específico y sensible, sólo fue posible en el 60% de los casos. Los resultados fueron coincidentes con los datos internacionales, ya que de los pacientes internados, sólo en el 30% se certificó el diagnóstico de SCA y el 4.2% que presentaron esta patología fueron externados inapropiadamente desde la Guardia.

Definición y evolución de las Unidades de Dolor Torácico (UDT)

Preferimos definir a las UDT como una filosofía de trabajo, multidisciplinaria, que en base a un protocolo de estudio acelerado pueda mantener la calidad de la prestación de los pacientes internados, con un costo menor, dando seguridad legal al médico tratante.

Esta “antesala de la Unidad Coronaria” puede funcionar como una planta física independiente o como una unidad funcional dentro del Servicio de Emergencia General, con un tiempo pre-establecido de 12 horas desde el ingreso del paciente hasta su definición.

La primer UDT fue creada en 1981 por el Dr. Raymond Bahr del Hospital St. Agnes, Baltimore, Maryland y fue concebida para descartar infarto de miocardio (IAM), utilizando como métodos complementarios el ECG, CPK(MB) y la Prueba Ergométrica Graduada.

En estas dos últimas décadas han evolucionado los métodos diagnósticos y los objetivos son diferentes:

- Descartar el IAM
- Disminuir el tiempo puerta-balón o puerta-aguja en los pacientes con IAM establecido.
- Asegurar terapia antiagregante o antitrombótica precoz.
- Realizar diagnóstico y establecer pronóstico del SCA

Con respecto a los métodos complementarios, los marcadores biológicos (troponinas) y el ECG siguen siendo las herramientas fundamentales junto con la clínica para la estadificación inicial del paciente. Un paciente con ECG normal o no diagnóstico puede ser sometido a un estudio de esfuerzo para marcar un alta segura. La Prueba Ergométrica Graduada si bien tiene buen valor predictivo negativo (VPN), se ha mostrado menos sensible y específica que los métodos que agregan imágenes: la perfusión miocárdica, el ecocardiograma con stress (EE), el Score de calcio (SC) o la angiografía no invasiva por tomografía computada multicortes (TCMC) han demostrado un altísimo VPN. Sin embargo la carga de irradiación ligada a cada una de estas estrategias de imagen es diferente, como asimismo

sus costos en nuestro país. La dosis de radiación y el riesgo de cáncer para cada paciente individual comienza a tener jerarquía cuando la patología es tan prevalente. Una perfusión con talio expone al paciente a un equivalente de 1.250 radiografías (Rx) y con sestamibi a 600 Rx. El SC y la TCMC exponen a 100 y 750 Rx respectivamente. El correspondiente riesgo de cáncer por estudio en adultos de 50 años es de 1 en 500 para el talio; 1 en 1.000 para el sestamibi; 1 en 5000 para el SC y 1 en 750 para la TCMC. En nuestro centro utilizamos el ecoestrés como modalidad diagnóstica, ya que además de tener la misma sensibilidad y especificidad, el diagnóstico anatómico del ecocardiograma basal nos permite, en muchas oportunidades, establecer diagnósticos diferenciales.

Funcionamiento

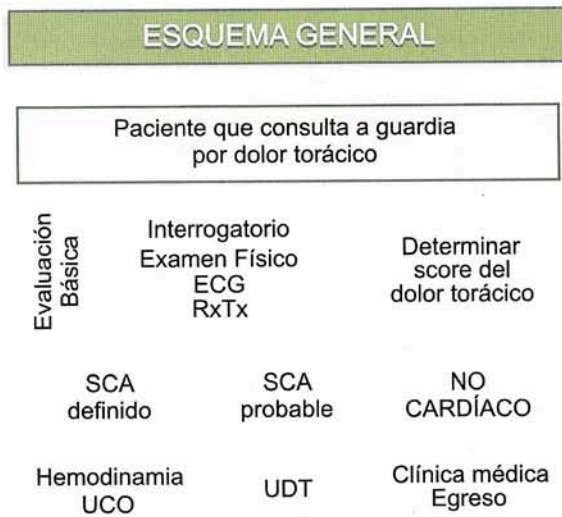
A los pacientes que ingresan al SE con diagnóstico de dolor torácico no traumático, se les realiza una evaluación inicial (figura 1), si el diagnóstico es SCA probable ingresa en la UDT. Durante su permanencia en la misma el paciente se encuentra con monitoreo electrocardiográfico y con una vía intravenosa de seguridad. Se realizan ECG seriados (cada 2 horas) o ante la reaparición del dolor y determinación de marcadores biológicos (Troponina T y CPK fracción MB) a las 8 a 12 horas del último dolor o del dolor considerado como índice. La aparición de alteraciones dinámicas del segmento ST en los ECG seriados, cambios en el ECG intradolor o incremento de los marcadores biológicos, implican la derivación a UCO.

Aquellos pacientes que ingresan con dolor en el momento de la consulta son examinados inicialmente con ECG y ecocardiograma (figura 2), de lo contrario siguen el protocolo habitual (figura 3).

Protocolo

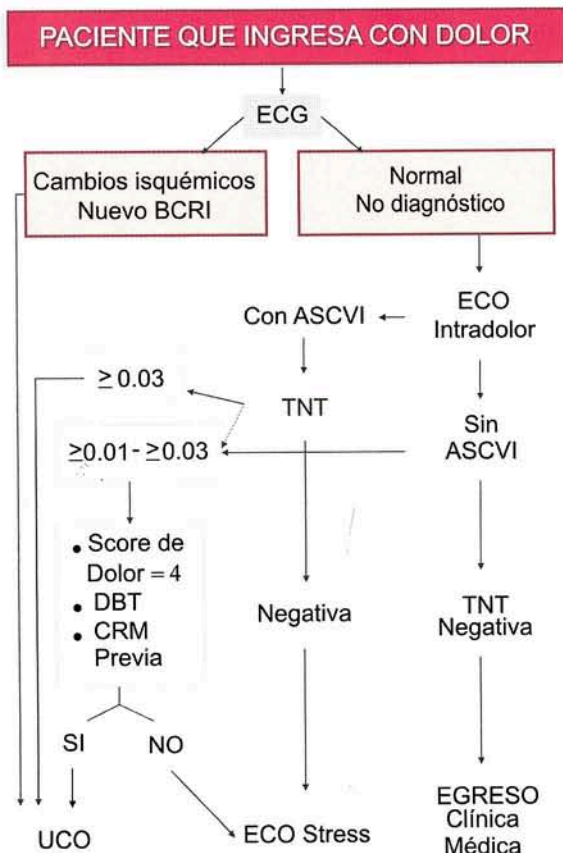
Se envían a domicilio los pacientes con bajo monto isquémico, con pautas de alarma y con control clínico electrocardiográfico a las 48 horas, 1 mes, 6 meses y 1 año. Es un trabajo de investigación independiente, iniciado luego de tener un grupo histórico de 2000 pacientes con control a 1 año. Los pacientes que no firman el consentimiento informado, son admitidos en sala general (práctica habitual fuera de protocolo).

Figura 1. Esquema General



BCRI: Bloqueo completo rama izquierda
 ASCVI: Alteraciones segmentarias de la contractilidad del ventrículo izquierdo
 DBT: Diabetes TNT: Troponina T
 CRM: Cirugía de revascularización miocárdica

Figura 2. Camino crítico del paciente que ingresa con dolor

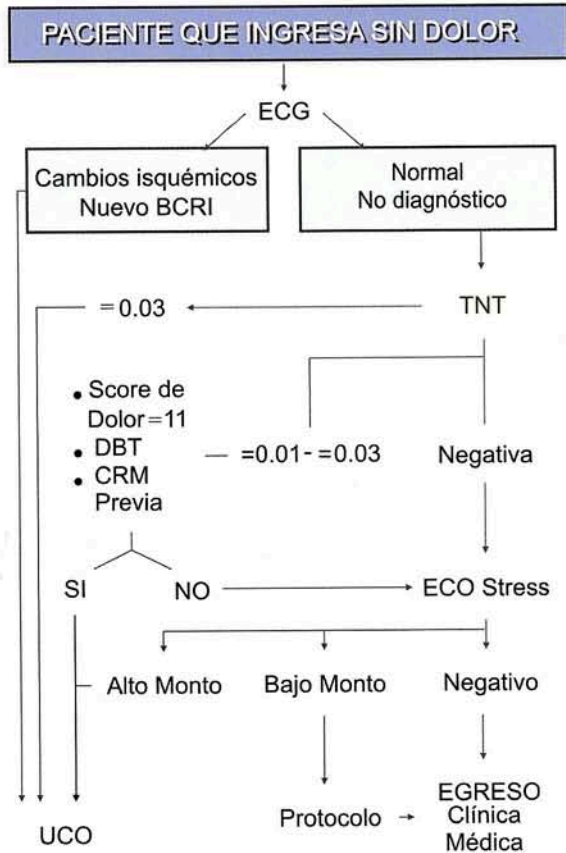


Determinación del score de dolor.
 Seguimos las recomendaciones de Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF et al, ACCF/AHA/ACEP/AAHA/ASNC/SCAI/SCCT/SMCR Appropriateness criteria for stress echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force. Se considera :

Localización	
Retroesternal - precordial	+3
Hemitorax izquierdo - cuello	+2
Mandíbula - epigastrio	+2
Apex	-1
Características	
Opresivo - Angustiante	+3
Pesadez - Estrechante	+2
Punzante - Pleurítico	-1
Irradiación	
Brazos - Hombros - Cuello	+1
Mandíbula - Dorso	+1
Síntomas acompañantes	
Disnea - Sudoración - Náusea	+2
Historia De Angina	+3

Interpretación
 Score ≤ 4: Baja probabilidad de angina
 Score > 4: Alta probabilidad de angina
 Score ≥ 10 Muy alta probabilidad de angina. Considerar IAM

Figura 3. Camino crítico del paciente que ingresa sin dolor



Resultados

Múltiples estudios han demostrado que los pacientes dados de alta luego de un estudio de apremio negativo es seguro. De todos modos hay que considerar que un 0.05% puede presentar un evento mayor (necesidad de revascularización, IAM no fatal o muerte).

Del total de pacientes evaluados, un 10% presentará como diagnóstico final SCA.

El problema principal radica en el subgrupo de pacientes con muy bajo riesgo y pruebas evocadoras de isquemia positivas. Estos tienen coronarias angiográficamente normales en el 65% de los casos, casi el doble de probabilidad de tener enfermedad coronaria significativa. No hay una conducta definida para esta situación clínica y quizás sea la indicación precisa de la TCMC en la UDT.

Bibliografía

- Alpert JS. Prognosis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998;19:979-80
- Farkouh MF. A clinical trial of a chest pain observation unit for patient with unstable angina. *Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) investigators. N Engl J Med* 1998; 339: 1882-8
- Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *Review article N Engl J Med* 2000; 342: 1187-1194
- Gibler WB. Chest pain units: do they make sense now? *Ann Emerg Med* 1997; 29: 168 – 171
- Zalenski RJ. National Heart Attack Program **position paper**: chest pain centers and programs for the evaluation of **acute cardiac** ischemia. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 462-71
- Cohen MG, Estudio GUARDIA, GEMA. Análisis de los **recursos** utilizados en el manejo del dolor precordial. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65: 41-54
- Braunwald E. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST myocardial infarction
- Ramos H. Diseño y funcionamiento de la Unidad de Dolor Torácico. *Rev Argent Cardiol* 2005; 34(1): 28-37
- Arruda-Olson AM. Prognostic value of exercise echocardiography in 5798 patients: is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 625-631
- Mieres JH. Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association: Role of non invasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 682-696
- Stein RA. Safety and utility of exercise testing in emergency room chest pain centers: an advisory from the Committee on Exercise, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 1463-1467
- Mather PJ. Echocardiography, nuclear scintigraphy and stress testing in the emergency department evaluation of acute coronary syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19: 339-349.
- Buchsbaum M. Emergency department evaluation of chest pain using exercise echocardiography. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 196-199
- Bedetti G. Stress echo in the chest pain unit: the SPEED trial. *Int J Cardiol* 2005; 102: 461-467
- Conti A. Effectiveness of a multidisciplinary chest pain unit for the assessment of coronary syndromes and risk stratification in the Florence area. *Am Heart J* 2005; 144: 630-635
- Sicari R. European Association of Echocardiography: Stress echocardiography expert consensus statement. *Eur J Echocardiography* 2008; 9: 415-437
- Marcassa C. European Council of Nuclear Cardiology; European Society of Cardiology Working Group 5 (Nuclear Cardiology and Cardiac CT) Clinical value, cost-effectiveness and safety of myocardial perfusion scintigraphy: a position statement. *Eur Heart J* 2008; 29: 557-563
- Budoff MJ. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006; 114: 1761-1791
- Goldstein JA. A randomized controlled trial of multislice coronary computed tomography for reevaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 863-871
- Schroeder S. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 531-556
- Bragulat E. Performance Assessment of an Emergency Departments Chest Pain Units. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(3): 276-284
- Khare R. Diagnostic uncertainty and costs associated with current Emergency Department evaluation of low risk chest pain. *Crit Pathways in Cardiol* 2008; 7: 191-196
- Consensus and recommendations from the Cardiac Troponins Biomarker Working Group of the Health and Environmental Sciences Institute. *Am Heart J* 2009; 158: 21-29



Propranolol: Una nueva opción terapéutica para los hemangiomas

M. Fernanda Greco¹, Juan Pablo Gallo², Gonzalo Rojo³, Andrés Sibbald⁴

¹ Médica Pediatra y Dermatóloga infantil. Servicio de Pediatría.

² Cardiólogo infantil. Servicio de Cardiología.

³ Médico Pediatra. Servicio de Pediatría.

⁴ Médico Pediatra. Jefe del Servicio de Pediatría.

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dra. M. Fernanda Greco

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309-6400 (int. 2610)

fergreco@hotmail.com

Resumen

Los hemangiomas son los tumores benignos más frecuentes de la infancia, se presentan en el 3-10 % de la población durante el primer año de vida. El 25% de los mismos pueden presentar complicaciones y requerir tratamiento.

La complicación más frecuente de los hemangiomas son las úlceras, generando dolor y gran malestar. De acuerdo a su localización y crecimiento, pueden comprometer funciones vitales como la respiración, interferir en el desarrollo de la visión y audición, como así también, ocasionar desfiguramiento dejando secuelas cicatrizales permanentes de gran impacto psico-social para el paciente y la familia.

El tratamiento de elección durante años han sido los corticoides orales y en segunda línea el interferón alfa y la vincristina.

El propranolol, un beta bloqueante no selectivo, se presenta como una nueva opción terapéutica para dichos tumores, siendo la dosis via oral de 2 mg/kg/día.

Introducción

Los hemangiomas son tumores benignos, comunes en la infancia, que se originan de las células endoteliales vasculares. Se observan en el 1-2% de los recién nacidos y en el 5-10% de los niños antes del año, principalmente en los de origen caucásico¹.

Se desarrollan generalmente dentro de las primeras semanas o meses de vida. Su evolución natural consta de una etapa inicial o fase proliferativa, con un crecimiento acelerado (angiogénesis) que suele durar hasta los 10 a 18 meses. Luego su crecimiento se detiene y disminuye gradualmente de tamaño, siendo reemplazado por tejido fibroadiposo, característico de la fase involutiva. Dicha fase puede extenderse hasta los 7-10 años.

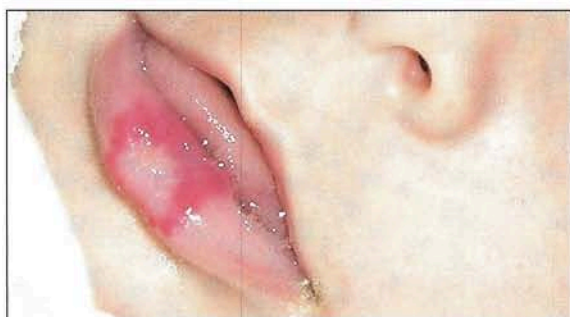
Los hemangiomas complicados (10-20%) son aquellos que pueden generar cierta morbilidad, debido a la posibilidad de ulceración en áreas críticas como la oral o genital, de obstrucción de orificios naturales dificultando la respiración, de alteración del desarrollo de la visión o audición y de desfiguración con impacto cosimético. El tratamiento de elección de los hemangiomas complicados se ha basado en los corticoides orales², y en menor medida, en el interferón alfa y la vincristina^{3,4}. Sin embargo, desde el año 2008 han surgido trabajos y exposiciones en congresos reportando las cualidades del tratamiento con propranolol para estos tumores.

El propranolol es un beta bloqueante no selectivo que se administra por vía oral a una dosis de 2 mg/kg/día. El tratamiento con propranolol ha demostrado ser altamente efectivo con una rápida respuesta,

Figura 1a. Hemangioma ulcerado. Inicio del tratamiento con Propranolol.



Figura 1b. 1 y 3 meses post tratamiento con propranolol



posicionándose actualmente como la droga de elección para los hemangiomas complicados⁵.

Casos Clínicos

Se resumen a continuación dos casos de hemangiomas complicados tratados con propranolol por vía oral.

Paciente 1: Paciente de sexo masculino, de 1 mes y 8 días de edad, que presenta desde la primera semana de vida una lesión vascular superficial y profunda en el labio inferior, correspondiente a un hemangioma en etapa proliferativa. En el área central del mismo, se halla una ulceración de 2 x 3 cm de 7 días de evolución. No presenta antecedentes perinatológicos o familiares de importancia y su estado de salud y maduración se encuentran dentro de parámetros normales para la edad (Fig. 1a). El hemangioma ulcerado es doloroso, dificulta la alimentación y posee un gran potencial de cicatriz residual, por lo cual junto con sus padres se decide iniciar el tratamiento con propranolol. La valoración cardiológica previa de rutina, con electrocardiograma y ecocardiograma, es normal. Se inicia tratamiento a 1 mg/kg/día por 1 semana y luego de constatar buena tolerancia se incrementa a 2 mg/kg/día. La lesión respondió rápida y favorablemente cicatrizando la úlcera, dentro de los 7 días a dosis de trata-

miento. El hemangioma presentó una significativa disminución de su tamaño (Fig. 1b). El tratamiento se mantuvo durante 3 meses, tiempo considerado suficiente para evitar nuevas complicaciones. El descenso del propranolol se realizó en forma gradual y la valoración cardiológica posterior fue normal.

Paciente 2: Paciente de 14 meses, sexo femenino, sin antecedentes patológicos de importancia, se presenta con una tumoración blanda, con componente vascular superficial y profundo en la región parotídea derecha de 10 cm de diámetro (Fig. 2a). La lesión, presente desde la segunda semana de vida y con crecimiento gradual, es compatible con un hemangioma mixto en etapa proliferativa constatado con Tomografía Computada (TC) con y sin contraste con gadolinio (Fig. 2b). Debido al riesgo de desfiguración, se decide junto con sus familiares iniciar tratamiento con propranolol vía oral, del mismo modo que en el paciente anterior. Una semana posterior al inicio del tratamiento se observa reblandecimiento de la lesión, y luego una marcada y progresiva disminución de su tamaño (Fig. 2c). La paciente lleva tres meses de tratamiento con buena tolerancia al mismo hasta la fecha.

Discusión

Los hemangiomas son tumores formados por célu-

Figura 2a. Hemangioma parotídeo.
Inicio de tratamiento con propranolol



Figura 2b. TC Corte axial y coronal. Tumoración parotídea derecha.



Figura 2c. Hemangioma parotídeo. 2 meses posteriores



las principalmente endoteliales, acompañados de pericitos, mastocitos y células dendríticas que presentan un crecimiento acelerado y desorganizado. Sue-

len ser más frecuentes en el sexo femenino con una relación de 2.5-4:1 con respecto a los varones. También se observa mayor prevalencia en los recién nacidos de pretérmino, en niños de bajo peso para la edad gestacional, en embarazos múltiples, con antecedentes de punción de vellosidad coriónica o de líquido amniótico, en madres con antecedentes de preeclampsia, edad avanzada y alteraciones placentarias⁶⁻⁷⁻⁸. Si bien ocurren en forma esporádica, el 12% de los pacientes tiene un familiar de primer grado con antecedentes de un hemangioma⁸. Algunos autores plantean la transmisión autosómica dominante⁹. Los hemangiomas pueden ser únicos o múltiples; cutáneos o extracutáneos. La mayoría de los pacientes posee sólo un hemangioma, aunque un 20% presenta al menos dos. La incidencia de hemangiomas múltiples (> de 5) es de 29.5%⁸. La localización extracutánea más frecuente es la hepática.

En su mayoría (60%) se localizan a nivel de cabeza y cuello, aunque pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo. La localización más común es la región centofacial, en áreas de líneas de fusión embrionaria¹⁰.

La fase proliferativa de los hemangiomas se caracteriza por una marcada y desorganizada angiogénesis que es responsable de su extensión, volumen y velocidad de crecimiento. Esta etapa dura aproximadamente hasta los 10-18 meses de vida, pero el mayor crecimiento se evidencia dentro de los 3 primeros meses. Por lo tanto, su valoración inicial es crítica para prevenir sus complicaciones.

La fase involutiva comienza aproximadamente a los 18 meses y se caracteriza por la detención de la angiogénesis, apoptosis celular e involución del hemangioma. Esta etapa es gradual y puede durar hasta los diez años.

Si bien la mayoría de los hemangiomas, por ser localizados y autolimitados no necesitan tratamiento, existe un grupo menor (24%) de hemangiomas complicados, que sí lo requerirá¹¹.

El propranolol es un beta bloqueante no selectivo que se administra por vía oral a una dosis de 2mg/kg día y cuyos efectos adversos, no frecuentes a considerar, incluyen principalmente palidez, hipotensión, bradicardia y broncoconstricción en pacientes susceptibles.

La respuesta al propranolol de los hemangiomas fue

un hallazgo casual: un paciente con un hemangioma nasal complicado fue tratado con corticoides sistémicos sin mayor respuesta; se le diagnosticó luego una miocardiopatía hipertrófica obstructiva por la cual fue tratado con propranolol, al día siguiente de iniciado el propranolol el hemangioma disminuyó su coloración, y en días posteriores la consistencia. Los corticoides se suprimieron en forma gradual y el hemangioma continuó involucionando. El segundo paciente presentaba un hemangioma extenso en miembro superior y facial, con aumento del gasto cardíaco atribuible a la lesión. Se inició propranolol con la misma rápida respuesta involutiva. Así fueron sucediéndose los casos reportados. Se han presentado nuevas series avalando buenos resultados con propranolol, acebutolol y recientemente con timolol tópico para los hemangiomas superficiales¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶.

Se postula que el efecto terapéutico del propranolol se debería a una vasoconstricción, por inhibición de los receptores rVEGF1 (receptor del factor de crecimiento vascular endotelial 1) y bFGF (factor de crecimiento fibroblástico)^{5,17}. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) tiene un rol crucial en la angiogénesis de los hemangiomas. El desbalance de los factores proangiogénicos (rVEGF2) y antiangiogénicos (rVEGF1), serían los responsables del crecimiento del tumor¹⁷. Se han demostrado niveles séricos de VEGF y urinarios de bFGF aumentados en pacientes con hemangiomas en etapa proliferativa¹⁸.

Conclusión

El propranolol surge como una nueva opción terapéutica para los hemangiomas complicados por su rapidez de acción y eficacia.

A pesar de los resultados satisfactorios actuales, su utilización sólo lleva un año de experiencia a nivel mundial y se requiere aún mayor evidencia para confirmar estos hallazgos, así como también, para poder compararlos con las terapéuticas previas.

Bibliografía

1. Frieden et al. Infantile Hemangiomas: Current knowledge, future directions. *Pediatr Dermatol* 2005; 22:383-406.

2. Bennett ML, Fleischer AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas; an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001; 137:1208-1213.
3. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-1463.
4. Payarols JP, Masferre JP, Bellvert CG. Treatment of life threatening hemangiomas with vincristin. *N Engl J Med* 1995; 333:69.
5. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
6. Frieden I, Eichfield L, Esterly N, Geronemus R., Malory S. Guidelines Outcomes committee Guidelines of care for hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:631-7.
7. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of Infancy. *Arch Dermatol*; 2002 Dec; 138(12): 1567-76.
8. The hemangiomas investigator group. Haggstrom A et al. Prospective study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal and Perinatal Characteristics. *J Pediatr* 2007;150: 291-4.
9. Walter JW, Blei F, Anderson JL, Orlow SJ, Speer MC, Marchuk DA. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangiomas. *Am J Med Genet* 1999;82:77-83.
10. Waner M, North P, Scherer K, Frieden I, Waner A, Mihm M. *Arch Dermatol* 2003;139:869-875.
11. HIG: Haggstrom et al. Prospective study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment. *Pediatr* 2006;118:882-887.
12. Leaute-Labreze C, Taieb A. Efficacy of beta blockers in infantile capillary hemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Ve-nerol* 2008;135:860-2.
13. Fritz KI, Bhat AM. Effect of beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports and literature review. *J Perinatol* 1998;18:38-44.
14. Bigorre M, Khau Van Kien A, Valette H. Beta-blocking agent for treatment of infantile hemangioma. Presentación oral. 17th International Workshop of the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), Boston, MA, USA, 21-24 de junio, 2008.
15. Baselga E. Propranolol for the treatment of infantile hemangiomas of infancy. Póster. 34th Annual Meeting of the Society for Pediatric Dermatology, Snowbird, UT, USA, 9-12 de Julio, 2008.
16. Pope E, Ajith C. Timolol gel for infantile Hemangiomas: A pilot study. Poster. 35th Annual Meeting of the Society for Pediatric Dermatology, Philadelphia, PA, USA, 9-12 de Julio, 2009.
17. Jinnin M et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangiomas. *Nat Med* 2008;14:1236-46.
18. Przewratil P, Sitkiewicz A, Wyka K, Andrzejewska E. Serum levels of VEGF and bFGF in Children with Hemangiomas and Vascular Malformations. *Pediatr Dermatol* 2009; 26:399-404.



Historia de la Esclerosis Sistémica

Dr. Hugo A. Laborde¹

¹ Médico de planta del servicio de Reumatología
Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Hugo A. Laborde
Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.
Tel: 0011-4309-6400 Fax: 011-4309-3393
laborde@intramed.net.ar

Resumen

La Esclerosis sistémica (Esclerodermia) es una enfermedad generalizada del tejido conectivo, de etiología desconocida, que produce fibrosis y cambios degenerativos de la piel (esclerodermia), membrana sinovial, vasos arteriales, músculo esquelético, y ciertos órganos internos, especialmente el tracto gastrointestinal, pulmón, corazón y riñón.

Desde la más remota antigüedad se encuentran descripciones de pacientes con alteraciones cutáneas que pudieron haber sido casos de Esclerodermia y desde fines del siglo XIX su reconocimiento se hizo certero. En el siglo pasado el conocimiento sobre su patogenia, la clasificación en subgrupos clínico-serológicos ha permitido establecer pronósticos y tratamientos más precisos. A lo largo de la historia ha tenido distintas denominaciones (ver Tabla).

Historia del compromiso cutáneo

Hipócrates (460-370 a.C.) podría ser quién por primera vez habría reconocido esta entidad en un hombre de Atenas quién tenía engrosamiento de la piel y prurito que falleció por hidropesía: “en aquellas personas en quienes la piel está tirante, reseca y endurecida, la enfermedad termina sin sudores” (aforismo V.71)¹.

También Galeno (131-210 d.C.) pudo haber reconocido esta enfermedad: “en cuanto el paciente se desviste por la palidez, frialdad, engrosamiento y dureza de los tegumentos” debido a la disminución de la sudoración sin aumento de la temperatura ante el ejercicio y la llamó “enfermedad por constricción de los poros”².

Por otro lado Oribasius (325-403 d.C.), Aetius de Amida (6^a centuria d.C.), Paulus Aegineta (625-690 d.C.) y Avicenna (980-1036 d.C.) también describieron pacientes con enfermedades cutáneas “compatibles” con Esclerodermia.

Recién seis siglos después, Zacutus Lusitanus en 1634 y Diemerbroeck en 1660 hacen descripciones que podrían corresponder a esta enfermedad. Diemerbroeck escribió sobre una mujer cuya piel era “hard like the taut membrane of a war drum, and also rather cold; and yet she had no sense of touch, so that if she were stuck with pins or if fire were applied to he, she had no sense of hurt or pain there from. But if she

Tabla I. Sinónimos de la esclerodermia

Año	Autor	Sinónimos
(131-201 d.c.)	Galeno	Enfermedad por constricción de los poros
1818	Alibert	Ictiosis córnea
1845	Thirial	Sklérème des adultes
1817	Guinrac	Skleredermie
1836	Fantonetti	Skleroderma
1847	Forget	Chorionitis o sclerosténose cutanée
1875	Ball	Sclerodactilia
1893	Hutchinson	Acroesclereasis
		Endurcissement du tissue cellulaire
	Lionville	Oedématic concrète
		Sclerema en placards
	Besnier	Sclérème lardacé
	Forget	Sclerostenosis cutánea
		Morphée
	Einseberg	Rheumatische Sclerose des Unterhautzellgewebes
	Gillete	Scléremé simple ou non-oedémateux
	M'Donnell	Sclerema or pachydermateous disease
	Alibert	Cacirrus eburneus
	Fuchs	Cutis tensa chronica
	Rasmussen	Elephantiasis sclerosa
	Wilson	Sclerosis corii
	Wilson	Sclerosis telae cellularis et adiposae
	Hallopeau	Trophoneurosis disseminata
Wernicke	Cicatrisedes Hautsclerom	
	Sclereasis Hautsclerom	
Addison	Keloid	
	Textus cellularis duritiens Scleroma	
Chaussier	Sclerema	
	Scirrhosarca	
1945	Goetz	Esclerosis sistémica progresiva
1980	Masi y col.	Esclerosis sistémica

were punctured more deeply by a pin or needle down to some underlying muscle... the right away she felt a deep pain in the muscle³³.

En 1753^{4a,b} en Nápoles, el italiano Carlo Curzio describió en su monografía una paciente con una dermatosis que podría haber sido el primer caso de Esclerodermia. La paciente descrita por Curzio, Patrizie Galiera, tenía 17 años, presentaba endurecimiento de la piel, especialmente del cuello y cara. Es probable que ella no tuviera una esclerodermia dado que su padecimiento desapareció 11 meses después de recibir leche caliente, sangrías, baños de va-

por y pequeñas dosis de mercurio. Además tenía compromiso de la lengua y la desaparición de sus manifestaciones parece vincularlo con una esclerodema, la cual fue bien definida en Berlín en 1900 por Abraham Buschke (1868-1943). Buschke describió un pintor de carruajes, quién luego de una influenza desarrolló “una peculiar rigidez” del cuello que gradualmente se extendió a la piel de la cara, tórax y extremidades superiores^{5a}. Buschke excluyó la esclerodermia como su causa y creyó que estaba relacionada con la sclerema del recién nacido. Veinte años más tarde resumió su experiencia y señaló que el escleredema difería de la escleroder-

mia clínica y patológicamente, especialmente por tener un mejor pronóstico y aseveró que una “más cercana inspección” de los reportes de esclerodermia aguda con curso benigno se encontrará que muchos casos podrían indudablemente pertenecer a nuestra enfermedad y ser separados de la esclerodermia^{5b}.

La paciente descrita por Curzio fue incluida por el dermatólogo francés Alibert en su texto pionero de 1818⁶ quién la llamó “ictiosis córnea” y comentó que: “Rien n'est plus bizarre, mais aussi rien n'est plus intéressant que la dégénération cornée du système dermoïde. Elle sera toujours pour les médecins un grand sujet d'étude et de méditation...”.

Fantonetti de Pavia (1791-1861), en Milán, fue el primero en usar el término skleroderma en 1836, al comunicar un paciente con induración de la piel en quién el diagnóstico de esclerodermia es dudoso⁷. En 1845 Thirial⁸ se refirió a la enfermedad y la denominó “sclérama des adultes”: Du sclérame chez les adultes, comparé an sclérame chez les nouveaux. Du parallèle entre ces deux formes diverses de la maladie, comme moyen d'en éclaircir la nature. Sin embargo, la descripción más temprana y definitiva de esclerodermia perteneciente a un chico, fue publicada por W.D. Chowne (Londres, 1842), mientras que en un adulto, por James Startin, en Londres, en 1846⁹. En Francia fue descrita en 1847 por Grisolle¹⁰ y Forget¹¹ quién la denomina “chorionitis” o “sclérosténose cutanée”. En ese mismo año, Elie Guintraç (1791-1877) de Bordeaux, revisó 4 casos de induración de la piel pertenecientes a Fantonetti de Pavia, Curzio, Diemberbroeck y Zacutus Lusitanus denominándola sclérodemie y mencionando que hasta ese momento era conocida como “chorionitis” o sclérosténose cutanée” por Forget y “sclérama des adultes” por Thirial¹². Hortelup en 1865 en su monografía adopta este nombre el cual se vuelve gradualmente aceptado¹³.

Ball en 1871¹⁴ a observó cambios cutáneos en las extremidades de un paciente quién tenía fenómeno de Raynaud y lo llamó “esclerodactilia”. En 1874 presentó un caso sugiriendo que puede ser el comienzo de la esclerodermia: “...un jeune homme atteint de sclerodactylie, avec tendance à l'envahissement et à la sclérodemie générale...”^{14 b}.

Kaposi en 1874¹⁵ y en 1891¹⁶ reconoció esta enti-

dad y describió la condensación del tejido conectivo de la piel con multiplicación de fibras elásticas, tejido conectivo homogéneo y denso, abundante pigmento de la mucosa y del corion, y como muy importante, la disminución del calibre de los vasos, comprimidos por la esclerosis que además presentan hipertrofia de capas media e interna. Lagrange en su tesis de 1874 describió la histología de la piel de los dedos, articulaciones, hueso y músculo subyacente en la esclerodermia considerando que se trata de una enfermedad originariamente cutánea que puede extenderse y alterar secundariamente las estructuras vecinas¹⁷.

A partir de entonces alrededor de 500 casos fueron reportados hasta cerca del final de la centuria, cuando Lewin y Heller, en 1895, publicaron una extensa revisión¹⁸. Un año después, Unna describe la hipertrofia de las bandas colágenas, atrofia epidérmica y estrechamiento de los vasos, pero no cree que la arteritis sea lo esencial¹⁹.

Esclerodermia y fenómeno de Raynaud

En 1862 Maurice Raynaud (1834-1881) describió el fenómeno vasospástico que lleva su nombre: Dans l'espace d'une heure, on voit les doigts changer plusieurs fois de couleur, celle qui domine est une teinte d'un gris verdâtre pale. Mais, par moments. Par exemple le matin, lorsque le malade vient de se lever, ou sous l'influence du froid, les mains et les poignets prennent une couleur noirâtre que le malade compare, avec un peu d'exagération sans doute, à la couleur de son habit.

Sin embargo, ni en su trabajo original ni en su posterior reporte sobre la asfixia local Raynaud comentó sobre alguna relación con esclerodermia, aunque él notó en un paciente que la piel era “white and hard, like parchment. Raynaud se refirió a un granjero quién a los 30 años comenzó con adormecimiento de sus brazos durante el invierno y que gradualmente desarrolló endurecimiento de sus manos y oscurecimiento de la piel. En 1863 cuando examinó al paciente éste tenía hiperpigmentación generalizada, rigidez de la piel de la cara y dorso de las manos y de los dedos. En su tesis “On local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities”^{20a} presenta 25 casos de este particular fenómeno. Se refirió primero a la gangrena desde el espec-

to clínico e histológico. Posteriormente habló de la clínica, etiología y patogenia (hasta entonces desconocida), pronóstico y tratamiento. Reconoció una muerte rápida y otra crónica con ataques repetidos.

Transcripción del caso I

“Case I. Local syncope of the most simple form. Mme X aet, 26 years, has never been ill; but she has been the subject since childhood of an infinity which makes her an object of curiosity to her acquaintances. Under the influence of the very moderate cold, and even at the height summer, she sees her finger became ex sanguine, complete insensible, and of the whitish yellow colour. This phenomenon happens often without reason, last a variable time, and terminate by a period of very painful reaction, during which the circulation is re-established by little and recur to the normal state. Menstruation does not appear to give any influence upon the appearance of the phenomenon, but is remarkable fact that the complete disappearance of attacks of local syncope has always been noted by this lady as the first index of a commencing pregnancy...”.

En la evolución posterior de estos casos que se adicionaron a la traducción al inglés^{20b} se mencionó la evolución hacia la esclerodermia. Raynaud habló de la patogenia del fenómeno que lleva su nombre y propuso el tratamiento con estimulación eléctrica sobre la médula espinal basado en sus buenos resultados y en la hipótesis que transcribimos: “That which gives to this malady its special feature is the remarkable symmetry with the lesions manifests such that when, for example, a single digit is affected, on one side, its corresponding digit of the opposite side is also affected, and almost always nearly to the same degree. This interesting peculiarity, take in connection with the intermittency of the attacks in many cases, would in itself justify the belief that there exists no material obstacle to the course of the blood in the arteries. This presumption is confirmed by the examination of the arteries so far as it can be made during life; and they have been found healthy. This I have been led to enunciate the hypothesis of contraction of the terminal vascular ramifications, varying from the simple diminution of calibre up to the complete obliteration of the lumen of the vessel. To attribute this phenomena to a fault of vasomotor innervation, was an interaction

wich physiology assuredly authorised. I have further maintained that the marked symmetry of the lesions ought to suggest that they originate in a discharge either spontaneous or reflex, starting from the cord and radiating thence to the vascular nerves of the extremities”.

En su monografía Hortelup, en 1865, habiendo recibido información de Raynaud, habría descrito este fenómeno en la esclerodermia difusa¹³. En Londres en 1896 J. Hutchinson la llamó “acroesclerodermia” y reconoció la asociación entre el fenómeno de Raynaud y la esclerodermia²¹. En el siglo pasado se generalizó el reconocimiento del fenómeno de Raynaud como una manifestación de la esclerodermia.

Esclerodermia localizada (morfea)

En 1817 Alibert²² en su trabajo de clasificación de las enfermedades humanas pudo ser el primero en reconocer la morfea, referida como scleremia circumscripta y la dividió en 2 tipos: una forma parcial, que ocurre en adultos; y otra universal, que afecta principalmente a niños. Alibert describió 2 casos que pudieron corresponder a esclerodermia lineal.

Las formas localizadas de compromiso cutáneo fueron descritas por Addison en 1854 bajo el nombre “true keloid” que corresponde a la esclerodermia lineal de la actualidad. Addison creyó que esta era una nueva entidad, diferente del keloid de Alibert, ahora aceptada como un verdadero queloide fibroso²³.

En 1868 Fagge se refirió al queloide de Addison y concluye que el mismo era “parte de un grupo más grande de los casos mencionados principalmente en la literatura francesa y germana bajo el nombre de scleredema, scleroma o scleriasis”²⁴.

E. Wilson fue quién describió por primera vez como “morphea alba atrophica” a la esclerodermia “en coup de sable” de nuestros días creyéndola relacionada con la lepra²⁵.

Las lesiones de morfea fueron examinadas microscópicamente por primera vez por Crocker en 1880²⁶, quién creyó que los cambios en el corion eran el

resultado de “una inflamación muy crónica u otro cambio atrófico en la pared vascular, probablemente de origen nervioso.” y al igual que Fagge creyó que “la morfea es solamente una forma circumscrip-ta - aunque más superficial- de esclerodermia. Por su parte, Duhring fue uno de los primeros en aseverar que la morfea y la esclerodermia eran “dignas de ser distinguidas y consideradas separadamente” y enfatizó los numerosos puntos de diferencias entre ambas condiciones²⁷. Jonathan Hutchinson (1828-1813) en 1892 también reconoció la morfea y la esclerodermia²⁸.

Esclerodermia y calcinosis

Un médico suizo H. Weber en 1878 fue quién describió por primera vez la calcinosis en la esclerodermia como depósitos de carbonato de calcio²⁹. La calcinosis fue claramente relacionada con la esclerodermia por G. Thibierge y R. J. Weissenbach, en 1911^{30a,b}, quienes realizaron un estudio anatomopatológico y concluyen que es un epifenómeno de procesos esclerosos: “Il ne constitue en réalité qu’ une variante symptomatique de la sclérodemie, un épiphénomène au cours du processus sclérodémique”. En la literatura inglesa el primer caso descrito fue realizado por Scholefield and Weber en 1911³¹. La posibilidad de alteraciones locales del metabolismo fosfocálcico que produciría la calcinosis fue aceptada por Brooks en 1934³².

Reconocimiento de la Esclerodermia como enfermedad sistémica

Wolters en 1892 escribió “De acuerdo con todas las observaciones, la esclerodermia no parece ser una enfermedad que directamente amenaza la vida. La muerte generalmente ocurre por una gran variedad de enfermedades las cuales no están directamente relacionadas al proceso, como: insuficiencia cardíaca, tisis pulmonar, enfisema, anemia, diarrea, gastroenteritis, pleuritis, enfermedad de Bright³³. William Osler, 1892 en su libro “Principles and Practice of Medicine” sólo había reparado en los aspectos cutáneos de la enfermedad, debido a lo inespecífico de los síntomas en algunas localizaciones viscerales y a la precariedad de los métodos diagnósticos. Osler escribió que, “la enfermedad (esclerodermia) es crónica, dura muchos meses o años, los pacientes pueden sucumbir por problemas pulmo-

nares o por nefritis. Molestias reumáticas han sido notadas en algunas instancias; en otras endocarditis^{34a}. La sección original del libro de Osler sobre esclerodermia permaneció casi sin cambios hasta 1947 cuando se editó la 16ª edición. En ella Christian enfatizó sobre la naturaleza sistémica de la enfermedad y notó el compromiso del esófago, corazón, pulmón y riñón³⁵.

Es probable que el primero en reconocer la naturaleza sistémica de la enfermedad fue Matsui quién en 1924 describe en detalle la fibrosis pulmonar y el compromiso gastrointestinal y renal en 5 pacientes³⁶. S. Ehrmann y S. Brünauer en 1931, en Viena, reconocen que “la esclerodermia difusa es un síndrome que no afecta sólo la piel, sino que puede atacar todo el sistema del tejido conectivo, inclusive estructuras más profundas como la fascia, tendones, vainas tendinosas, músculos, articulaciones y huesos³⁷. Además, en sus estudios anatomopatológicos revelaron cambios en órganos internos, pero sólo el compromiso esofágico fue claramente descrito. Los autores comentan que la disfagia era debida a que en la faringe y en el esófago se desarrollan los mismos trastornos que en la piel.

En 1942 Klemperer ubicó la esclerodermia sistémica dentro de las “enfermedades del colágeno” junto a la fiebre reumática, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, caracterizada por una alteración difusa del mismo: la degeneración fibrinoide^{38a}. Más tarde, en 1950, Klemperer notó la excesiva difusión del término “enfermedad del colágeno”, y la posibilidad de que el grupo fuera heterogéneo, ya que, en algunos casos, (hipertensión arterial, úlcera péptica), la necrosis fibrinoide no se asocia a hipersensibilidad^{38b}.

En los años siguientes fue aumentando el concepto que la esclerodermia era una enfermedad generalizada y en 1945 G. H. Goetz presentó una detallada revisión de las lesiones viscerales y propuso el nombre de Esclerosis sistémica progresiva³⁹.

Compromiso articular

En 1847 Forget¹¹ describió una mujer de 33 años cuyos síntomas iniciales fueron dolor e hinchazón de varias articulaciones de quién “wrist still bore the traces of leeches and of cupping glasses”. Forget sugirió que el reumatismo era la causa de la chorio-

nitis de la paciente. Desde entonces, la gran frecuencia de los síntomas articulares al comienzo o durante el curso de la esclerodermia fue reconocido e interpretado como un “reumatismo agudo”²⁷, o simplemente relacionado a los cambios de la piel vecina.

En 1896 Dercum obtuvo radiografías de las manos de un paciente con esclerodermia y notó estrechamiento de los espacios interfalángicos proximales y distales^{40a}. Dos años después, en un escrito sobre la posible relación entre la Artritis reumatoidea crónica y la esclerodermia, comenta que él estaba convencido “that as regards scleroderma, our conception is as yet too limited”^{40b}. Dercum también enfatizó sobre el hecho que los tendones, músculos, fascias, huesos y articulaciones pueden verse comprometidas.

W. Osler en ese mismo año, 1898, notó la presencia de “molestias reumáticas” en un reporte de 8 pacientes con esclerodermia, 5 de los cuales tenían dificultades que iban desde hinchazón y rigidez de las manos a poliartritis franca^{34b}. El compromiso articular de la esclerodermia fue revisado en 1920 por Adrián y Roederer, quienes mencionaron todas las anteriores observaciones y concluyeron que había una alteración que se originaba en la membrana sinovial: “affection inflammatoire d’emblée de la synoviale” y que lleva a la atrofia del cartílago y del hueso⁴¹. Sokoloff en 1952, describió la sinovitis fibrinoide como propia de la esclerodermia⁴². En 1962, Rodnan y col. confirmaron la presencia de sinovitis y esclerosis sinovial características en la Esclerosis sistémica progresiva^{43 a, b}.

Compromiso pulmonar

Coliez, en 1873, atribuyó la tos y la disnea de los pacientes a la compresión del tórax ocasionada por el endurecimiento cutáneo⁴⁴. Wolters, en 1892, comentó que: “no es sorprendente que de vez en cuando ocurra afectación del árbol respiratorio. Es fácilmente explicado por el impedimento de la respiración debida al endurecimiento de la piel del tórax”³³. Binz (1864), postuló que “la disnea está también relacionada al aumento del volumen sanguíneo de los pulmones debido al marcado disturbio de la circulación cutánea”. Por su parte, Dinkler argumentó que: “además de la disminución del mo-

vimiento del tórax, otros factores también participan en el desarrollo de la disnea. Estos serán encontrados en la presión del sistema vascular y en la disminución de la superficie de circulación arterial, lo cual ha sido anatómicamente probada”⁴⁵.

En 1889 Hoppe-Seyler fue quien primero notó la acentuación del 2º ruido pulmonar al describir una paciente de 24 años quien había tenido esclerodermia por 9 años⁴⁶. Finlay en 1891 asoció la esclerodermia con fibrosis pulmonar⁴⁷.

A. von Notthafft en 1898, en Munich, publicó la histología del pulmón esclerodérmico con alteraciones vasculares de la arteria pulmonar y aumento del tejido conectivo intersticial. Su paciente, un carnicero de 37 años de edad, cuyos pulmones mostraron además de neumonía y tuberculosis, un “aumento de tejido conectivo intersticial, recordando al pulmón sífilítico”. Los vasos pulmonares fueron encontrados de estar “envueltos en capas concéntricas de tejido conectivo. La media de las arterias estaba marcadamente engrosada. En la media y la íntima había infiltrado celular, con marcada proliferación de la capa íntima”⁴⁸.

La presencia de fibrosis pulmonar en la esclerodermia fue confirmada por Masui en 1924⁴⁶. En 1941 Murphy, Krainin y Gerson realizan aportes sobre el diagnóstico clínico de fibrosis pulmonar y describen los cambios radiográficos que contribuyen al diagnóstico de la misma⁴⁹. Casos adicionales de fibrosis pulmonar detectados con rayos X fueron reportados ese mismo año por Linenthal y Talkov⁵⁰. Getzova fue el primero en describir los cambios quísticos como consecuencia de la degeneración de las paredes alveolares en 1945⁵¹. En 1948, Lloyd y Tonkin revisaron todos éstos reportes sobre compromiso pulmonar y desde entonces la presencia y frecuencia del mismo en la Esclerosis sistémica progresiva quedó establecido⁵².

Zatuchni y col⁵³, en 1953 mencionan por primera vez al carcinoma bronquiolar (carcinoma de células alveolares) como posibilidad evolutiva de la fibrosis pulmonar en la esclerodermia.

Compromiso del esófago y del tubo gastrointestinal

Patrizie Galiera, la paciente descripta por Carlo Cur-

zio, tenía tirantez u opresión siguiendo a la ingestión de comida, que fue atribuida a los cambios cutáneos de la piel del abdomen o interpretados como una simple coincidencia^{54a,b}. Arnold en 1869⁵⁵ y Day en 1870⁵⁶, los dos primeros reportes americanos, mencionaron “síntomas dispépticos”, pero realizaron poco o ningún comentario al respecto. En 1903, Ehrmann describió un paciente quien presentaba tos y disfagia y concluyó: “El mismo proceso que está en la piel indudablemente está también presente en la faringe y el esófago, lo que hace suponer de cambios en otros órganos internos muy probables. Sin embargo, al leer la descripción de los hallazgos clínicos del paciente en la piel (con eritema violáceo) y la presencia de un tumor en el esófago, hacen suponer que el diagnóstico más probable haya sido una Dermatomiositis con Carcinoma de esófago asociado⁵⁷.”

R. Schimdt en 1916, en Praga, demostró los cambios radiográficos típicos del esófago⁵⁸. La paciente, una mujer de 53 años, con fenómeno de Raynaud y esclerodermia tenía dificultad: “en que cuando tragaba comida sólida o comía rápidamente el bolo podía estancarse por unos minutos a nivel del apéndice xifoide”. El examen radiográfico con pasta de bismuto reveló que el esófago era un desfilaro”. En 1924 Masui realiza la histopatología del esófago y reporta esclerosis de la submucosa y grados variables de atrofia e hipertrofia de la lámina muscularis³⁶.

Rake en 1931⁵⁹, comprobó la existencia de lesiones en la autopsia de una paciente joven con esclerodermia, quien tuvo síntomas que sugerían un espasmo del esófago. En la radiografía se había observado constricción del esófago inferior. Los cortes tomados de la parte media del esófago mostraron que “La submucosa era muy gruesa, cicatrizada y extensamente infiltrada por células. La cicatriz se extiende dentro de la región intermuscular. El plexo de Auerbach está presente e intacto; las células ganglionares parecen normales. El músculo es normal. No hay hipertrofia”.

Poco después, varios reportes^{39,60-66} sobre los síntomas, hallazgos radiográficos y patológicos dejaron establecido que la enfermedad del esófago es una manifestación cardinal de la Esclerosis sistémica. Aunque los cambios patológicos como dilatación del

estómago e intestino y esclerosis de la submucosa habían sido notados en 1924 por Kraus⁶⁷, y en 1926 por Heine⁶⁸ y por Rake en 1931⁵⁹, fueron Hale y Schatzki en 1944⁶⁴ quienes estudiaron radiográficamente el compromiso del tubo digestivo en 22 pacientes considerando como habituales los del esófago, menos frecuentes en el intestino delgado y raras las localizaciones colónicas. Los autores realizaron una clara descripción sobre esta manifestación, describieron 4 pacientes con afectación del intestino delgado caracterizada clínicamente por plenitud, dolor abdominal, vómitos y diarrea y radiográficamente por “agrandamiento localizado, generalmente de las asas proximales, junto con marcado atraso en el pasaje de bario a través de estas asas dilatadas”. Mencionan 2 pacientes con compromiso del colon “indicado por una peculiar saculación”. En 1945 Goetz³⁹ y Bevans⁶⁵ describieron atrofia del intestino y fibrosis del músculo. El síndrome de mala absorción severo fue mencionado en 1954 por Snapper y col⁶⁹. y posteriormente varias revisiones mencionaron el compromiso intestinal de la esclerodermia^{70,71}.

Compromiso cardíaco

En Berlín en 1876 C. F. Westphal (1833-1890) describió una mujer joven con esclerodermia de 22 años de duración, quien murió repentinamente y en la anatomía patológica se halló agrandamiento del corazón y “miocarditis fibrosa trabecular”⁷².

Lewin y Heller en 1895, en Berlín, entre las 28 necropsias de pacientes con esclerodermia hallaron en 16 (una es el caso reportado por Westphal) alteraciones miocárdicas y pericárdicas¹⁸. Pocos años después, Von Notthafft, en 1898, agregó detalles de la fibrosis miocárdica notando: “infiltrado celular prominente y (detectado sólo microscópicamente) esclerosis dentro del músculo⁴⁸.”

A pesar de este y otros reportes esta forma de enfermedad cardíaca no fue reconocida como una manifestación de esclerodermia hasta el trabajo de Soma Weiss (1899-1942) y col. en 1943 (Boston). Los autores presentaron en forma detallada sus observaciones sobre 9 pacientes con esclerodermia generalizada seleccionados por haber desarrollado compromiso cardíaco. Luego de analizar los datos clínicos, radiográficos y electrocardiográficos de 2 pa-

cientes estudiados postmortem concluyeron que las lesiones miocárdicas son “una parte integral de la esclerodermia” y que esta forma de enfermedad cardíaca era una específica entidad clínica⁶³.

Compromiso renal

En 1863 en Viena, H. Auspitz (1835-1886) describió infartos corticales en el riñón y muerte debida a falla renal en la esclerodermia, con probable hipertensión arterial⁷³. El paciente era un cerrajero quién había desarrollado engrosamiento y oscurecimiento de la piel y posteriormente cefalea, pérdida de la visión, convulsiones generalizadas y fallece. Los riñones fueron descriptos como pequeños con superficie irregular, con áreas amarillas esparcidas del tamaño de una semilla (infartos). Sin embargo, para Auspitz no había relación entre la enfermedad renal y los cambios cutáneos.

Si bien Masugi y Yä Shu en 1938⁷⁴ describieron alteraciones fibrinoides en las arterias intralobulares, fueron H.C. Moore y H.L. Sheehan, en 1952, en Liverpool, quienes vinculan ambas manifestaciones al presentar 3 pacientes con insuficiencia renal. En la necropsia señalan cambios histológicos característicos en las arterias intralobulares y de la corteza renal, señalando a esta localización como causa de la muerte⁷⁵.

T. Prosser en 1942, en Londres, reportó un caso donde fueron asociadas calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica y telangiectasias⁷⁷. La sigla CRST (luego CREST) fue acuñada para este síndrome por Richard H. Winterbauer en Baltimore en 1964⁷⁷. En los años siguientes se hizo claro que la Esclerodermia tiene 2 formas clínicas: la forma difusa (enfermedad clásica) y la variante CREST.

En 1969 una revisión sobre la anatomía patológica de Esclerodermia pone de relieve la extensa fibrosis y alteraciones vasculares de la misma. En ese estudio patológico de 58 necropsias D'Angelo y col.⁷⁸ encontraron alteraciones en la piel, tracto gastrointestinal, pulmones, riñones, músculo esquelético y pericardio. Desde entonces los hallazgos patológicos de la Esclerosis sistémica quedaron establecidos.

Con la llegada de estudios serológicos, la presencia

de anticuerpos antinucleares fue hallada en la Esclerodermia. En los primeros estudios por inmunofluorescencia indirecta usando hígado de rata como sustrato la incidencia de ANA fue reportada de 40-60%⁷⁹⁻⁸¹. Con el uso de células de cultivo como sustrato, como las células de carcinoma de laringe humana (células Hep2), el 95-98% de los pacientes con esclerodermia muestran un anticuerpo antinuclear o antinucleolar en su suero⁸²⁻⁸⁴. Posteriormente se hizo evidente que un anticuerpo antinuclear, el antitopoisomerasa I (Scl 70) se encuentra en el 75% de pacientes con Esclerosis sistémica difusa y se asocia con fibrosis intersticial pulmonar⁸⁵. Por otra parte, se comprobó que otro anticuerpo antinuclear, el anticentrómero (ACA) se encuentra en la Esclerosis sistémica⁸⁰, en el 44-98% de los pacientes con CREST^{85,86}.

El avance de los métodos de diagnóstico y la identificación de marcadores serológicos permitió una mejor clasificación de los pacientes, realizar un mejor pronóstico y establecer estrategias de tratamiento. En 1980 la Asociación Americana de Reumatología (ARA), actualmente denominada Colegio Americano de Reumatología (ACR) retiró el término progresiva (dado que no siempre es progresiva) pasándose a llamar desde entonces Esclerosis sistémica⁸⁵. Esta clasificación está basada en elementos clínicos solamente.

Bibliografía

1. Hipócrates. The history of the epidemics (Book 5, case 9) Trans by Farr, S. London, Cadell in Strand, 1780.
2. Galeno. Causes and treatment of constriction of the poros. A translation of Galen's Hygiene (De Sanitate Tuenda), ed. Green R.M, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1951, pág 131.
3. Diemerbroeck I. Opera Omnia, Anatómica e Médica, vol 8, (de Nervis). ed por Diemerbroeck I, Meinardum ä Dreunen and Guilielmum ä Walchern, 1865, pág 502.
4. Curzio C. a) Discussioni Anatomico-Pratiche di un raro e stragante morbo cutáneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl' Incurabili, Giovanni di Simone, Napoli, 1753. b) Disertation Anatomique et Pratique sur une Maladie de la Peau, d'une espece fort rare e fort singuliere, traducido por Vandermonde, Vincent, París, 1755.
5. Buschke A. a) Case presentation. Arch Derm Syph 1900; 53: 383. b) Über das Sklerödem und seine Beziehung zur Sklerodermie. Derm Wschr 1920; 70: 17.
6. Alibert J.L. Précis Théorique et Pratique sur les Maladies de la Peau. Caille & Ravier, París, 1818, vol 2, pág 168.
7. Fantonetti G.B. Skleroderma. (1836). Arthritis and allied conditions, 9ª ed, Lea Fabiger, pág 762, 1979.

8. Thirial H. Du sclérème chez les adultes, comparé au sclérème chez les nouveau-nés. Du parallèle entre ces deux formes diverses de la maladie, comme moyen d'en éclairer la nature. *J Méd (Paris)* 1845; 137: 161.
9. Benedek T.G. History of the Rheumatic Diseases. Primer on the Rheumatic Diseases, 11th edición, cap 1, pág 1, 1997. ed Klippel JH, Weyand CM y Wortmann RL. Arthritis Foundation.
10. Grisolle M. Cas rare de maladie de la peau. *Gaz Hóp Civ Milit (Paris)* 1847; 9: 209.
11. Forget CP. Memorie sur le chorionitis ou la sclérosténose cutanée (maladie non décrite par les auteurs). *Gaz Méd Strasbourg* 1847; 7: 200.
12. Guintraç E. Note sur la sclérodemie. *Rev Méd Chir (Paris)* 1847; 2: 263.
13. Hortelup P. De la Sclérodemie, P. Asselin. París, 1865.
14. Ball B. a) Case presentation. *Compte Rendu Séances Soc Biol* 1871; 23: 43. b) Case presentation. "...un jeune homme atteint de sclerodactylie, avec tendance à l'aenvahissement et à la sclérodemie générale...", 1874. *Bull Mém Soc Méd Hóp (Paris)* 1875; 11: 96.
15. Kaposi M. Scleroderma adutorum, in "On disease of the skin including the exantemata", vol 3, Hebra F y Kaposi M. The Sydenham Society. London, pág, 1874.
16. Kaposi M. Pathologie et traitement des maladies de la peau. G Masson, París, Tomo II, pág 91, 1891.
17. Lagrange A. La sclerodermie avec arthropaties et atrophie osseuse. Thesis, Adrien Delahaya, París, 1874.
18. Lewin G, Heller J. Die Sklerodermie A Hischwald, Berlín, 1895.
19. Unna PG. Histopathology of the disease of the skin. William F Clauz. Edinburgh, pág 1100, 1896.
20. Raynaud M. a) On Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities. (De L'asphyxie Locale et de la Gangrène Symetrique des Extrémités, 1862). Thesis, Leclerc, París, 1862. Traducido por Barlow T. The New Sydenham Society, London, 1888. b) New Researches on the nature and Treatment of Local Asphyxia of the Extremities, (Nouvelles Recherches sur la Nature et le Traitement de l'Asphyxie Locale des Extrémités 1874). *Archives Générales de Médecine* 1874; 1: 5. Traducido por Barlow T. The New Sydenham Society, London, 1988.
21. Hutchinson J. a) De l'acropathologie: maladie de Raynaud, et états similaires. *Sem Méd* 1893; 13: 109. b) Inherited liability to Raynaud's phenomena, with great proneness to child-bains gradual increase of liability to paroxysmal local asphyxia acrospaceles with scleroderma cheeks affected. *Arch Surg* 1893; 4: 312. c) Acroscleroderma, following Raynaud's phenomenon. *Clin J* 1896; 7: 240.
22. Alibert JL. Nosologie naturelle ou Les maladies du Corps Humain Distribués par families. Vol 1, Caille & Ravier, París, 1817.
23. Addison T. On the keliod of Alibert and on true keloid. *Med Chir Trans* 1854; 19: 27.
24. Fagge CH. On keloid, scleriosis, morphoea and some allied affections. *Guy Hosp Rep* 1868; 13: 255.
25. Wilson E. a) On Diseases of the Skin. 4th American ed. From the 4th English ed., Blanchard and Lea, Philadelphia, 1857. b) On striae et maculae atrophicae cutis or false ciactrices of the skin. *J Cutan Med Dis Skin* 1868; 1: 140. c) Morphoea. *J Cutan Med Dis Skin* 1869; 2: 430.
26. Crocker HR. Diseases of the Skin. I. The histology and pathology of morphoea and its relation to scleroderma adutorum. *Trans Path Soc Lond* 1880; 31: 315.
27. Durhing LA. A Practical Treatise on Disease of the skin. 2^a ed. J B Lippincot Company, Philadelphia, pág 369, 1881.
28. Hutchinson J: Report on morphoea and sclerodermia. Nos XVIII and XXV. *Arch Surg* 1892; 30: 40.
29. Weber H. Case presentation. *Correspondenz blatt Schweiz Aerzie (Basel)*. 1878; 8: 623.
30. Thibiérge G, Weissenbach RJ. a) Une forme de concrétions calcaire sous-cutanées en relation avec la sclérodemie. *Bull Mém Soc Méd Hóp (Paris)* 1910; 30: 10. b) Concrétions calcaires sous-cutanées et sclérodemie. *Ann Derm Syph* 1911; 2: 129.
31. Scholefield RE, Weber FP. A case of sclerodacyilia with subcutaneous calcareous concretions. *Brit J Derm* 1911; 23: 276.
32. Brooks WDW. Calcinosis. *Q J Med* 1934; 3: 293.
33. Wolters M. Beitrag zur Kenntniss der Sclerodermie. *Arch Derm Syph* 1892; 24: 943.
34. Osler W. a) The Principles and Practice of Medicine. D. Appleton and Company. New York, pág 993, 1982. b) On diffuse scleroderma; with special reference to diagnosis and the use of thyroid-gland extract. *J Cután Genito-urin Dis* 1898; 16: 127.
35. Christian H. The principles and practice of medicine (by W. Osler M.D. F.R.C.P.). 16th ed D. Appleton-Century Co. New York, pág 1145, 1947.
36. Matsui S. Über die Pathologic und Pathogenese von Sklerodermie universalis. *Mitt Med Fakult Kaiserl Univer (Tokio)* 1924; 31: 55.
37. Ehrmann S, Brünauer SR. Sclerodermie. *Handbuch der Haut- und Geschlechts-krankheiten*, vol 8 (parte 2). ed por Jadassohn J, J Springer, Berlín, pág 717, 1931.
38. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. a) Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. *JAMA* 1942; 119: 331. b) The concept of collagen diseases. *Am J Pathol* 1950; 26: 505.
39. Goetz RH. The pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. *Clin Proc (Capetown)* 1945; 4: 337.
40. Dercum FX. a) Scleroderma. *J Nerv Ment Dis* 1896; 21: 431. b) On scleroderma and chronic rheumatoid arthritis. *J Nerv Ment Dis* 1898; 25: 703.
41. Adrián C, Roederer J. Les arthropaties au course, la sclérodemie. *Ann Derm Syph* 1920; 1: 341.
42. Sokoloff L. Some aspects of the pathology of collagen disease. *Bull NY Acad Sci* 1952; 32: 760.
43. Rodnan GP, Yunis E, Totten RS. a) Experience with punch biopsy of synovium in study of joint disease. *Ann Intern Med* 1960; 53: 319. b) The nature of joint involvement in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). Clinical study and pathologic examination of synovium in 29 patients. *Ann Intern Med* 1962; 56: 422.
44. Coliez E. Du Sclérème des Adultes. Lefrancois, París, pág 51, 1873.
45. Dinkler M. Zur Lehre von der Asklerodermia. *Deutsch Arch Klin Med* 1891; 48: 514.
46. Hoppe-Seyler G. Zwei Fälle von Sklerodermie. *Deutsch Arch Klin Med* 1889; 44: 581.
47. Finlay DW. a) Clinical notes. Sclerodermia. *Brit J Dermat* 1889; 1: 339. b) Abstracts of exceptional cases. *Middlesex Hosp Rep* (1889), London, pág 29, 1891.
48. Von Notthafft A. Neure Arbeiten und Ansichten über Skle-

- rodermie. *Zbl Allg Path* 1898; 9: 870.
49. Murphy JR, Krainin P, Gerson MJ. Scleroderma with pulmonary fibrosis. *JAMA* 1941; 116: 499.
 50. Linenthal H, Talkov R. Pulmonary fibrosis in Raynaud's disease. *New Engl J Med* 1941; 224: 682.
 51. Getsova S. Cystic and compact pulmonary sclerosis in progressive scleroderma. *Arch Path* 1945; 40: 99.
 52. Lloyd WE, Tonkin RD. Pulmonary fibrosis in generalized scleroderma. Review of the literature and report of four further cases. *Thorax* 1948; 3: 241.
 53. Zatuschni J, Campbell W, Zarafonitis CJD. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar ("alveolar cell") carcinoma in scleroderma. *Cancer* 1952; 6: 1147.
 54. Watson R. An account of an extraordinary disease of the skin, and its cure. Extracted from the Italiana of Carlo Curzio; accompanied with a letter of the Abbé Nollet, F.R.S. *Philos Trans Roy Soc Lond* 1754; 48: 579.
 55. Arnold AB. Three cases of scleroderma; with remarks. *Am J Med Sci* 1869; 58: 89.
 56. Day W, De F. Case of scleroderma or sclerema, with autopsy and remarks. *Am J Med Sci* 1870; 59: 350.
 57. Ehrmann S. Über die Beziehung der Sklerodermie zu den autotoxischen Erythemen. *Wien Med Wschr* 1903; 53: 1156.
 58. Schmidt R. Sklerodermie mit Dysphagie. *Deutsch Med Wschr* 1916; 42: 1023.
 59. Rake G. On the pathology and pathogenesis of scleroderma. *Bull John Hopkins Hosp* 1931; 48: 212.
 60. Kuré K, Yamagata K, Tsukada S, Hiyoshi J. Passagestörung des Oesophagus bei Sklerodermie und Dystrophia musculorum progressiva. *Klin Wschr* 1936; 15: 516.
 61. Weissenbach RJ, Stewart W, Hoesli H. Les troubles fonctionnels oesophagiens et les lésions de l'oesophage dans la sclérodémie. *Bull Soc Franc Derm Syph* 1937; 44: 1060.
 62. Lindsay JR, Templeton FE, Rothman S. Lesion of the oesophagus in generalized progressive scleroderma. *JAMA* 1943; 123: 745.
 63. Weiss S, Stead EA Jr, Warren JV, Bailey OT. Scleroderma heart disease with a consideration of certain other visceral manifestations of scleroderma. *Arch Intern Med* 1943; 71: 749.
 64. Hale CH, Schatzki R. Roentgenological appearance of gastrointestinal tract in scleroderma. *Am J Roentgenol* 1944; 51: 407.
 65. Bevans M. Pathology of scleroderma, with special reference to changes in the gastrointestinal tract. *Am J Pathol* 1945; 21: 25.
 66. Olsen AM, O'Leary PA, Kirklín BR. Esophageal lesions associated with acrosclerosis and scleroderma. *Arch Intern Med* 1945; 76: 189.
 67. Kraus EJ. Zur Pathogenese der diffusen Sklerodermie. Zugleich ein Beitrag zur Pathologie der Epithelkörperchen. *Virchow Arch Path Anat* 1924; 253: 710.
 68. Heine J. Über ein eigenartiges Krankheitsbild von diffuser Sklerosis der Haut und innerer Organe. *Virchow Arch Path Anat* 1926; 262: 351.
 69. Snapper I, Seely R, Falk A, Feder I. Osteomalacia in New York. *Ann Intern Med* 1954; 41: 893.
 70. Abrams HL, Carnes WH, Eaton J. Alimentary tract in disseminated scleroderma with emphasis on small bowel. *Arch Intern Med* 1954; 94: 61.
 71. Rosenthal FD. Small intestinal lesions with steatorrhea in diffuse systemic sclerosis (scleroderma). *Gastroenterology* 1957; 32: 332.
 72. Westphal C. Zwei Fälle von Sklerodermie. *Charité-Annalen (Berlín)* 1876; 3: 341 (Berlín): A. Hirschwald, 1878.
 73. Auspitz H. Ein Beitrag zur Lehre vom Haut-Sklerem der Erwachsenen. *Wein Med Wschr* 1863; 13: 739-788.
 74. Masugi M, Yä-Shu. Die diffuse Sklerodermia und ihre Gefäßveränderung. *Virchow Arch Path Anat* 1938; 302: 39.
 75. Moore HC, Seehan HC. The kidney scleroderma. *Lancet* 1952; 1: 68.
 76. Benedek T. History of systemic sclerosis. *Primer on the Rheumatic Diseases*, 10^a edition, Arthritis Foundation pág, 3, 1988.
 77. Winterbauer RH. Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and subcutaneous: A syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1964; 114: 361-83.
 78. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, et al. Pathologic Observations in Systemic Sclerosis (Scleroderma). A study of Fifty-eight Autopsy Cases and Fifty-eight Matched Controls. *Am J Med* 1969; 46: 428-40.
 79. Beck JS, Anderson JR, Gray KG, et al. Antinuclear and precipitating autoantibodies in progressive systemic sclerosis. *Lancet* 1963; 2: 1188.
 80. Burnham TK, Fine G, Neblett TR. The immunofluorescent tumor imprint technique. II. The frequency of antinuclear factors in connective tissue diseases and dermatoses. *Ann Intern Med* 1966; 65: 9.
 81. Rothfield NF, Rodnan GP. Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1968; 11: 607.
 82. Bernstein RM, Steirgeiwald JC, Tan EM. Association of antinuclear and antinucleolar antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1982; 48: 43.
 83. Steen VD, Powell DL, Medsger T Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 196.
 84. Tan EM, Rodnan GP, García I, et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis; anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 617.
 85. Jarzabek-Chorzelska M, Blasczyk M, Jablonska S, et al. Scl 70 antibody: a specific marker of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1986; 115: 393.
 86. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, et al. Preliminary criteria for the Classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.



Hemiparesia Braquio Crural Izquierda

Juan José Quintana Ayala¹, Emanuel Darío Silva¹, Ricardo Claudio Reisin²,
Debora Pellegrini³; Gonzalo Fleire³; Silvia Quadrelli³

¹ Médicos Residentes

² Médico de planta

³ Editores

Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. J.J. Quintana Ayala
Perdriel 74, Buenos Aires, (1280), Argentina
Tel: 011-4309-6400

Paciente de sexo femenino de 37 años de edad con antecedentes de varicela en la adolescencia y herpes zoster torácico en el año 1998. En el año 1999 fue evaluada por neutropenia por lo que se realizaron dos biopsias de médula ósea sin diagnóstico etiológico, recibiendo por varios años filgrastim (G-CSF). Fue sometida a conización en el año 2001 por infección por HPV (papiloma virus humano); en el año 2007 en contexto de internación por abdomen agudo se detectó imagen dudosa en cola pancreática por lo que se le realizó laparoscopia exploradora con biopsia de hígado y páncreas normales. Consultó en Diciembre del año 2007 por hemiparesia braquio crural izquierda. Dos semanas antes la paciente había presentado lesiones dérmicas vesiculares en región occipito-cervico-toraco-delto-pectoral izquierda por lo que fue evaluada y tratada con aciclovir ante la sospecha de herpes zoster torácico; 7 días más tarde, la paciente comenzó a notar parestesias en región braquio-crural izquierda y luego hemiparesia izquierda. Al examen físico la paciente se encontraba hemodinámicamente estable con signos vitales normales, lúcida, globalmente orientada, de dominancia diestra, sin alteraciones al examen de pares craneales. Presentaba una hemiparesia braquio crural izquierda leve (4/5) con hipertonía, hiperreflexia osteotendinosa, clonus aquiliano y signo de Babinski. Se constató además hipoestesia en brazo izquierdo y nivel sensitivo D4 en el hemitórax izquierdo, sin trastornos esfinterianos. Presentaba alteración de la sensibilidad termoalgésica en el hemicuerpo derecho, dismetría y adiadococinesia en el hemicuerpo izquierdo, la estación de pie era oscilante y la marcha parética. No presentaba signos meníngeos, signo de Lhermitte ni equivalentes febriles.

1. De acuerdo al cuadro clínico de la paciente, ¿Cuál es el diagnóstico topográfico-sindromático y cuáles son los estudios complementarios a realizar inicialmente?

- Síndrome extrapiramidal con localización encefálica. Debería realizarse resonancia magnética de cerebro (RM) y laboratorio.*
- Síndrome piramidal de probable origen vascular central. Debería realizarse tomografía computada de cerebro (TAC) urgente a raíz de descartar accidente cerebrovascular hemorrágico (ACV).*
- Síndrome de hemisección medular con localización espinal cervical. Debería realizarse RM de cerebro y columna cervical y punción lumbar.*
- Trastorno de conversión-histeria. Debería ser evaluada en forma urgente por psiquiatría.*

Nuestra paciente presentaba un examen físico compatible con un síndrome de hemisección medular (Brown-Sequard) de localización más probable cervical izquierda. Es mandatorio realizar (además de los estudios analíticos de rutina) RM de columna cervical y cerebro, y punción lumbar debido a que una mieli-

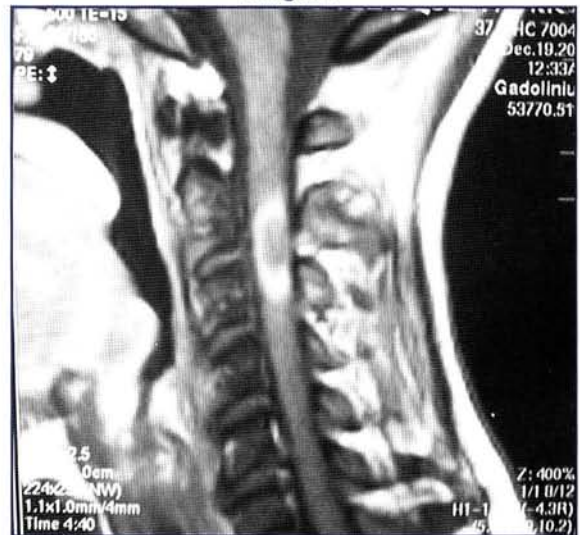
tis por herpes zoster es el principal diagnóstico diferencial, teniendo en cuenta la cronología de las lesiones dérmicas que precedieron al cuadro neurológico. Los signos cardinales de un síndrome extrapiramidal (hipocinesia, rigidez y temblor) estaban ausentes haciéndolo improbable. A pesar de la existencia de signos piramidales por compromiso de 1ª motoneurona (debilidad, hiperreflexia, clonus, Babinski), el hallazgo de un nivel sensitivo y la disociación termoalgésica, sugieren fuertemente la localización cervical antes que la encefálica. El trastorno de conversión es un diagnóstico de exclusión que no debiera ser tenido en cuenta inicialmente, sin la realización de estudios diagnósticos.

La paciente fue admitida a sala de internación general. La RM de cerebro fue normal y a nivel cervical evidenció lesión hiperintensa en secuencia T2 de C2 a C4; la administración de gadolinio provocaba realce de la lesión con formación de un anillo incompleto (Imágenes 1, 2 y 3). El laboratorio de rutina fue normal y la radiografía de torax no mostró alteraciones. Se realizó una punción lumbar que arrojó un líquido cefalorraquídeo (LCR) cristal de roca, 10 células (mononucleares) por mm³, glucorraquia 41mg/dl (glucemia 141), proteinorraquia 0.46 g/l, cloro 119 mEq/l. Se realizaron potenciales evocados visuales para valorar la posibilidad de una enfermedad desmielinizante con resultado normal. PCR en LCR para HZV (varicela zoster), HHV6 (herpes virus 6), HSV1 y 2 (herpes simple 1 y 2), EBV (virus de Epstein Barr) y CMV (citomegalovirus), todas negativas.

2. Frente a estos resultados, ¿Cuál cree usted que es la conducta más apropiada a seguir?

- a) Iniciar tratamiento antibiótico con vancomicina y metronidazol cubriendo un absceso medular, ya que la formación de un anillo (completo o no) luego de la administración de contraste es patognomónica de esta entidad.*
- b) Iniciar aciclovir por vía endovenosa ya que la mielitis por herpes zoster es ahora mucho más probable, teniendo en cuenta la pleocitosis a predominio mononuclear.*
- c) Adoptar conducta expectante y realizar nueva punción lumbar en 6 hs para valorar la conversión celular.*
- d) Administrar esteroides a altas dosis como medida antiedema, aciclovir cubriendo una mielitis viral y un esquema antibiótico con ceftriaxona + ampi-*

Imagen 1



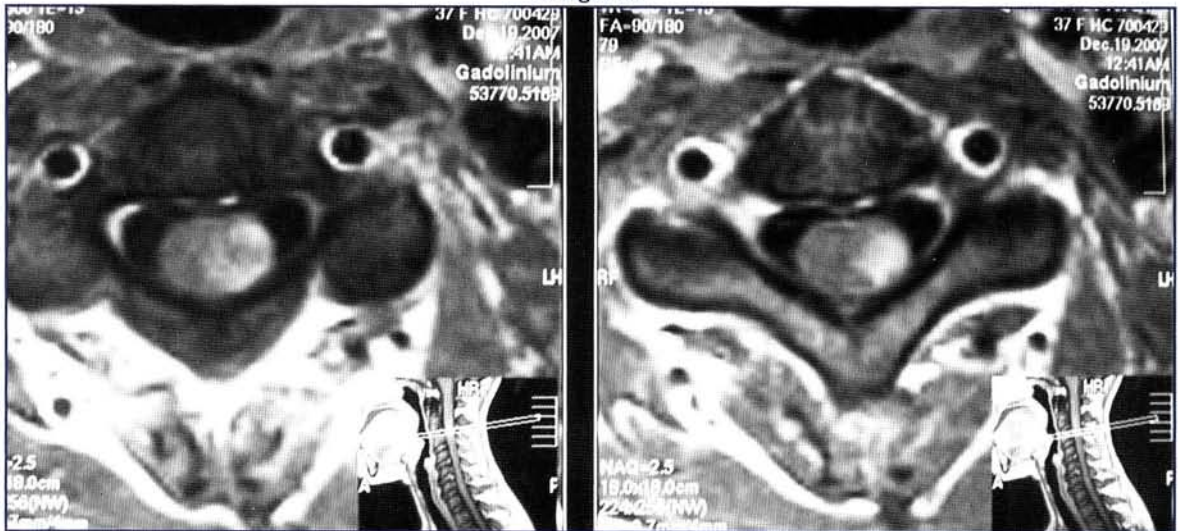
cilina + metronidazol cubriendo un absceso medular. La RM de columna cervical confirmó nuestra sospecha inicial y el LCR permite acotar los diagnósticos diferenciales a 5 etiologías más probables: mielitis por herpes zoster, absceso medular, mielitis inflamatoria-autoinmune, enfermedad desmielinizante y un tumor intramedular. La cobertura antibiótica de amplio espectro y aciclovir son obligatorias ante la sospecha de mielitis viral o bacteriana. Los esteroides a altas dosis son una buena medida antiedema y podrían favorecer la evolución ante una etiología autoinmune no infecciosa o tumoral.

Se inició tratamiento con ceftriaxona, metronidazol, ampicilina y aciclovir asociados a metilprednisolona que recibió en forma de pulsos por 3 días, continuando luego con dexametasona. La paciente evolucionó favorablemente, con dolor residual en hombro y miembro superior izquierdos que fueron manejados con pregabalina. Egresó a la tercera semana de internación, continuando el esquema antimicrobiano en domicilio. Se realizó RM de columna cervical de control donde se objetivó la ausencia de realce en la lesión luego de la administración de gadolinio (Imagen 4). Dos meses más tarde la paciente consultó por la aparición insidiosa de sintomatología similar, manifestando cervicalgia y paresia braquio crural izquierda asociadas a trastorno termoalgésico en el hemicuerpo derecho. Se realizó RM de columna cervical que demostró nuevamente una lesión con realce luego de la administración de gadolinio a nivel C2, C3 y C4. En esta ocasión el LCR solo mostró hiperproteinorraquia (0.63) con cultivos y PCR para varicella zoster (VZV),

Imagen II



Imagen III



herpes virus 6 (HV6), herpes virus (HSV), tuberculosis (TBC), Epstein Barr (EBV) y mycoplasma, todos con resultado negativo. Las serologías para HTLV, HIV y virus hepatotropos fueron negativas. La paciente fue tratada nuevamente con el mismo esquema antimicrobiano y esteroides por vía endovenosa (dexametasona 24 mg/día), con rápida mejoría clínica e imagenológica. La RM de columna cervical de control (6 días después del ingreso) mostró ausencia de realce luego de la administración de gadolinio. Se recibieron los siguientes resultados: FAN1/80, Ac anti-ADN negativo, anticuerpos anticardiolipina IgM (ACL IgM) 38, ACL IgG negativo. El análisis histopatológico de las dos muestras de LCR no mostró células neoplásicas. La paciente egresó del hos-

pital con estricto seguimiento ambulatorio y con dosis decrecientes de esteroides, presentando una leve secuela motora en el hemicuerpo izquierdo.

3. *Reevaluando el caso y con los hallazgos clínicos y serológicos de la segunda internación, ¿Cuál de las siguientes afirmaciones le parece más correcta?*

- a) *La paciente padece una mielitis transversa recurrente secundaria a un síndrome antifosfolípídico (SAF) y debe comenzarse urgente la anticoagulación como prevención de eventos trombóticos.*
- b) *El cuadro es característico de una mielitis por herpes zoster y debe continuarse la terapia antiviral en forma prolongada.*

c) Se debería continuar con esteroides endovenosos a dosis bajas, para reevaluar el cuadro y repetir serologías en forma ambulatoria, que permitan dilucidar el origen de la mielitis.

d) Ante la progresión del cuadro y teniendo en cuenta la gravedad del cuadro, es mandatoria una biopsia de la región afectada para el diagnóstico definitivo.

Este caso de mielitis recidivante supone un verdadero desafío diagnóstico. La posibilidad de una mielitis por herpes zoster se ve reducida ya que los dos análisis de detección molecular (PCR) fueron negativos y el caso recidivó a pesar de una correcta terapia antiviral. Además en pacientes inmunocompetentes la mielitis por herpes zoster es usualmente monofásica¹, apareciendo una o dos semanas luego de la erupción por varicela o zoster. El hallazgo de anticuerpos anticardiolipina IgM no es diagnóstico de síndrome antifosfolípido ya que se requieren criterios clínicos (trombosis vascular confirmada o morbilidad gestacional) y criterios de laboratorio (anticoagulante lúpico, ACL o anti- $\beta 2$ Glico-proteína 1) que en el caso de los ACL debe ser igual o mayor a 40 y repetido en al menos dos oportunidades separados por 12 o más semanas (criterios de Sydney 2005)². Además la mielitis transversa no es un criterio clínico aceptado de síndrome antifosfolípido y en los casos reportados de mielitis asociada a lupus eritematoso sistémico (LES) la presentación no suele ser longitudinalmente extensa (3 ó más segmentos cervicales) como en este caso. La biopsia de médula espinal es un recurso diagnóstico riesgoso y no debería ser llevado a cabo antes de un extensivo análisis clínico y analítico.

La posibilidad de una entidad autoinmune distinta al SAF se planteó luego de la segunda internación; la neuromielitis óptica (NMO) fue una de ellas, aunque la ausencia de compromiso visual (clínico y por potenciales evocados) la hacía menos probable. Se recomendó a la paciente continuar con esteroides por vía oral a dosis bajas (menores a 1mg/kg/día). En análisis de laboratorio de control un mes posterior a la segunda internación se obtuvieron los siguientes resultados: ACL IgM negativo, ACL IgG 60, FAN 1/160 (patrón moteado granular fino), proteína c reactiva 0.1, VSG 29, KPTT 38. En forma ambulatoria se realizó RM de columna cervical de control que evidenció lesión hiperintensa en secuencia T2 de C2 a C4, sin realce con gadolinio. La paciente discontinuó los esteroides por decisión

Imagen IV



Imagen V



propia y consultó 20 días después al Servicio de Emergencias con un dolor neurálgico de máxima intensidad (10/10) bioccipitocervical, con disestesias en hemicuerpo izquierdo, hemiparesia braquiocrural ipsilateral, con espasmos tónicos paroxísticos en miembro superior ipsilateral. Se realizó RM de columna cervical de urgencia que evidenció extensa lesión hiperintensa en T2 que comprometía región bulbar en forma descendente hasta nivel C7, con realce difuso luego de la administración de gadolinio (Imagen 5). La paciente fue admitida en unidad de cuidados intensivos donde se realizó punción lumbar que evidenció LCR claro, con 1 célula, glucorraquia normal, proteinorraquia 60, cloro 119, con cultivo negativo y análisis histopatológico normal. Recibió aciclovir y pulsos de metilprednisolona. Se repitieron cultivos y PCR en LCR con resultados negativos. La extensa analítica de labo-

ratorio incluyó: FAN 1/160 (patrón moteado granular fino), C3 y C4 bajos (76 y 8 respectivamente), Ac anti-ADN negativos, ACL IgM 1, ACL IgG 28, anti-β2 glicoproteína IgG 1 e IgM 1, anticuerpos anti-Ro, anti-La, anti-Jo1, anti-RNP, anti-SM y anti-SCL70 todos ellos negativos. Teniendo en cuenta la respuesta previa a la terapia con esteroides a altas dosis se consideró la posibilidad de un linfoma intramedular, entidad que aunque infrecuente podría explicar el curso recurrente de nuestra paciente. Se realizó una TAC de tórax, abdomen y pelvis sin evidencia de imágenes sugestivas de tumor alguno y PET scan que solo evidenció hipermetabolismo a nivel cervical.

La paciente egresó del hospital con indicación de recibir 1mg/Kg/día de meprednisona con un estrecho control ambulatorio; la paciente solicitó una segunda opinión en otro centro en la que se le recomendó descender progresivamente los esteroides. Consultó a guardia de emergencias 30 días más tarde con similar sintomatología de internaciones previas, realizándose RM de columna cervical que evidenció lesión extensa cervical con realce luego de la administración de gadolinio. Se repitieron estudios de laboratorio con los siguientes resultados: VSG11, FAN 1/80, anti-ADN, anti-mitocondriales, anti-músculo liso, LKM, anti-Ro, La, Sm, RNP, Scl70 y Jo1 todos negativos; ACL IgM 1, IgG 45, anti-β2 glicoproteína IgG e IgM 1, C3 112, C4 16. Sometida a pulsos de metilprednisolona, la paciente presentó nuevamente mejoría clínica e imagenológica

4. ¿Cuál cree usted que es el paso más adecuado a seguir?

- a) Iniciar anticoagulación ante la sospecha de SAF primario.
- b) Indicar biopsia de médula espinal ya que no puede descartarse de otra manera que el cuadro no corresponda a un linfoma intramedular.
- c) Solicitar anticuerpos anti-aquaporina 4 (NMO-IgG), para confirmar diagnóstico de neuromielitis óptica o enfermedad de Devic.
- d) Continuar con esteroides a dosis altas asociado a antiagregación plaquetaria con aspirina.

La paciente fue mantenida con dosis altas de esteroides, mientras se solicitó el dosaje de anticuerpos anti-aquaporina 4. El resultado fue positivo con un título de corte de 1/500. Esto permitió el diagnóstico definitivo de neuromielitis óptica o enfermedad de Devic.

Discusión

La enfermedad de Devic o neuromielitis óptica (NMO) es un síndrome desmielinizante inflamatorio generalmente recidivante, caracterizado por la presencia de mielitis longitudinalmente extensa y/o neuritis óptica.

Se asocia con un anticuerpo altamente específico, el NMO-IgG, cuyo blanco es el canal de agua aquaporina 4. Para el diagnóstico se requieren la presencia de mielitis aguda o neuritis óptica y dos de las siguientes tres características: RM de cerebro al diagnóstico no característica para esclerosis múltiple, lesión espinal contigua a 3 o más segmentos espinales y seropositividad para NMO-IgG. La enfermedad tiene una clara relación con el sexo femenino (9:1) y la edad promedio es de 39 años; el curso es habitualmente recidivante y el NMO-IgG es altamente específico para esta entidad no ocurriendo en otras causas de mielopatía³.

A diferencia de la esclerosis múltiple, los infiltrados inflamatorios de lesiones activas causadas por NMO poseen eosinófilos y neutrófilos con depósitos de inmunocomplejos en un característico patrón de roseta vasculocéntrica⁴. El hallazgo del anticuerpo NMO-IgG permite unificar varias entidades nosológicas con características comunes, que a raíz del descubrimiento del NMO-IgG parecen tener una inmunopatogenia común; estas entidades incluyen la variante asiática óptico-espinal de la esclerosis múltiple y formas limitadas de NMO, como ser *eventos recurrentes de mielitis longitudinalmente extensa aún sin neuritis óptica*.

Actualmente, aún con el mejor método de detección bioquímica, entre el 10% y el 25% de los pacientes con diagnóstico clínico de NMO son seronegativos para NMO-IgG. Si esta situación es indicativa de un inadecuado diagnóstico clínico-imagenológico, una sensibilidad subóptima del ensayo químico o si representa un desorden autoinmune relacionado que tiene como blanco un autoantígeno diferente en la glia limitans (la capa más externa del sistema nervioso central delimitada por los procesos pediculares de los astrocitos) no está todavía totalmente aclarado. Para las exacerbaciones agudas de la enfermedad es aceptado el tratamiento con pulsos de 1gr/día de metilprednisolona por 5 días con dosis decrecientes de esteroides orales en forma opcional; para exacerbaciones severas

con riesgo de falla respiratoria neurogénica por compromiso bulbar (situación en la que el tiempo de inicio de acción de los esteroides es inaceptable), podría realizarse plasmaféresis (7 sesiones día por medio de 55mL/kg cada una)⁵. Dado que naturalmente la enfermedad es recidivante, se sugiere siempre una terapia de mantenimiento; el esquema más aceptado incluye azatioprina (2-3 mg/kg/día) asociado a prednisona (1mg/kg/día inicialmente) con evidencia aceptable de largos períodos libres de enfermedad con dosis bajas de ambas drogas⁶.

El hecho ineludible de que la mayoría de los pacientes son jóvenes hace de la terapia prolongada con esteroides un riesgo que obliga a elegir un tratamiento inmunosupresor con un perfil más aceptable de efectos adversos. Reportes del uso de otros esquemas inmunosupresores como micofenolato, ciclofosfamida, metotrexate, mitoxantrona y rituximab están disponibles en la literatura, siendo el rituximab el que presenta un alentador potencial en base a riesgo/beneficio. Hallazgos clínicos, imagenológicos e inmunopatológicos demuestran que la neuromielitis óptica es una entidad nosológica diferente a la esclerosis múltiple⁷.

Es frecuente la asociación de la NMO con enfermedades autoinmunes, en especial LES y Sjögren⁸⁻¹³. La incidencia de NMO-IgG en pacientes con criterios de NMO y diagnóstico de LES es la misma que en pacientes sin LES; por el contrario en pacientes con diagnóstico confirmado de LES o Sjögren, pero sin mielitis ni neuritis óptica el NMO-IgG es siempre negativo⁸. Por lo tanto, la seropositividad para NMO-IgG en pacientes con LES o Sjögren y neuromielitis óptica habla a favor de la coexistencia de dos enfermedades autoinmunes, más que una complicación vasculítica de un desorden sistémico⁸. La concurrencia de un caso de mielitis longitudinalmente extensa con una RM de cerebro que no satisface criterios de esclerosis múltiple es altamente predictiva de NMO; si a esto se suma un resultado positivo de NMO-IgG el diagnóstico es definitivo. La disponibilidad reciente de este test serológico en la Ciudad de Buenos Aires es una herramienta valiosa en el diagnóstico de esta entidad en nuestro medio.

Respuestas

1-c, 2-d, 3-c, 4-c

Bibliografía

1. Gilden, Williams, Cohrs. Clinical features of varicella zoster virus infection of the nervous system. ANCR 2002; may-june: 7-10.
2. Miyakis S et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), International Society on Thrombosis and Haemostasis. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006; 4: 295-306.
3. Wingerchuk D. Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica. The Neurologist 13: 2-11.
4. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. Brain 2002; 125: 1450-61.
5. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol 1999; 46:878-886.
6. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. Neurology 1998; 51:1219-1220.
7. Wingerchuk D. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2007; 6: 805-15.
8. Pittock S et al. Neuromyelitis Optica and Non-Organ-Specific Autoimmunity. Arch Neurol 2008; 65(1):78-83.
9. Chan AY, Liu DT. Devic's syndrome in systemic lupus erythematosus and probable antiphospholipid syndrome. Rheumatology 2006; 45: 120-21.
10. Lehnhardt FG, Impekoven P, Rubbert A, et al. Recurrent longitudinal myelitis as primary manifestation of SLE. Neurology 2004; 63: 1976.
11. Krishnan AV, Halmagyi GM. Acute transverse myelitis in SLE. Neurology 2004; 62: 2087.
12. Giorgi D, Balacco Gabrieli C, Bonomo L. The association of optic neuropathy with transverse myelitis in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 1999; 38: 191-92.
13. Mochizuki A, Hayashi A, Hisahara S, Shoji S. Steroid-responsive Devic's variant in Sjogren's syndrome. Neurology 2000; 54: 1391-92.
14. Yamamoto T, Ito S, Hattori T. Acute longitudinal myelitis as the initial manifestation of Sjogren's syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 780.



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 (hasta 3500 palabras, con un máximo de 15 referencias y 3 imágenes y/o tablas), Imágenes en Medicina, Editoriales (hasta 700 palabras, con un máximo de 6 referencias), 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, si-

glas, 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 (hasta 3000 palabras) 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 directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencionen 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 si-

guiente manera (Fig 1.) y en el epígrafe de las mismas se explicará 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.

■ **Caminos Críticos**, hasta 2000 palabras, se pueden incluir además gráficos, tablas y no más de 10 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 los editores asociados, 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. Los editores asociados se reservan 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.

