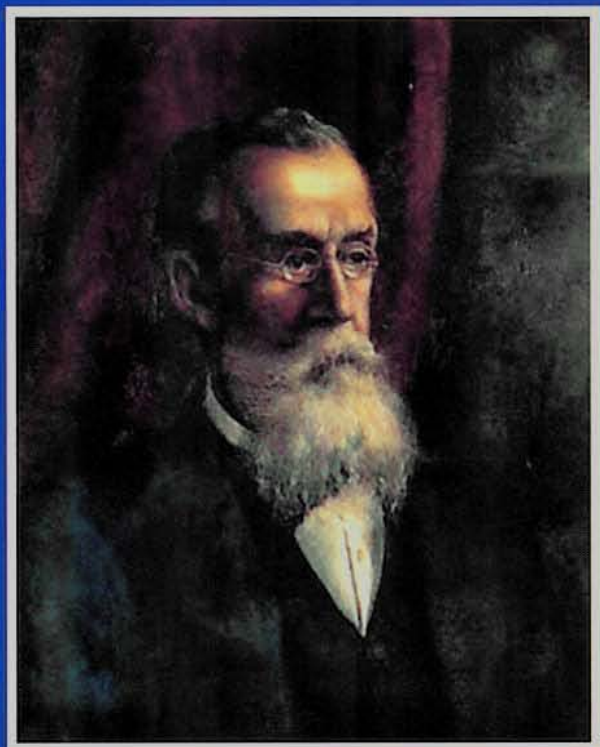


# FRONTERAS

## EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires



### En este número

Trabajos Originales

**Actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1  
y el polimorfismo 4g/5g en hemodiálisis crónica**

**Aplicación de medicación transtimpánica**

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

## 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 (*Hepatology*)  
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, Dora (*Clínica médica*)  
Pirchi, Daniel (*Cirugía general*)  
Quadrelli, Silvia (*Neumonología*)  
Sardi, Juan (*Ginecología*)  
Spina, Juan Carlos Jr. (*Diagnóstico por imágenes*)  
Trimarchi, Hernán (*Nefrología*)  
Ubalini, Jorge (*Terapia intensiva*)  
Verdaguer, María (*Psiquiatría*)  
Young, Pablo (*Clínica médica*)

### — Staff Editorial —

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

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

Foto de tapa: Retrato de  
Jonathan Hutchinson

Av. Roque S. Peña 875, 2ºF - C1035AAD  
Buenos Aires, Argentina  
Tel/fax: 4328-6328

# FRONTERAS

## EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

	<b>EDITORIAL</b>	6
	<b>TRABAJOS ORIGINALES</b>	8
Actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 y el polimorfismo 4g/5g en hemodiálisis crónica <i>Trimarchi H, Duboscq C, Lombi F, Muryan A, Young P, Rodríguez-Reimundes E, Forrester M, Seminario O, Pereyra H, Campolo-Girard V, Alonso M, Bullorsky E</i>		
Aplicación de medicación transtimpánica <i>Ana Carolina Binetti, Gustavo Seara</i>		15
	<b>CAMINOS CRÍTICOS</b>	25
Manejo inicial de la cetoacidosis diabética <i>Ballesteros FM, Caivano Nemet ML, Rios MI, Descotte E, Doná Guiba A, Perez MH</i>		
	<b>CASO CLÍNICO</b>	28
Enfermedad por depósito de cadenas livianas idiopática y riñón <i>Trimarchi H, Lombi F, Doti C, Young P, Forrester M, Campolo-Girard V, Stemmelin G, Barucca N, Rabinovich O, Iotti A</i>		
	<b>HISTORIA DE LA MEDICINA</b>	34
Hutchinson, su historia, su tríada y otras tríadas de la medicina hasta la medicina actual <i>Young P, Finn BC, Mosele MF, Pellegrini D, Martin C, Korin L, Bruetman JE</i>		
	<b>ATENEOS GENERAL DE CLÍNICA MÉDICA</b>	46
Paciente de 66 años con dolor en hemicara derecha y síncope a repetición <i>Lasa J, Fleire G, Quezel M, Cáceres Monié C, Estepo J, Napoli G, Fernández Pardo MM</i>		
	<b>REGLAMENTO DE PUBLICACIÓN</b>	51

### ¿La Hipofibrinólisis existe?

*Editorial sobre el artículo "Actividad del Inhibidor del Activador del Plasminógeno Tipo-I y el Polimorfismo 4G/5G en Hemodiálisis Crónica"*

**La inadecuada respuesta fibrinolítica pre y post isquemia**, los niveles en sangre de actividad del inhibidor de fibrinólisis PAI-I (Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo I) y sus polimorfismos 4G/5G son algunas de las formas que tenemos para determinar si un paciente tiene una menor capacidad fibrinolítica y por lo tanto un mayor riesgo trombótico. Esto equivale a decir que con estas pruebas podemos evaluar la predisposición de un paciente a formar espontáneamente un coágulo y en definitiva entrarían dentro del enorme capítulo de los llamados "estudios de trombofilia".

Teóricamente la hipofibrinólisis es una trombofilia clara, donde, en el delicado equilibrio de la hemostasia, la imposibilidad para lisar un trombo inclina la balanza hacia una condición con mayor riesgo de trombosis. El PAI es considerado como el más importante regulador fisiológico del sistema fibrinolítico. Inhibe en forma directa a los activadores de plasminógeno en sangre (t-PA) y en tejidos (u-PA) y por lo tanto regula la activación de la Plasmina y la capacidad fibrinolítica del organismo. Además cumple con otros roles en la hemostasia y en la respuesta inflamatoria al prolongar la vida media de la Vitronectina y por medio de esta, inhibir al complejo de la Proteína C. Niveles elevados de PAI-I se han correlacionado con un aumento del depósito de fibrina en tejidos, especialmente en pacientes con un proceso inflamatorio crónico. Sin embargo existe una enorme cantidad de factores que pueden afectar los niveles de PAI en sangre como el propio ritmo circadiano, la edad, el tabaquismo y el estrés, además de la obesidad e hiperinsulinismo y de las patologías que generan un estado pro-inflamatorio. Por otro lado ciertos polimorfismos en los promotores del Gen del PAI (por ausencia de 1 aminoácido Guanina) podrían aumentar los niveles plasmáticos de esta Serpina. De esta manera los portadores del genotipo 4G/4G tendrían una mayor predisposición a sufrir eventos trombóticos que la población portadora del alelo 5G, al tener valores más elevados de PAI. Incluso en un meta análisis con más de 2600 pacientes con historia de enfermedad tromboembólica venosa se demostró una mayor frecuencia del alelo 4G versus el grupo control donde predominaba el alelo 5G.

El problema es que esta variante en el promotor del gen del PAI es muy frecuente y se encuentra en el 40 a 60% de la población normal. Por otro lado se ha observado que en presencia de un proceso inflamatorio crónico mediado por Interleukina-I los niveles de PAI en sangre no aumentan a pesar de la presencia del genotipo 4G protrombótico. Todo esto ha generado que el estudio del PAI y sus polimorfismos tenga un dudoso significado como marcador de riesgo protrombótico. Hoy la hipofibrinólisis no es considerada como una de las causas de trombofilia a investigar en los estudios de primera línea en pacientes con trombosis espontánea e incluso está muy discutida su trascendencia aún en los textos de consenso internacional (ACCP 2008). De hecho en ciertas enfermedades, como en obstetricia las pacientes con abortos recurrentes, el estudio del sistema fibrinolítico es materia de un intenso debate y las opiniones de expertos fluctúan desde el pedido rutinario de los polimorfismos del PAI y de la "respuesta fibrinolítica a la isquemia" hasta la completa exclusión de estas pruebas en el protocolo de diagnóstico de trombofilia. Recientemente nuestro grupo publicó un estudio sobre la presencia de los polimorfismos del PAI y su correlato con Trombosis de Seno Venoso Cerebral. Si bien en el trabajo no se pudo establecer una asociación directa entre los marcadores del sistema fibrinolítico y los eventos trombóticos sí encontramos una mayor proporción de portadores del genotipo 4G y de esta forma se puede especular que este marcador favorecería la formación de la trombosis venosa cerebral en pacientes que también tienen otros factores predisponentes como la ingesta de anticonceptivos o el embarazo.

En este interesante trabajo se intenta responder a uno de los problemas más importantes en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis crónica: la trombosis en los accesos vasculares. Su alta incidencia se confirma por el hecho de que en un reciente registro Americano de pacientes en hemodiálisis crónica, hasta uno de cada cinco internaciones se debieron a esta patología. En el trabajo realizado en nuestro Hospital la incidencia de trombosis del acceso vascular en 36 pacientes asciende a un tercio de los casos. Una de las explicaciones de la alta frecuencia de esta complicación posiblemente esté asociada al tipo de acceso para diálisis de la población evaluada ya que la mayoría de las trombosis ocurrieron en accesos vasculares que utilizaron un catéter: 8 de 10 casos de trombosis tenían una prótesis de PTFE mientras que solo 3 de 22 de las FAV nativas presentaron trombosis.

De los resultados del estudio se podría inferir que la hipofibrinólisis, en esta población de pacientes renales, se encuentra presente a partir de los niveles significativamente más elevados del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) en el grupo en hemodiálisis comparado con el grupo control (valores de PAI 7.2 U/ml vs 0.42 U/ml en los normales). Pero no se pudo demostrar una mayor frecuencia del alelo protrombótico 4G/4G del PAI en los pacientes con valores altos de PAI por lo que este estado hipofibrinolítico no tendría un correlato genético. Este hallazgo está de acuerdo con lo descrito en trabajos en ratones donde demuestran que en estados inflamatorios mediados por TNF e IL-6 no hay diferencia en los niveles de actividad de PAI para los distintos polimorfismos. Tampoco en este estudio se pudo demostrar diferencias en los niveles de PAI ni en el polimorfismo genético entre el grupo de pacientes que presentó un evento trombótico y los pacientes en diálisis sin trombosis. De hecho hasta se podría especular que los altos niveles de PAI se asocian con la Proteína C Reactiva elevada y que solo actuarían como "Reactantes de Fase Aguda" al marcar un estado inflamatorio crónico. Si este estado inflamatorio se correlaciona con una activación endotelial que finalmente deriva en un episodio de trombosis es algo que por ahora no hemos podido documentar. Como se refiere en una reciente revisión sobre el tema, "debido a la enorme variación interindividual la implicancia del PAI en la práctica clínica solo puede inferirse de estudios epidemiológicos en gran escala".

La realidad es que hoy no sabemos cómo evaluar y cuál es el verdadero rol del sistema fibrinolítico como marcador de trombofilia. Pero ciertamente no debemos investigarlo como práctica asistencial habitual dado que no está demostrada una asociación clara entre la hipofibrinólisis y los eventos trombóticos clínicos. Y menos aún debemos, en base a los resultados de estudios que aún no han sido convalidados, tomar una conducta terapéutica de riesgo como lo es el tratamiento anticoagulante.

**Dr. Ceresetto**

Servicio de Hematología del Hospital Británico de Buenos Aires.

## Bibliografía

---

1. Horrevorts A. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1): in Vitro activities and clinical relevance. *British J Haematology* 2004;125:12-23.
2. Lunen H. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *Journ. Thromb hemost* 2004;3:35-45.
3. Tsantes A, Nikolopoulos G, Bagos P y col. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2007;97:907-13.
4. Gallus A. Management options for thrombophilias. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:118-26
5. Bates Sh, Greer I, Pabinger I y col. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic therapy and pregnancy. *Chest* 2008; 133:844S-886S.
6. Ceresetto JM, Duboscq C, Shanley C y col. Relationship between the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI 1) 4G/5G polymorphism and cerebral venous thrombosis (CVT). Another brick in the wall. *J. Thromb Hemost* 2009; vol 7 Supp PP-We-293.

## Actividad del inhibidor del activador del plasminógeno tipo-I y el polimorfismo 4g/5g en hemodiálisis crónica

Trimarchi H<sup>1</sup>, Duboscq C<sup>2</sup>, Lombi F<sup>1</sup>, Muryan A<sup>3</sup>, Young P<sup>4</sup>, Rodríguez-Reimundes E<sup>4</sup>, Forrester M<sup>1</sup>, Seminario O<sup>1</sup>, Pereyra H<sup>1</sup>, Campolo-Girard V<sup>1</sup>, Alonso M<sup>5</sup>, Bullorsky E<sup>2</sup>

1 Servicio de Nefrología

2 Servicio de Hematología

3 Laboratorio Central

4 Servicio de Clínica Médica

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. H. Trimarchi

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309-6400

*htrimarchi@hotmail.com*

### Resumen

---

**Introducción:** La insuficiencia renal crónica altera la homeostasis, en parte debido a un estado de inflamación permanente a nivel de la superficie endotelial. Generalmente presente en ínfimas concentraciones, el inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI) y la proteína C-reactiva (PCR) son proteínas reactantes de fase aguda que se encuentran elevadas en muchas condiciones inflamatorias crónicas asociadas con la enfermedad renal, contribuyendo así al severo daño vascular característico de la insuficiencia renal.

Los objetivos fueron:

- Describir la actividad del PAI y el polimorfismo genético 4G/5G del PAI en pacientes en hemodiálisis (HD) crónica y comparar con los resultados en sujetos normales
- Analizar si los niveles de PCR se comportan como un marcador de inflamación
- Evaluar si existe asociación entre eventos tromboticos en los accesos vasculares a un año de seguimiento y el polimorfismo genético 4G/5G del PAI.

**Materiales y métodos:** Estudio prospectivo, observacional en el cual se incluyeron 36 pacientes en HD crónica: Edad media:  $66.6 \pm 12.5$  años, hombres: 26 (72%), tiempo en HD:  $28.71 \pm 22.45$  meses. Accesos vasculares: Prótesis de politetrafluoroetileno (PTFE) 9, fístulas arteriovenosas (FAV) 23, catéteres de doble luz (CAT) 4. Grupo Control: 40 sujetos normales; edad media:  $60.0 \pm 15$  años, hombres: 30 (75%). Los pacientes en HD fueron luego subdivididos en Grupo A (GA): Eventos Trombóticos (n=12), y Grupo B (GB): Sin eventos Trombóticos (n=24). Ambos grupos no fueron diferentes en cuanto a edad ( $69.2 \pm 9.12$  vs  $65.3 \pm 14.5$  años), sexo (hombres: 7; 58.3% vs 18; 81.8%), tiempo en HD ( $26.1 \pm 14.7$  vs  $30.1 \pm 38.7$  meses) o causas de insuficiencia renal. Tiempo de seguimiento de trombosis de accesos vasculares: 12 meses. Tipo de accesos vasculares: GA: PTFE: 8; FAV: 4, CAT: 1; GB: PTFE: 1, FAV: 19, CAT: 3.

**Resultados:** Los niveles de actividad del PAI fueron significativamente más elevados en los pacientes en HD que en el grupo control:  $7.21 \pm 2.13$  U/ml vs  $0.42 \pm 0.27$  U/ml ( $p < 0.0001$ ). La distribución de la variante polimórfica del PAI en los pacientes en HD fue: 5G/5G (normal): 6 (17%), 4G/5G (heterocigota): 23 (64%); 4G/4G (homocigota): 7 (19%); en el grupo control fue: 5G/5G: 14 (35%); 4G/5G: 18 (45%); 4G/4G: 8 (20%). Los niveles de PCR en HD:  $24.5 \pm 15.2$  mg/L vs en Grupo control:  $2.3 \pm 0.2$  mg/L ( $p < 0.0001$ ). Las variantes polimórficas 4G/5G del PAI en GA: 5G/5G: 3; 4G/5G: 8; 4G/4G: 1; en el GB: 5G/5G: 3; 4G/5G: 15; 4G/4G: 6.

**Conclusiones:** Los pacientes en HD mostraron un estado inflamatorio con niveles elevados de PAI y de PCR pero no en todos los casos se pudo documentar una historia de trombosis. Los niveles de actividad del PAI estaban elevados en los pacientes en HD, independientemente de sus variantes polimórficas. La variante genética de PAI más frecuente en los pacientes en HD fue 4G/5G.

**Palabra clave:** Inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI), hemodiálisis, Proteína C reactiva, endotelio, trombosis, polimorfismo 4G/5G del PAI, insuficiencia renal crónica, accesos vasculares

## Introducción

Los pacientes en terapia de mantenimiento con hemodiálisis crónica presentan frecuentemente eventos tromboticos a lo largo de todo el árbol vascular, particularmente en el sitio de los accesos vasculares y de las arterias coronarias, cerebrales y renales. Los hallazgos publicados en la literatura han desenmascarado tanto un estado hipofibrinolítico caracterizado por niveles elevados de PAI, un estado de inflamación crónica con disfunción endotelial y aumento de los niveles de PCR y disminución de los mediadores vasodilatadores dependientes del endotelio, como el óxido nítrico<sup>1-3</sup>. El PAI es sintetizado principalmente en el endotelio, inhibe la actividad de los activadores del plasminógeno y es considerado el regulador fisiológico más importante del sistema fibrinolítico. Varios estudios han demostrado que los niveles sanguíneos de PAI dependen de muchos factores fisiopatológicos, contribuyen a la morbilidad cardiovascular e intervienen

en el desarrollo de fibrosis tanto intra como extravascular. En sujetos normales, niveles elevados de PAI se asocian a nivel genético con una variante polimórfica en el gen que codifica al PAI, que consiste en una alteración en el número de bases de guanina (4G en lugar de 5G) en la posición -675 desde el sitio de inicio de la transcripción. Algunos estudios han demostrado que la homocigosidad para el alelo 4G puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis, trombosis y daño cardiovascular, todos fenómenos altamente prevalentes en la población en HD<sup>4</sup> mientras que otros trabajos no han podido confirmar estos hallazgos<sup>5</sup>.

Los objetivos fueron:

- 1) Describir la actividad del PAI y el polimorfismo genético 4G/5G del PAI en pacientes en hemodiálisis (HD) crónica y comparar con los resultados en sujetos normales.
- 2) Analizar si los niveles de PCR se comportan como un marcador de inflamación y
- 3) Evaluar si existe asociación entre eventos tromboticos en los accesos vasculares a un año de seguimiento y el polimorfismo genético 4G/5G del PAI.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Estudio prospectivo, observacional, en el cual en 36 pacientes en HD crónica se dosaron los niveles circulantes de PAI, se determinó la variancia polimórfica 4G/5G y las concentraciones de PCR. Luego los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la existencia a un año de seguimiento de eventos tromboticos en los accesos vasculares. Se estudió además un Grupo Control compuesto por 40 sujetos normales.

### Características de los pacientes

Se incluyeron 36 pacientes en HD crónica. Se excluyeron pacientes con cáncer, insuficiencia cardíaca avanzada, enfermedad activa hepática o tiroidea, diabetes mellitus no controlada, desnutrición severa, pacientes con hematocritos  $< 32\%$ , eviden-

Tabla 1. Características de los pacientes

Grupo (%)	Hombres (%)	Edad (años)	Tiempo en HD (meses)	FAV	PTFE	CAT	Hct (%)	GN	DM	ANG	PQR	NA
A=12 (33)	7 (58.3)	69.2±12	26.1±4.7	3	8	1	33.2±8	5	1	6	0	0
B=24 (67)	18 (75)	65.3±4.5	30.1±8.7	19	2	3	32.9±7	6	4	7	6	1

**Abreviaturas:** HD, hemodiálisis; Hct, hematocrito; FAV, fistula arteriovenosa; PTFE, politetrafluoroetileno; CAT, catéter; GN, glomerulonefritis; DM, diabetes mellitus; ANG, angioesclerosis; PQR, enfermedad poliquística renal; NA, nefropatía por analgésicos.

**Símbolos:** %, por ciento

cia de infección activa o defectos genéticos o adquiridos de trombofilia.

Los pacientes fueron luego divididos en 2 grupos de acuerdo al desarrollo de trombosis en los accesos vasculares.

El grupo A incluyó pacientes con eventos trombóticos en los accesos vasculares (n=12, 33%) mientras que el grupo B consistió de pacientes libre de esta complicación (n=24, 67%). Los grupos no fueron diferentes de acuerdo a la edad, sexo, tiempo en HD y a las causas de insuficiencia renal (Tabla 1). Por último, los niveles plasmáticos de antitrombina III, proteínas C y S estaban dentro de límites normales en todos los pacientes; ningún paciente registró Factor V Leiden y/o en la proteína 20210. Tampoco hubo diferencias en los niveles de homocisteína entre ambos grupos.

#### Aspectos de la Hemodiálisis

Las sesiones de HD fueron realizadas con membranas de alto flujo con baño de bicarbonato, con un promedio de Qd (*velocidad del flujo de la solución de diálisis*) de 500 ml/minuto y un promedio de Qb (*velocidad del flujo de sangre registrado por la bomba de HD*) de 350±50 ml/minuto; se utilizaron membranas biocompatibles: filtros de poliamida (Polyflux 6L or 10L®, Gambro Suecia). Cada sesión de HD promedió en duración 3.5±0.5 horas tres veces por semana. En cada sesión de HD se utilizaron 3000 U de heparina. Todos los pacientes recibieron clopidogrel 75 mg/día. Los sujetos del

grupo control no recibieron estas drogas.

#### Características de los accesos vasculares

Accesos vasculares: Prótesis de politetrafluoroetileno (PTFE) 9, fístulas arteriovenosas (FAV) 23, catéteres de doble luz (CAT) 4 (Tabla 1).

#### Determinaciones bioquímicas

##### Actividad del PAI y genotipos

Las muestras de sangre fueron recolectadas antes de la sesión de diálisis en condiciones de ayunas y colocadas en tubos con citrato de sodio al 3.2% para la determinación de la actividad del PAI y en tubos con EDTA para la determinación del polimorfismo del PAI. Las muestras con citrato de sodio se centrifugaron a 3000 g por 15 minutos y el plasma se almacenó a -80 C hasta la determinación. La actividad del PAI (normal: 0.3-2.5 U/ml) se realizó por métodos cromogénicos de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Berichrom PAI®, Dade Behring, Newark, USA). El polimorfismo del PAI 4G/5G fue detectado por la técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) con amplificación y digestión con la enzima de restricción Bs11 según Margalione et al<sup>6</sup>.

La PCR (normal: 0-3 mg/L) fue determinada por un ensayo inmunoturbidimétrico (Vitros® 5.1 FS Chemistry system, Orthoclinical Diagnostics, New Jersey, USA).



**Tabla 2.** Actividad del PAI y niveles circulantes de PCR en pacientes en HD

GRUPO	PAI (U/ml)	PCR (mg/L)	P
Patients (n= 36)	7.21±2.13	24.5±15.2	<0.0001
Control (n=40)	4.2±2.7	2.3±0.2	<0.0001

**Abreviaturas:** API-1:inhibidor del activador del plasminógeno-1; PCR: Proteína C-reactiva.

### Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como la media  $\pm$  el desvío estandard de la media (DE). La prueba de Mann-Whitney U se utilizó para evaluar diferencias entre grupos de variables cuantitativas. La prueba de Chi cuadrado o prueba de Fisher se utilizó para comparar variables categóricas.

### Aspectos éticos

El Comité de Docencia e Investigación del Hospital Británico fue informado de la ejecución del presente estudio.

## Resultados

### Resultados generales

Los resultados obtenidos en los 36 pacientes en HD fueron: Edad media:  $66.6 \pm 12.53$  años, hombres  $n=26$  (72%), tiempo en HD:  $28.71 \pm 22.45$  meses. En los 40 sujetos del Grupo Control, la edad media fue de  $60.0 \pm 15$  años y 30 fueron hombres (75%). La actividad del PAI y los niveles de PCR en los pacientes en HD fueron significativamente mayores que en el Grupo Control (Tabla 2). La distribución del polimorfismo 4G/5G del PAI en los pacientes en HD fue: 5G/5G (normal): 6 (17%), 4G/5G (heterocigota): 23 (64%); 4G/4G (homocigota): 7 (19%); y en el Grupo Control: 5G/5G: 14 (35%); 4G/5G: 18 (45%); 4G/4G: 8 (20%) (Tabla 3).

### Resultados Intergrupos

Niveles de PAI: GA vs GB:  $6.81 \pm 2.3$  vs  $7.42 \pm 1.53$  U/ml ( $p = ns$ ); PCR en GA vs GB:  $14.4 \pm 11.8$  vs  $11.8 \pm 8.4$  mg/L ( $p=ns$ ). Distribución de

la variante polimórfica del PAI: GA: 5G/5G: 3; 4G/5G: 8; 4G/4G: 1; GB: 5G/5G: 3; 4G/5G: 15; 4G/4G: 6. Accesos vasculares: GA: PTFE: 8; FAV: 3, CAT: 1; GB: PTFE: 2, FAV: 19, CAT: 3. No hubo diferencias significativas en la distribución de las variantes polimórficas del PAI entre ambos grupos.

## Discusión y Conclusiones

EL PAI, miembro de la familia SERPIN (*SERine Protease INhibitor*), es una glicoproteína de 50-kDa con una vida media de 8-10 minutos e inestable en estructura debido a la carencia de unidades de cisteína en su molécula. El PAI está presente en ínfimas concentraciones en condiciones normales y su aumento es señalado como la principal causa de hipofibrinólisis en diversos estados patológicos como sepsis, o enfermedades inflamatorias<sup>9</sup>. Sin embargo, se sabe que el PAI media otras acciones más allá de la fibrinólisis. Los niveles de PAI están aumentados en varios estados inflamatorios crónicos actuando como una poderosa molécula promotora de la fibrosis y protagoniza eventos cruciales del proceso de daño vascular<sup>10-15</sup>. La síntesis de PAI ocurre principalmente en las células endoteliales y en las plaquetas, aunque también se lleva a cabo en los macrófagos, músculo liso vascular, hígado, bazo y tejido adiposo y si bien no tiene lugar en el riñón, la síntesis dada por células residentes e inflamatorias renales sí existe en varios estados patológicos agudos y crónicos, como la nefropatía diabética, la glomerulonefritis focal y segmentaria, la nefroangioesclerosis, la nefropatía membranosa y la nefropatía crónica del transplante<sup>9,16</sup>. El PAI tiene efectos pro-fibróticos notables en el riñón, con altos niveles de PAI como predictores de mal pronóstico<sup>14</sup>. El mecanismo fisiopatológico por el cual el PAI promueve la fibrosis renal no es bien cono-

**Tabla 3.** Polimorfismo y actividad del API-I en los pacientes en HD

Variantes genéticas	Prevalencia en Argentina	Pacientes en HD (n=36)		
		Frecuencia	Actividad del PAI (UI/ml)	Eventos trombóticos
5G/5G	36 %	6 (17 %)	5.69 ± 2.01	3
4G/5G	43 %	23 (64%)	6.87 ± 1.97	8
4G/4G	21%	7 (19 %)	7.19 ± 2.17	1

**Abreviaturas:** API-1:inhibidor del activador del plasminógeno-1

cido. Además de inhibir la actividad de serino-proteasa dentro de los compartimientos vascular y extracelular, el PAI modula directamente el comportamiento celular, llevando a un ciclo vicioso de reclutamiento celular inflamatorio, activación fibroblástica y acumulación de tejido fibrótico<sup>14</sup>. En lesiones que se caracterizan por la presencia de fibrina, como ocurre en ciertas glomerulonefritis la inhibición de la fibrinolisis está firmemente asociada al daño crónico. Otros autores han demostrado que inhibiendo la síntesis de PAI experimentalmente se logra prevenir la progresión de la enfermedad crónica renal. Por otro lado, el PAI acumulado en el intersticio renal como resultado de la presencia tisular de vitronectina, presenta efectos fibrogénicos relacionados más estrechamente con su capacidad de facilitar la migración celular de monocitos y miofibroblastos. Así, las muchas propiedades reoprotectoras de los inhibidores de la enzimas convertidora de angiotensina II o de los bloqueantes del receptor tipo I de la angiotensina II podrían explicarse por sus capacidades de inhibir el PAI<sup>14</sup>.

Los niveles plasmáticos de PAI en los humanos son influenciados por factores genéticos y epigenéticos. Aunque la asociación entre los niveles de PAI y el polimorfismo son controvertidas, existen reportes que los niveles más elevados de PAI están asociados con la variante homocigota 4G/4G en la población general<sup>4</sup>. El presente estudio dio por resultado que en pacientes en HD las concentraciones de PAI fueron elevadas independientemente de su variante genética, sugiriendo que el estado inflamatorio presente en esta población, demostrado también por los niveles altos de PCR, podría ser el

responsable de los altos niveles de PAI . Estos resultados se condicen con los de Ando R et al, quien encontró que los niveles plasmáticos del PAI no fueron diferentes entre los tres genotipos del PAI en pacientes en HD<sup>18</sup>. Por un lado, la insuficiencia renal causa un aumento en los niveles de PAI<sup>7,14</sup> y por el otro, el PAI se ha postulado como un mediador crítico de daño tisular y de fibrosis intersticial renal, que puede empeorar la función renal residual en los pacientes en HD crónica. Así los altos niveles de PAI podrían marcar una activación o daño endotelial que se expresaría clínicamente tanto como un fenómeno aterosclerótico como trombótico, dos de las complicaciones más frecuentes y temidas en la población hemodializada.

Los altos niveles de PCR señalan, como ya mencionamos, un estado inflamatorio en los pacientes estudiados ; recientemente se ha sugerido la PCR afecta la fibrinolisis al disminuir el activador tisular del plasminógeno (tPA)<sup>27-30</sup>. Además, la PCR induce la expresión y la actividad del PAI y disminuye la producción de prostaciclina, sugiriendo un rol protrombótico para este mediador de inflamación<sup>2,29</sup>. Tomados en conjunto, el PAI y la PCR podrían potenciar sus acciones y contribuir al daño endotelial característico de los pacientes en HD.

Como fuera reseñado previamente, en los pacientes estudiados se han descartados otras causas de trombofilia tanto genética como adquiridas. Cuando los grupos A y B fueron analizados en relación al polimorfismo del PAI y al tipo de acceso vascular, las prótesis de PTFE fueron más frecuentes en el grupo de eventos trombóticos (grupo A). Las ca-

racterísticas moleculares y estructurales del PTFE, las interacciones mecánicas y bioquímicas entre los constituyentes de la sangre y la superficie de la prótesis podrían jugar un papel destacado en la predisposición trombótica encontrada en estos pacientes.

A modo de conclusión podemos decir que:

1-Los pacientes en HD mostraron un estado inflamatorio con niveles elevados de PAI y de PCR pero no en todos los casos se pudo documentar una historia de trombosis. Esto podría atribuirse a un breve período de seguimiento, a episodios silentes de trombosis que no involucraron los accesos vasculares o que no fueron clínicamente evidentes, o a la administración de heparina o de clopidogrel, los que ciertamente podrían haber disminuído o prevenido los episodios trombóticos.

2-Los niveles de actividad del PAI fueron altos en los pacientes en HD independientemente del tipo de variante polimórfica presente.

3- El polimorfismo 4G/5G del PAI fue la variante más frecuente en la población estudiada; la frecuencia de este polimorfismo fue mayor en los pacientes en HD que en el grupo control. Los valores del grupo control fueron similares a los publicados en la población normal de Argentina<sup>31</sup>.

Sin embargo, mucho aún queda por aprender sobre el rol del PAI-1 en la enfermedad crónica renal y en la HD. ¿Se podrá demostrar que el genotipo del PAI es un marcador útil y preciso de riesgo de enfermedad renal crónica o de mal pronóstico en los pacientes en HD? Si la angiotensina II, la aldosterona y el TGF- $\beta$  se bloquean, ¿podrá entonces el PAI seguir sintetizándose y promover trombosis o fibrosis? ¿Es el papel del PAI como inhibidor fisiológico de la fibrinólisis relevante en la enfermedad renal crónica? Mucho necesita aprenderse acerca de la inhibición terapéutica del PAI y de la relevancia clínica en su impacto sobre la trombosis y la fibrosis, así como su relación con la PCR.

## Bibliografía

1. Molino D, De Lucia D, Marotta R, Perna A, Lombardi C, Cirillo M, De Santo NG. In uremia, plasma levels of anti-protein C and anti-protein S antibodies are associated with thrombosis. *Kidney*

*Int* 2005; 68: 1223-1229

2. Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-Reactive Protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2216-2221

3. Stam F, van Guldener C, Schalkwijk CG, ter Wee PM, Donker A, Stehouwer CDA. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 892-898

4. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792-1801

5. Moore JH, Smolkin ME, Lamb JM, Brown NJ, Vaughan DE. The relationship between plasma t-PA and API levels is dependent on epistatic effects of the ACE I/D and PAI 4G/5G polymorphism *Clin Gen* 2002; 62: 53-9

6. Margaglione M, Grandone E, Cappucci G, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G, d'Addetta M, Di Minno G. An alternative method for PAI-1 promoter polymorphism (4G/5G) typing. *Thromb Haemost* 1997; 77: : 605-606

7. Eddy AA. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 209-220

8. Sitko A, Hervio L, Loskutoff D. Plasminogen activator inhibitors. In: Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, edited by Colman R Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 355-364

9. Zhou A, Huntington JA, Pannu NS, Carrell RW, Read RJ. How vitronectin binds PAI-1 to modulate fibrinolysis and cell migration. *Nat Struct Biol* 2003; 10: 541-544

10. Ma LJ, Nakamura S, Whitsitt JS, Marcantoni C, Davidson JM, Fogo AB. Regression of sclerosis in aging by an angiotensin inhibition-induced decrease in PAI-1. *Kidney Int* 2000; 58: 2425-2436

11. Tamaki K, Okuda S, Nakayama M, Yanagida T, Fujishima M. Transforming growth factor-beta 1 in hypertensive renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2578-2589

12. Keeton M, Eguchi Y, Sawdey M, Ahn C, Loskutoff DJ. Cellular localization of type 1 plasminogen activator inhibitor messenger RNA and protein in murine renal tissue. *Am J Pathol* 1993; 142: 59-70

13. Hamano K, Iwano M, Akai Y, Sato H, Kubo A, Nishitani Y, Uyama H, Yoshida Y, Miyazaki M, Shiiki H, Kohno S, Dohi K. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 695-705

14. Eddy AA, Fogo AB. Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: Evidence and mechanisms of action. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2999-3012

15. Baricos WH, Cortez SL, Deboisblanc M, Xin S. Transforming growth factor-beta is a potent inhibitor of extracellular matrix degradation by cultured human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 790-795

16. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-Reactive protein increases PAI-1 expression and activity in HAEC: Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398-404

17. Masaru M, Atsuko H, Hideyuki Y, Takamura M and Toshimasa Y. Uremic toxins of organic anion up regulate PAI expression by induction of NFB and free radical in proximal tubular cells. *Kidney International* 2003; 63: 1671-1680

18. Ando R, Doi M, Yamauchi K, Chida Y, Ida, Endo K, Yamagi H,

- Tomura S. Association of beta fibrinogen and Factor VII polymorphism with plasma fibrinogen and factor VII levels and no association of PAI polymorphism with plasma PAI levels in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002 Jul; 58 (1):25-32
19. Aucella F, Margaglione m, Vigilante M, Gatta G, Grandone E, Forcella M, Ktena M, De Min A, Salatino G, Procaccini DA, Stallone C. PAI-1 4G/5G and ACE I/D gene polymorphisms and the occurrence of myocardial infarction in patients on intermittent dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1142-1146
  20. Emeis JJ, Kooistra T. Interleukin 1 and lipopolysaccharide induce an inhibitor of tissue-type plasminogen activator in vivo and in cultured endothelial cells. *J Exp Med* 1986; 163: 1260-1266
  21. Lund LR, Riccio A, Andreasen PA, Nielsen LS, Kristensen P, Laiho M, Saksela O, Blasi F, Dano K. Transforming growth factor-beta is a strong and phase actino positive regulator of the level of type-1 plasminogen activator inhibitor mRNA in WI-38 human lung fibroblasts. *Embo J* 1987; 6: 1281-1286
  22. Sawdey MS, Loskutoff DJ. Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor in vivo. Tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, TNF-alpha and TGF-beta. *J Clin Invest* 1991; 88: 1346-1353
  23. Olofsson B, Korpelainen E, Peppere MS, Mandriota SJ, Aase K, Kumar V, Gunji Y, Jeltsch MM, Shibuya M, Alitalo K, Eriksson U. VEGF-beta binds to VEGF receptor-1 and regulates plasminogen activator activity in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11709-11714
  24. Dichtl W, Stiko A, Eriksson P, Goncalves I, Calara F, Banfi C, Ares M, Hamsten A, Nilsson J. Oxidized LDL and lysophosphatidilcholine stimulate plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 3025-3032
  25. Cheng JJ, Chao YJ, Wung BS, Wang DL. Cyclic strain-induced PAI-1 released from endothelial cells involves reactive oxygen species. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225: 100-105
  26. Zidovetzki R, Wang JL, Kim JA, Chen P, Fisher M, Hofman FM. Endothelin-1 enhances PAI-1 production by human brain endothelial cells via protein kinase-C dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1768-1775
  27. Zhao W, Spitz DR, Oberley LW, Robbins ME. Redox modulation of the pro-fibrogenic mediator plasminogen activator inhibitor-1 following ionizing radiation. *Cancer Res* 2001; 61: 5537-5543
  28. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. CRP decreases prostacyclin release from HAEC. *Circulation* 2003; 108: 1676-1678
  29. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that CRP decreases eNOS expression and bioactivity in HAEC. *Circulation* 2002; 106: 1439-1441
  30. Baln AD, Lip GY. Effects of CRP on the release of von Willebrand factor, E-selectin, thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 from HUVEC. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 335-340
  31. Genoud V, Castañon M, Kordich L. Prevalencia del polimorfismo 4G/5G del inhibidor del activador del plasminogeno PAI-1 4G/5G en Argentina *Act Bioquím. Clin Latinoam.* 2006; 5 (Sup 5): 71



# Aplicación de medicación transtimpánica

Ana Carolina Binetti<sup>1</sup>, Gustavo Seara<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico Staff, Servicio ORL  
Hospital Británico de Buenos Aires  
Jefe Sector Vestibular, Servicio ORL  
Hospital de Clínicas "José de San Martín"

<sup>2</sup> Médico, Jefe de Servicio ORL, Hospital Británico de Buenos Aires  
Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. G. Seara  
Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.  
Tel: 011-4309-6400  
gustavo\_seara@hotmail.com

## Resumen

---

La vía transtimpánica para colocar medicación destinada a actuar en el oído interno es utilizada cada vez más frecuentemente. Su uso permite la aplicación de una dosis mayor de medicación al oído, y permite así el uso de algunos fármacos que, en algunos pacientes, estarían contraindicados por vía oral o parenteral. Hemos utilizado gentamicina y dexametasona aplicadas directamente dentro del oído medio, para pacientes que padecen acúfenos, hipoacusias y vértigo de diferentes orígenes. El éxito terapéutico alcanzó el 100% en pacientes vertiginosos y el 57 % en pacientes con hipoacusias.

Palabras Clave: transtimpánico, gentamicina, dexametasona, sordera súbita, acúfenos, Ménière, hidropesía.

## Abstract

---

Intratympanic medications are increasingly used in the treatment of inner ear disorders. This treatment allows the application of high doses of medication to the inner ear, and allows patients with contraindications for systemic use of this kind of medications to receive them. We have used transtympanic gentamicin and dexamethasone for treating patients who have tinnitus, hearing loss and vertigo of different etiologies. The treatment was 100% successful for patients with vertigo, and had a 57 % success in hearing loss treatments.

Key words: intratympanic, transtympanic, gentamicin, dexamethasone, sudden deafness, tinnitus, Ménière, hydrops.

## Introducción

---

El uso de la vía transtimpánica para aplicar medicamentos directamente en el oído medio, brinda una vía alternativa para el tratamiento de diferentes patologías, con la ventaja de permitir la llegada de altas concentraciones del fármaco al oído interno. Dichas concentraciones no podrían obtenerse utilizando cualquier otra vía de administración. Con la aplicación transtimpánica, la medicación es colocada en el oído medio y luego difunde al oído interno, fundamentalmente a través de la membrana de la ventana redonda.

A pesar de que la eficacia de la aplicación de corticoides transtimpánicos no ha sido probada, su uso es cada vez más frecuente. A su vez, la aplicación de gentamicina estableció una opción no quirúrgica para el control de crisis vertiginosas en pacientes que padecen hidropesías y que tienen escasa o ninguna respuesta al tratamiento oral.

La sordera súbita es definida como la disminución auditiva de 30 dB o más, que ocurre en tres días o menos, que afecta a tres o más frecuencias consecutivas de la audiometría tonal, sin una causa identificable<sup>1</sup>. Afecta entre 5 a 20 personas por cada 100.000 por año. La hipoacusia es generalmente unilateral y suele asociarse a acúfenos. Muchos tratamientos han sido propuestos, la mayoría aporta escaso beneficio para estos pacientes<sup>2</sup>. El tratamiento actualmente más aceptado es el realizado con corticoides sistémicos. Cuando estos están contraindicados, la aplicación transtimpánica es la opción válida.

La hidropesía o enfermedad de Ménière primaria o secundaria, es el aumento de retención de líquidos en el oído interno. Clínicamente se caracteriza por presentar crisis periódicas con la clásica tríada de vértigo, hipoacusia neurosensorial fluctuante y acúfenos. En un principio, la hipoacusia se recupera después de las crisis en forma total, con el progreso de la enfermedad, la audición tiende a progresar a hipoacusia secuelar.

Las distintas drogas pueden ser colocadas en el oído medio a través de una punción realizada con una aguja fina de punción lumbar, a través de un tubo de ventilación colocado en el tímpano, o a través de una perforación timpánica realizada con láser (miringotomía).

Para la colocación por punción, que es la que habitualmente utilizamos, se debe colocar anestesia tópica sobre el tímpano. Luego se punza el mismo bajo otomicroscopía. Se inyecta así la medicación en el oído medio, lo que puede provocar una sensación transitoria de mareo o vértigo. Esta aplicación se hace con el paciente en decúbito dorsal, ca-

beza elevada a 40 grados y girada hacia el lado contralateral a la aplicación. Una vez completada la aplicación, el paciente permanece en esa posición y sin deglutir por 20 minutos.

Las aplicaciones se repiten una vez por semana. De acuerdo a la patología se deben realizar una a cuatro aplicaciones, antes de realizar cada nueva aplicación, debe realizarse una audiometría tonal, para controlar si el tratamiento tiene algún efecto adverso o paradójico y produce variación de la audición empeorándola. Ello constituye una contraindicación relativa para continuar con las aplicaciones.

En pacientes que padecieron sordera súbita, que no respondieron al tratamiento oral o en aquellos en quienes el tratamiento oral esta contraindicado (por ej. Diabéticos), se usan corticoides transtimpánicos.

Para el tratamiento de la hidropesía primaria o secundaria, para el control de crisis vertiginosas que no responden a tratamiento con medicación oral a máxima dosis o en aquellos en quienes el tratamiento oral con betahistina y diuréticos este contraindicado. Se utilizan antibióticos aminoglucosidos o corticoides de acuerdo al rango de pérdida auditiva.

Para el tratamiento de acúfenos, se han indicado lidocaina (experimental) y corticoides transtimpánicos.

## **Objetivos**

---

Presentar una técnica alternativa para el tratamiento del vértigo generado por hidropesías primarias y secundarias (Enfermedad y síndrome de Ménière), para el tratamiento de sorderas súbitas y para el tratamiento de acúfenos y evaluar retrospectivamente los resultados obtenidos con ambos tratamientos.

## **Material y métodos**

---

Analizamos retrospectivamente los resultados de las aplicaciones de medicación transtimpánica en

**Tabla 1.** Pacientes que recibieron gentamicina transtimpánica, diagnóstico y resultados.

ID	Sex	Edad	Diagnóstico	No. aplicaciones	Hipoacusia inicial	Hipoacusia final	Control final de Crisis vertiginosas	Acufenos
FG	M	19	1° hydrops	3	NS moderada a severa	NS moderada a severa	Escasas crisis de no mas de 2 min de duracion	Igual a inicio
SM	M	26	2° hydrops	4	NS severa	Anacusia	No mas crisis	Igual a inicio
MG	M	38	2° hydrops	3	NS moderada a severa	NS moderada a severa	Mareos periodicos	Aumentado
SI	M	47	Sme cocleo-vestibular subito + 2° hydrops	3	NS moderada a severa	NS moderada a severa	No mas crisis	Ausente
Jl	M	45	Hidropesía 2ª	4	NS moderada	NS moderada	No mas crisis	Ausente

NS: neurosensorial

12 pacientes, realizadas en el curso de los últimos dos años. Nueve pacientes fueron atendidos en el Hospital Británico y tres en el Hospital de Clínicas. Todas las aplicaciones fueron realizadas por el mismo profesional, bajo otomicroscopia con igual técnica.

Todos los pacientes poseían RMI de conductos auditivos internos y vía auditiva con y sin gadolinio, audiometría tonal, logaudiometría y acufenometría, al momento de iniciar el tratamiento. Los pacientes con hidropesía realizaron todos los estudios necesarios para certificar el diagnóstico. Todos realizaron una nueva audiometría tonal antes de cada nueva aplicación. Todos los pacientes completaron y firmaron un consentimiento informado antes de iniciar el tratamiento.

Todas las personas incluidas eran adultos, 5 eran mujeres. El rango de edades fue 19 -74 años. De los 12 pacientes, 5 recibieron gentamicina transtimpánica y 7 dexametasona.

De los cinco pacientes que recibieron gentamicina, 4 lo hicieron por padecer hidropesías secundarias, y 1 por padecer hidropesía primaria. Los tratamientos fueron por vértigo en crisis a repetición, que alteraban la vida cotidiana de los pacientes y no había cedido con medicación oral recibida durante

un mínimo de seis meses previos, a dosis máximas tolerables para el paciente. Estos pacientes tuvieron una media de 3.25 aplicaciones (Tabla 1).

De los 7 pacientes que recibieron dexametasona, dos de ellos padecían hidropesías primarias y querían controlar la pérdida auditiva y el acúfeno asociados. De los otros cinco pacientes, dos habían padecido síndromes cocleovestibulares súbitos (sordera súbita asociada a arreflexia vestibular súbita) y 3 sorderas súbitas. De todos los pacientes, solo dos recibieron el tratamiento transtimpánico como primera opción por ser diabéticas (las dos con diagnóstico sordera súbita). Estos pacientes tuvieron una media de 3.33 aplicaciones (Tabla 2).

## Resultados

De los pacientes que recibieron gentamicina (n:5), todos dejaron de padecer crisis vertiginosas. De ellos solo uno padece mareos periódicos leves que no alteran su vida cotidiana y otro refirió crisis cortas, de segundos de duración durante el primer mes luego de las aplicaciones que luego cedieron por completo. Todos los pacientes abandonaron los tratamientos medicamentosos realizados previamente y no reciben otro tratamiento actualmente. O sea que el tratamiento fue exitoso en 100% de los pacientes.

**Tabla 2.** Pacientes que recibieron dexametasona transtimpánica, diagnóstico y resultados audiológicos.

ID	Sex	Edad	Diagnóstico	No. aplicaciones	Hipoacusia inicial (HA)	Audición post-tratamiento	Audición 1 mes postto.
MG	F	36	Hydrops I°	4	NS severa OD	NS moderada	NS moderada
SM	F	62	SCV subito Diabetes	4	Anacusia OD	NS moderada	NS leve a moderada
JS	M	64	SS	4	Anacusia OI	Anacusia OI	Anacusia OI
SH	F	47	SCV subito	3	Anacusia OD	Anacusia OD	NS severa
MG	M	46	Hydrops I°	3	Anacusia OD	Anacusia OD	Anacusia OD
DG	F	46	SSOD Anacusia OI previa	3 OD	Anacusia OD	Anacusia OD	Anacusia OD IC
LM	F	73	SSOI	3	HA severa	NS leve-moderada	NS leve-moderada
MI	F	56	SS OD	4	Anacusia OD	NS severa	NS severa

AT: audiometría tonal; IC: implante coclear; NS: neurosensorial; OD: oído derecho; OI: oído izquierdo; SCV. Síndrome coleovestibular

Respecto a la audición y los acúfenos, solamente un paciente refirió aumento en volumen de sus acúfenos, lo que obligó a suspender las aplicaciones. La audición mostró disminución luego del tratamiento en un paciente, en quien no se suspendieron las aplicaciones ya que el paciente presentaba un osteoma de crecimiento progresivo en conducto auditivo interno, en quien se esperaba la pérdida auditiva por la propia enfermedad. Se decidió en conjunto con el paciente y con su familia, continuar las aplicaciones porque el vértigo era altamente incapacitante y el paciente no quería recibir tratamiento quirúrgico alguno por el osteoma en este momento.

De los pacientes que recibieron dexametasona (n:7), cuatro, en quienes la audición estaba completamente perdida, permanecieron en igual situación audiológica, un paciente de este grupo dejó de sentir su acúfeno luego del tratamiento. De ellos uno padecía hipoacusia de más de tres meses de evolución (peor pronóstico) (Tabla 2). Un paciente que recibió dexametasona por sordera súbita, mejoró la audición en 30%. Las pacientes con anacu-

sia y diabetes (dos pacientes), que recibieron el tratamiento transtimpánico como primera opción, tuvieron una media de recuperación de 40dB en todas las frecuencias y cambios en la modulación de sus acúfenos, pero sin mejoría en el índice de discapacidad generado por los mismos, medidos por THI (tinnitus handicap inventory). Una de estas pacientes tiene una perforación timpánica secular. Ninguna padeció otitis relacionada a las aplicaciones.

## Discusión

En los pacientes que recibieron el tratamiento con gentamicina (n:5), se obtuvo 100% de alivio de los síntomas, con lo cual podemos considerar que el tratamiento resultó claramente útil. Los acúfenos permanecieron sin variaciones en todos los pacientes menos uno, en quien debió suspenderse el tratamiento por el aumento de volumen de los mismos.

En pacientes que recibieron tratamiento con dexametasona (n:7), cuatro obtuvieron mejora auditiva (57%) y en tres también variaron las caracterís-



ticas de los acúfenos (42%), en los restantes la pérdida auditiva y el acúfeno permanecieron sin variación alguna. De los cuatro con mejora auditiva, dos eran diabéticos y el tratamiento fue la primera opción terapéutica. En el primer período luego de la sordera brusca súbita, se espera mayor recuperación de la hipoacusia de manera espontánea o como respuesta al tratamiento, la recuperación pudo ser por cualquiera de los dos motivos.

Entre las ventajas de los tratamientos podemos decir que son de fácil realización, que los pacientes no padecieron mayores complicaciones y que la tolerancia fue buena. Pudo ser realizado en el consultorio, de manera ambulatoria y los pacientes refirieron que si padeciesen nuevamente los síntomas, realizarían nuevamente los tratamientos, a pesar de que en algunos casos no fueron exitosos los resultados. Las posibilidades de éxito y de complicaciones habían sido claramente explicadas a los pacientes y a los familiares a quienes los pacientes autorizaron a asistir a la consulta, lo que permitió una mejor comprensión de las posibilidades terapéuticas del tratamiento ofrecido.

El mecanismo por medio del cual la gentamicina sería útil para el control de las crisis vertiginosas, es por que es un ototóxico. Se busca detener la capacidad del oído interno para detonar crisis secundarias a aumento de retención de líquidos dentro del sistema vestibular, no por disminución de líquidos, sino por ausencia de respuesta neuronal a la agresión generada por la compresión. Como la ototoxicidad también puede alterar la función neuronal coclear, se indica para pacientes con pérdidas auditivas moderadas a severas, asociadas a los síntomas vestibulares. Y nunca se utiliza para pacientes con trastornos de audición leves o con audición normal (excepto en casos excepcionales) o para el tratamiento de acúfenos.

El exacto mecanismo por el cual los corticoides actúan para mejorar la audición es desconocido. Los efectos de los corticoides son mediados a través de receptores que se encuentran en el citoplasma y en el oído interno hay receptores para gluco-

corticoides y para mineralocorticoides<sup>3</sup>. Los estudios realizados demuestran que los corticoides tienen un rol fundamental en la modulación de la audición<sup>2</sup>. Se ha demostrado que tienen la capacidad de disminuir la inflamación secundaria a laberintitis<sup>4</sup>, mejorar el flujo sanguíneo coclear<sup>5</sup>, proteger contra la isquemia coclear<sup>6</sup>, proteger contra el daño auditivo inducido por ruido<sup>7</sup> y regular la síntesis de proteínas del oído interno<sup>8</sup>. Son el tratamiento adecuado para pacientes que quieren modular sus acúfenos o realizar un tratamiento de rescate para hipoacusias por sordera súbita o por hidropesías.

A partir de nuestra experiencia y de las publicaciones consultadas, inferimos que el uso de gentamicina para el tratamiento de pacientes con hidrops primarios o secundarios, con vértigo no controlable por medio de tratamiento oral y con pérdidas auditivas mayores a los 40 dB es una herramienta terapéutica de gran utilidad.

Respecto a los corticoides transtimpánicos, los resultados son variables, y dado que el índice de recuperación de la sordera súbita en su historia natural es del 31 al 65%<sup>1,2</sup>, es difícil sostener que los casos exitosos sean generados por la medicación. No obstante, ante pacientes con tratamiento oral contraindicado en esta misma situación, consideramos que el tratamiento debe ser propuesto, informándose posibles beneficios y riesgos del mismo al paciente, ya que la respuesta terapéutica que se obtuvo en los pacientes diabéticos tratados ocurrió en 100% de la población tratada, recordando que fueron solo 2 pacientes.

## **Conclusión**

---

Los pacientes que recibieron tratamiento con gentamicina transtimpánica por padecer crisis vertiginosas no controlables clínicamente, originadas por hidropesías, obtuvieron 100% de mejoría, por lo que no padecen más crisis y han dejado el tratamiento oral.

Los pacientes que recibieron tratamiento con de-

xametasona transtimpánica por hipoacusias neurosensoriales, secundarias a sorderas súbitas o a hipoacusias, tuvieron 57% de mejoría auditiva, con una media de recuperación de 30 dB en todas las frecuencias y 42% refirieron disminución de molestias por acúfenos, fluctuación no demostrada por THI. Los resultados beneficiosos se observaron fundamentalmente en pacientes que recibieron los corticoides transtimpánicos como primera opción terapéutica, por tener contraindicaciones para el tratamiento oral.

### **Bibliografía**

---

1. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980; 106: 772 – 776.
2. Haynes D, O'Malley M, Cohen S, Watforth K, Labadie R. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope* 2006; 117: 3 – 15.
3. Rarey KE, Lutge WG. Presence of type I and type II/IB receptors for adrenocorticosteroid hormones in the inner ear. *Hear Res* 1989; 41: 217 – 221.
4. Stockross RJ, Albers FW, Schirm J. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Am J Otol* 1998; 19: 447 – 452.
5. Nagura M, Iwasaki R, Wu R, et al. Effects of corticosteroid, contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea. *Eur J Pharmacol* 1999; 366: 47 – 53.
6. Tabuchi K, Oikawa K, Uemaetomari I, Tsuji S, Wada T, Hara A. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. *Hear Res* 2003; 180: 51- 56.
7. Lamm K, Arnolds W. The effect of prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory agents on the normal and noise damaged guinea pig inner ear. *Hear Res* 1998; 115: 149 – 161.
8. Yao X, Buhi WC, Alvarey IM et al. De novo synthesis of glucocorticoid hormone regulated inner ear proteins in rats. *Hear Res* 1995; 86: 183 – 188.
9. Guan-Min H, Hung-Ching L, Min-Tsan S, et al. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope* 2004; 114: 1184–1189.
10. Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR, et al. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2004; 114: 2085 – 2091. Perez Fernandez N, Martin E, Garcia-Tapia R. Intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease. *Laryngoscope* 2003; 113: 456- 464



## **Manejo inicial de la cetoacidosis diabética**

**Ballestero F.M., Caivano Nemet M.L., Rios M.I., Descotte E., Doná Guiba A., Perez M.H.**

Servicio de Cuidados Intensivos  
Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dra. F.M. Ballestero  
Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.  
Tel: 011-4309-6400  
florballestero@hotmail.com

### **Introducción**

---

La cetoacidosis diabética es un síndrome que se caracteriza por la presencia de:

- **Hiper glucemia:** Glucemia mayor a 250 mg/dL. Aunque el 6% de los casos pueden ser euglicémicos.
- **Acidosis:** bicarbonato menor a 15 mEq/L o pH menor a 7.30 Aumento del Anion GAP.
- **Cuerpos** cetónicos de cantidad moderada en plasma y orina.

Es la complicación más grave de la diabetes mellitus, con una mortalidad aproximada del 5-10%<sup>1</sup>.  
Ocurre como consecuencia del déficit de insulina, acompañado del aumento de hormonas contrarreguladoras. Es más frecuente en pacientes con Diabetes tipo 1, pero puede estar presente en la diabetes tipo 2<sup>2</sup>.

La evolución del paciente depende del tratamiento inicial adecuado y oportuno para corregir la depleción de volumen, la hiperglucemia y los trastornos electrolíticos

Proponemos desde el Servicio de Cuidados Intensivos el siguiente algoritmo de manejo para su manejo.

### **Factores precipitantes<sup>3</sup>**

---

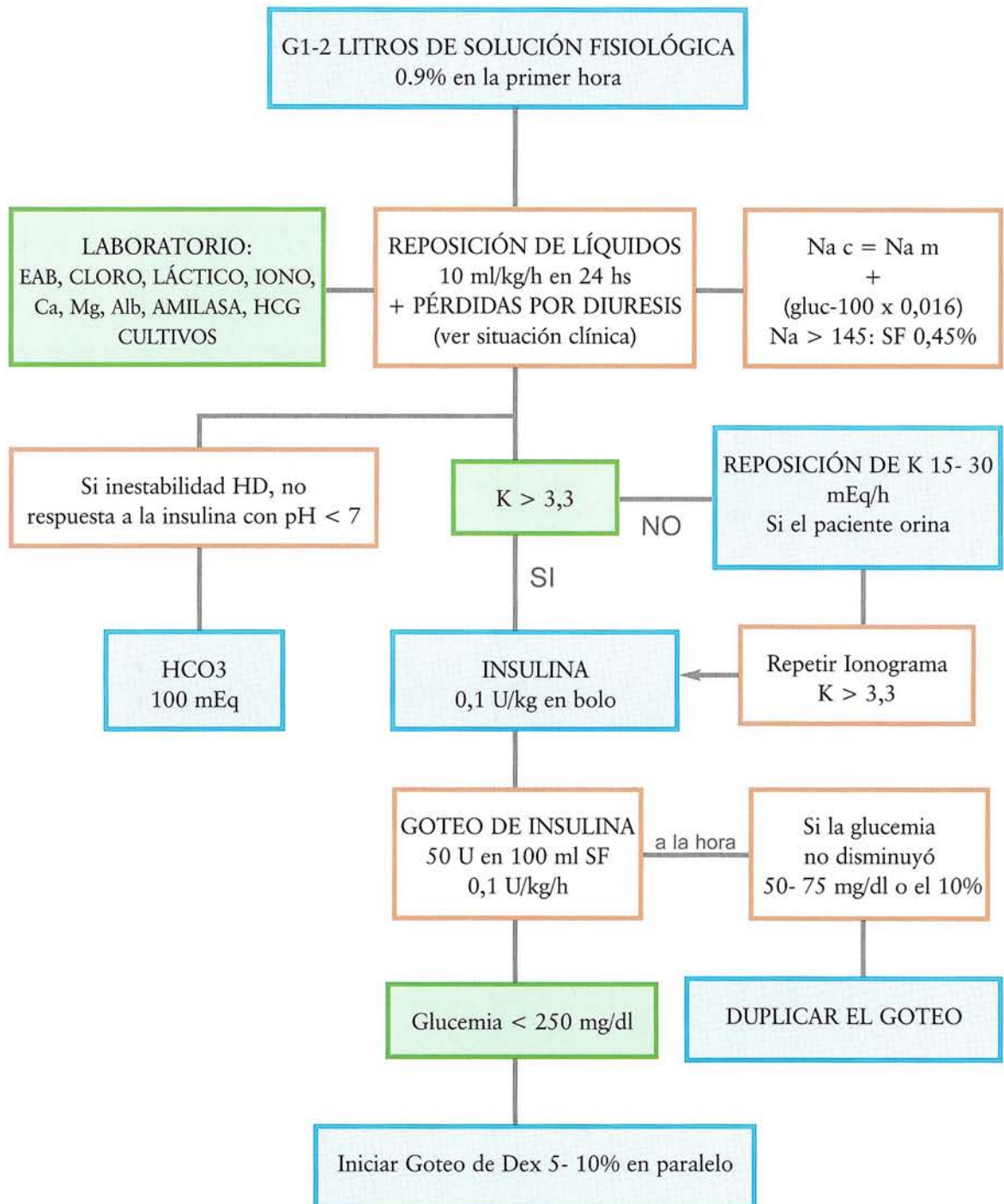
- Infección (neumonía e infección urinaria)
  - Abandono del tratamiento
  - Debut de la diabetes
  - Accidente cerebrovascular
  - Embarazo
- Otras: alcoholismo, pancreatitis, hemorragia digestiva, infarto agudo de miocardio, trauma o drogas.

Es importante determinar la causa en cada paciente, para tratarla y continuar luego el tratamiento específico.

## Algoritmo de manejo

El primer paso en el manejo de la cetoacidosis diabética es la rehidratación del paciente. (1-2-3-4-5). La reposición de líquidos se iniciará con solución fisiológica al 0.9%, en la primer hora se administrarán 1-2 litros. Luego se continuará con un promedio de 10 mL/ kilo durante las primeras 24 horas. A esto, se le sumará las pérdidas por la diuresis, siempre teniendo en cuenta la situación clínica del paciente (Fig. 1). Cuando el sodio sea mayor a 145 mEq/ Litro se rotará la infusión a solución fisiológica al 0.45%.

Figura 1



Luego de la reposición de líquidos, se iniciará la corrección del potasio<sup>1-2-3-4-5</sup>. Si el potasio es mayor a 3.3 mEq/L se administrará un bolo de insulina regular de 0.1 UI/ kilo. Si el potasio es menor de 3.3 mEq/L, se deberá corregir el medio interno antes de iniciar tratamiento con insulina, por el riesgo de hipokalemia severa. La reposición de potasio se hará con 15- 30 mEq en una hora, Se solicitará un nuevo dosaje de potasio sérico, si es mayor a 3.3 mEq/L, se continuará con el algoritmo. En caso contrario se hará una nueva reposición hasta llegar al valor esperado.

Una vez corregido el medio interno. Se iniciará la infusión de insulina regular, luego del bolo ya dicho previamente. El goteo de insulina se preparará

con 100 ml de solución fisiológica al 0.9% y 50 UI de insulina regular, a una dosis de 0.1 UI/ Kg/ Hora. Se hará dosaje de glucemia cada hora. Si luego de la primera hora de infusión de insulina, la glucemia no disminuyó 50- 75 mg/dL o el 10% del valor inicial, se aumentará la infusión al doble.

Al alcanzar el valor de glucemia de 250 mg/ dL, se iniciará goteo de dextrosa al 5 o 10% en paralelo con el goteo de insulina. No debe suspenderse la infusión de insulina hasta tanto lograr los criterios de resolución (Tabla 1).

Se deberá solicitar glucemia horaria y control de ionograma plasmático, cloro y bicarbonato cada dos horas, con medición del anion GAP.

**Tabla 1.** Criterios de resolución

GLUC < 200 mg/dL
HCO <sub>3</sub> > 18
pH > 7.3

Una vez cumplidos los criterios de resolución de la cetoacidosis diabética, se iniciará insulina subcutánea dos horas previas a la suspensión de de la infusión de insulina endovenosa y se realizarán las correcciones necesarias. Al mismo momento, se ini-

ciará dieta vía oral. La administración de bicarbonato es controversial, y solo debe ser realizada en pacientes con inestabilidad hemodinámica, o pH menor a 7<sup>2-3</sup>.

## Bibliografía

1. Michelle A. Charfen, MD, Madonna Fernandez-Frackelton Diabetic Ketoacidosis. *Emerg Med Clin N Am* 23 (2005) 609–628
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crisis in patients with diabetes. *Diab Care* 2001; 24(1): 131-153
3. Wilson JF. In clinic. Diabetic Ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 2010 Jan 5;152



# Enfermedad por depósito de cadenas livianas idiopáticas y riñón

Trimarchi H<sup>1</sup>, Lombi F<sup>1</sup>, Doti C<sup>2</sup>, Young P<sup>3</sup>, Forrester M<sup>1</sup>, Campolo-Girard V<sup>1</sup>, Stemmelin G<sup>2</sup>, Barucca N<sup>4</sup>, Rabinovich O<sup>2</sup>, Iotti A<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servicios de Nefrología

<sup>2</sup> Servicios de Hematología

<sup>3</sup> Servicios de Clínica Médica

<sup>4</sup> Servicios de Nutrición

<sup>5</sup> Servicios de Anatomía patológica

Hospital Británico de Buenos Aires

**Correspondencia:** Dr. H. Trimarchi

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011-4309-6400

*htrimarchi@hotmail.com*

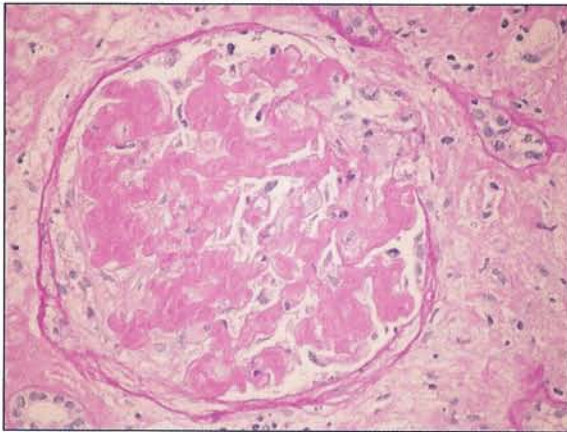
## Resumen

Paciente de sexo masculino, de 51 años de edad, internado por anasarca crónica, con importantes edemas en miembros inferiores, derrame pleuropericárdico, ascitis y caquexia. Creatinina 1,6 mg/dl albúmina 1,6 g/dl, proteinuria 5,3 g/día. El uroproteinograma electroforético identificó la presencia de cadenas livianas monoclonales kappa, con resultados negativos en sangre periférica. Se realizó una biopsia renal con diagnóstico de glomerulopatía nodular difusa e inmunofluorescencia positiva para cadenas kappa, con tinción de Rojo Congo negativa. La microscopía electrónica confirmó los depósitos de cadenas livianas, mientras que la biopsia de médula ósea evidenció hiperplasia mielóide con tinciones negativas para mieloma. Evolucionó en forma tórpida con incremento de la creatinina a 2.2 mg/dl, por lo que inició tratamiento con meprednisona 0,5 mg/kg/día. Luego de diez sesiones consecutivas de plasmaféresis isovolúmica con reposición de albúmina, mejoró la albuminemia a 3,1 g/dl, la creatinina disminuyó a 1,5 mg/dl, el componente urinario monoclonal kappa prácticamente desapareció, pero la proteinuria ascendió a 80 g/día. Inició ciclofosfamida endovenosa a dosis de 1 g/mes y hemodiálisis diaria a pesar de los niveles normales de creatinina. Fue prescrita dieta hipercalórica. A pesar de la mejoría en su condición clínica persistió con requerimiento de hemodiálisis trisemanal.

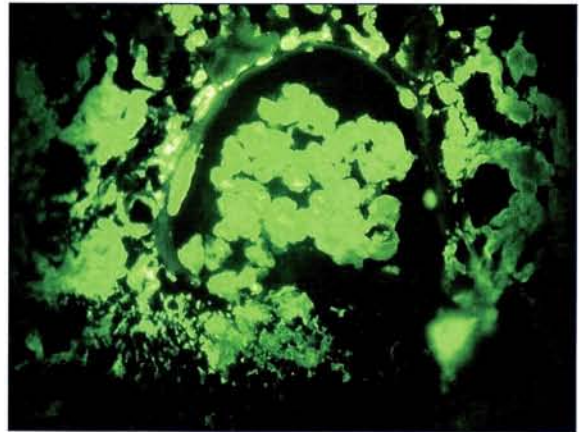
## Summary

A 51 year old man was admitted due to chronic anasarca and cachexia. He presented severe oedema in lower limbs, pleural and pericardial effusions and ascites. Creatinine 1,6 mg/dl, albumin 1,6 g/dl, albuminuria 5,3 g/día. An electrophoretic uroproteinogram identified the presence of monoclonal kappa light chains. These findings could not be confirmed in blood tests. A kidney biopsy revealed diffuse nodular glomerulopathy; Immunofluorescence was positive for kappa chains and electron microscopy confirmed the existence of light chain deposition. Congo red: negative. Bone marrow biopsy: myeloid hyperplasia; immune stainings negative for myeloma. Creatinine raised to 2.2 mg/dl. Patient was started on meprednisone 0.5 mg/kg/day. After ten consecutive sessions of isovolumetric plasmapheresis with albumin reposi-tion, albuminemia raised to 3.1 g/dl and creatinine diminished to 1.5 mg/dl; the urinary monoclonal kappa component virtually disappeared but albuminuria rose to 80 g/day. Intravenous cyclophosphamide 1

**Figura 1.** Glomerulosclerosis nodular.  
Microscopía óptica, PAS 400X



**Figura 2.** Intensa inmunofluorescencia positiva para cadenas livianas Kappa en glomérulo, túbulos y membranas basales vasculares 400X.



g/month was started. Patient was started on daily haemodialysis despite normal creatinine levels. A hypercaloric diet was prescribed. His clinical condition improved. After the 3 cyclophosphamide monthly infusions, the monoclonal component of the urinary kappa chain completely disappeared and still no monoclonal component was found in blood. Urinary proteinuria decreased and albumin rose to 2.6 g/dl. He is on chronic hemodialysis with a permanent vascular access on meprednisone.

### Casos Clínicos

Paciente de sexo masculino, de 51 años de edad, internado debido a un cuadro de anasarca crónica y severa. Peso corporal: 90 kg, presión arterial 110/70 mm Hg, diuresis: 1,8 L/día. Laboratorio: hematocrito 36%, leucocitos 6500 mm<sup>3</sup>, VSG > 120 mm, creatinina 1,6 mg/dl (clearance de creatinina: 69 ml/min), albúmina 1,6 g/dl, sodio 128 mEq/L, potasio 3,9 mEq/L, calcio 7,1 mg/dl, colesterol 687 mg/dl, proteinuria 5,3 g/día. Se identificaron cadenas livianas con predominio de componente monoclonal mediante uroproteinograma electroforético y cadenas kappa por inmunofijación, con resultados negativos en sangre periférica. Serología de HBV, HCV, HIV, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos negativos. Niveles de complemento normales. Criocrito <1%. Ecocardiograma doppler: normal. La biopsia renal reveló una glomerulopatía nodular difusa con 35% de atrofia tubular y esclerosis intersticial (Figura 1), con tinción de rojo Congo negativa. La inmunofluorescencia fue positiva para las cadenas kappa (Fi-

gura 2) y la microscopia electrónica confirmó la existencia de depósitos de cadenas livianas (Figura 3). Biopsia de médula ósea: hiperplasia mieloide. El paciente evolucionó con incremento de la creatinina a 2,2 mg/dl, iniciando tratamiento con meprednisona 0,5 mg/kg y plasmaféresis. Después de diez sesiones consecutivas, con técnica isovolumétrica y con albúmina como reposición, la albuminemia se elevó a 3,1 g/dl, la creatinina disminuyó a 1,5 mg/dl y el componente monoclonal kappa urinario prácticamente desapareció, pero la albuminuria se elevó a 80 g/día. Inició tratamiento con pulsos mensuales de ciclofosfamida 1 g/iv. Con el diagnóstico de MICS (*malnutrition-inflammatory complex syndrome*) secundario a síndrome nefrótico por enfermedad de cadenas livianas, el paciente comenzó con hemodiálisis diaria a pesar de los niveles normales de creatinina. Se prescribió dieta hipercalórica (35 calorías/kg/día). Su estado clínico mejoró, objetivándose una pérdida de 23 kg de agua, sin edemas y un mejoría significativa del estado nutricional. La creatinina disminuyó a 1,6 mg/dl (clearance de creatinina: 52 ml/min). Después de la tercera infusión mensual de ciclofosfamida el componente monoclonal de la cadena kappa urinaria desapareció por completo, sin presentar componente monoclonal en sangre. Se empleó enalapril, furosemida y dosis bajas de indometacina con el fin de lograr una nefrectomía química y reducir la proteinuria masiva. Esta última disminuyó gradualmente a niveles promedio de 7 g/día en 0,7 a 1 litro de diuresis diaria y la albuminemia se elevó a 2,6 g/dl. El paciente continuó con hemodiálisis crónica con un acceso vascular permanente, recibiendo meprednisona

**Figura 3.** Depósito electrón denso puntiforme a lo largo de la membrana basal tubular. 36000X



10 mg/día.

## Discusión

En este caso, el mecanismo fisiopatológico responsable del edema se relaciona con la proteinuria severa, lo cual incrementó la sospecha en cuanto al origen glomerular de la misma. Posteriormente fue confirmado mediante la realización del uroproteiograma electroforético con resultado positivo para albúmina y cadenas livianas policlonales. Con técnica de inmunofijación se caracterizaron las cadenas livianas como Kappa (Kp), aunque sin evidencia de componente plasmático monoclonal. La biopsia renal confirmó el diagnóstico de glomerulopatía nodular secundaria a enfermedad por cadenas livianas kappa.

La enfermedad por cadenas livianas se caracteriza por ser una enfermedad sistémica con depósito de cadenas livianas de inmunoglobulinas monoclonales en varios órganos producidos por un clon anormal de células B. Esta alteración se puede encontrar en el curso de una discrasia de células plasmáticas (mieloma múltiple), en trastornos linfoproliferativos o como se informa en nuestro paciente, en ausencia de cualquier trastorno hematológico denominándose idiopática (Tabla 1). Curiosamente, en el presente caso la paraproteína monoclonal sólo se encontró en la orina. Esto está en consonancia con las observaciones que afirman que la afinidad a los tejidos de las cadenas livianas es más importante que sus niveles circulantes para determinar su depósito y su nivel de injuria<sup>2,3</sup>. Por otra par-

te, durante la hipoalbuminemia severa, la técnica de electroforesis puede llevar a resultados confusos en la identificación de pequeñas cantidades de cadenas livianas. En un estudio retrospectivo de 63 pacientes con enfermedad de depósitos de cadena livianas, las proteínas monoclonales pudieron ser identificadas por inmunofijación en el suero en el 76% de los casos de la enfermedad y en la orina en un 90%, en un 6% no se pudo hallar ninguna paraproteína y el 32 % fueron clasificados como idiopática. La enfermedad renal por cadena liviana kappa aparentemente cursa con un mejor pronóstico que lambda<sup>4</sup>.

El riñón se encuentra comprometido en el 96% de los casos de cadenas livianas; la insuficiencia renal es la norma en la presentación y con una proteinuria superior a 3,5 g/día en más del 50% de los pacientes<sup>2,5</sup>. Las tres principales lesiones renales resultado de la deposición de las cadenas livianas son: nefropatía por proteínas de Bence\_jones (por lo general asociados con mieloma múltiple), Enfermedad de depósitos de cadenas livianas (idiopática) y la amiloidosis AL<sup>6</sup>. Como las cadenas livianas son normalmente filtradas por los glomérulos, reabsorbidas por endocitosis en los túbulos proximales y degradados en las células tubulares, el riñón está generalmente involucrado en esta patología. Los Glomérulos no sólo presentan prominentes nódulos intercapilares y esclerosis focal debido al compromiso mesangial, sino también las membranas basales, los túbulos, intersticio y las arterias están muy distorsionados y modificados por el depósito anómalo de cadenas livianas. A su vez, esta pérdida de proteínas en el intersticio conduce a fibrosis y atrofia tubular con la consiguiente disminución gradual y progresiva de la función renal. Por microscopía óptica se pueden observar lesiones nodulares, patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I, glomerulonefritis con semilunas, e incluso glomérulos normales (Tabla 2). La inmunofluorescencia es mandatoria, ya que el diagnóstico se basa en la documentación de una sola cadena liviana en la muestra de la biopsia<sup>2,6,7</sup>. La esclerosis nodular intercapilar también puede ser observada en la nefropatía diabética, amiloidosis y crioglobulinemia.

Los nódulos están conformados por colágeno tipo IV, laminina, fibronectina y tenascina<sup>8-10</sup>. Esta últi-



**Tabla 1.** Clasificación de enfermedades asociados al depósito de cadenas livianas

<b>I. AMILOIDOSIS</b>
AL amiloidosis
<b>2. NO AMILOIDOSIS</b>
Mieloma múltiple
Enfermedad idiopática de cadenas livianas
Enfermedad idiopática de cadenas livianas
Enfermedad idiopática de cadenas livianas y pesadas

**Tabla 2.** Alteraciones histológicas glomerulares asociadas al depósito de cadenas livianas

Glomerulosclerosis nodular
Glomerulosclerosis focal
Glomerulosclerosis global
Glomerulonefritis proliferativa difusa
Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I
Glomerulonefritis crescéntica, por semilunas o extracapilar
Microaneurismas glomerulares intracapilares

ma es un componente del mesangio normal que tiende a acumularse en el centro de los nódulos mesangiales estimulados por el *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ )<sup>11</sup>. La incubación de células mesangiales con las cadenas livianas induce la activación del *platelet derived growth factor* (PDGF) y su receptor, la producción de la proteína quimiotáctica del monocitos-1 (MCP-1), y la expresión de Ki-67, un marcador de proliferación. El fenotipo resultante es similar a un fenotipo miofibroblástico, lo que sugiere que la exposición del mesangio a las cadenas livianas aumenta la producción de TGF- $\beta$ , que a su vez inhibe la proliferación de la célula mesangial, y favorece el aumento y acumulación de proteínas de la matriz<sup>12,13</sup>.

Por último, el manejo de la proteinuria es difícil de resolver. Cuando se trata de un paciente con una paraproteína y síndrome nefrótico, dos estrategias terapéuticas pueden ser delineadas: Tratar de disminuir la producción de cadenas livianas con quimioterapia (en nuestro caso, esteroides más ciclofosfamida) y emplear la plasmaféresis para eliminar las cadenas de la circulación. A pesar de las nuevas estrategias terapéuticas disponibles, en este caso fueron utilizados los esteroides más ciclofosfamida debido a la frágil condición clínica del paciente.

La plasmaféresis como estrategia aislada puede no

ser útil en el manejo de la enfermedad por depósitos de cadenas livianas. Las cadenas livianas libres son moléculas de 25-50 kDa distribuidas por igual en los compartimentos intravascular y extravascular<sup>14</sup>. Sólo el 20% de las cadenas livianas están disponibles para su eliminación. Por lo tanto, la quimioterapia es un complemento necesario. Como ha sugerido recientemente por Clark y Garg, la plasmaféresis debe ser considerada en esta población hasta disponer de mayor evidencia clínica<sup>15</sup>.

En nuestro paciente, la plasmaféresis con reposición de albúmina resultó útil para la eliminación de paraproteínas y la mejoría en la albuminemia. Se constató una mejoría en la hemodinamia renal y en la diuresis, pero la proteinuria alcanzó niveles excepcionalmente elevados (80 g/día) lo que podría haber contribuido con el desarrollo de MICS y el deterioro progresivo de la función renal. Creemos que la plasmaféresis podría haber disminuido por el depósito de cadenas livianas en el glomérulo de haber sido iniciada precozmente<sup>16</sup>. La hemodiálisis diaria con ultrafiltración fue indicada con varios propósitos a pesar de niveles de creatinina y clearance normales: alcanzar gradualmente el peso seco, disminuir la morbilidad y mejorar su estado nutricional. Esto también remarca el hecho que bajo ciertas circunstancias la creatinina sérica no es un marcador confiable de función renal y que la hemodiálisis, con ultrafiltración puede resultar útil para mejorar la malnutrición y la masa muscular secundaria al MICS, aún con clearance de creatinina elevado. Hubiera sido imposible manejar volumétricamente a nuestro paciente, sin la hemodiálisis, a pesar de haber podido acelerar el deterioro de la función renal.

Como señala DJ Salant, la enfermedad por cadenas livianas debe ser considerada en pacientes adultos con proteinuria de causa no aclarada. La inmunofluorescencia es clave para el diagnóstico. La detección de cadenas livianas en plasma y/u orina es un método específico para establecer el diagnóstico, aunque con sensibilidad variable. Casi todos los pacientes progresan a enfermedad renal terminal, y la recidiva de la enfermedad es muy frecuente luego del trasplante renal<sup>7</sup>. El pronóstico de los pacientes con este diagnóstico suele ser ominoso. La supervivencia depende del depósito de cadenas livianas, en especial en el corazón, siendo al año

del 90%, 70% a los 5 años, con una media de 46 meses y sólo del 31% a los 8 años del diagnóstico<sup>2,5</sup>. La sobrevida renal es del 67% al año y 37% a los 5 años<sup>17</sup>. El autotrasplante de células madres puede ser una opción terapéutica válida ya que induce la remisión hematológica en una proporción considerable de pacientes seleccionados. El trasplante renal no debe ser indicado a menos que exista una remisión hematológica completa<sup>7</sup>.

## Bibliografía

---

1. Randall RE, Williams WC, Mullimax F, et al. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976; 69: 703-710.
2. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, Quattrocchio G, Rollino C, Segagni S, Locatelli F. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1154-63.
3. Denoroy L, Deret S, Aucouturier P. Overrepresentation of the VkIV subgroup in light chain deposition disease. *Immunol Lett* 1994; 42: 63-66.
4. Shustik C, Bergsagel DE, Pruzanski W. Kappa and lambda light chain disease: Survival rates and clinical manifestations. *Blood* 1976; 48: 41-51.
5. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochem Biophys Acta* 2005; 1753: 11-22.
6. Cohen AH. The kidney in plasma cell dyscrasias: Bence-Jones cast nephropathy and light chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 529-532.
7. Salant DJ, Sancharawala V, D'Agati VD. A case of atypical light chain deposition disease-diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 858-67.
8. Khamlichi AA, Aucouturier P, Preud'homme JL, Cogne M. Structure of abnormal heavy chains in human heavy chain deposition disease. *Eur J Biochem* 1995; 229: 54-60.
9. Bruneval P, Foidart JM, Nochy D, Camilleri JP, Bariety J. Glomerular matrix proteins in nodular glomerulosclerosis in association with light chain deposition disease and diabetes mellitus. *Hum Pathol* 1985; 16: 477-484.
10. Truong LD, Pindur J, Barrios R, D'Agati V, Lechago J, Suki WN, Majesky M. Tenascin is an important component of the glomerular extracellular matrix in normal and pathologic conditions. *Kidney Int* 1994; 45: 201-210.
11. Ronco P, Plaisier E, Mougnot B, Aucouturier P. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1342-50.
12. Zhu L, Herrera GA, Murphy-Ullrich JE, Huang ZQ, Sanders PW. Pathogenesis of glomerulosclerosis in light chain deposition disease. Role for transforming growth factor-beta. *Am J Pathol* 1995; 147:375-85.
13. Russell WJ, Cardelli J, Harris E, Baier RJ, Herrera GA. Monoclonal light chain-mesangial cell interactions: Early signalling events and subsequent pathologic effects. *Lab invest* 2001; 81: 689-703.
14. Cserti C, Haspel R, Stowell C, Dzik W. Light-chain removal by plasmapheresis in myeloma-associated renal failure. *Transfusion* 2007; 47: 511-514.
15. Clark WF, Garg AX. Plasma exchange for myeloma kidney: cast(s) away?. *Kidney Int* 2008; 73: 1211-1213.
16. McLeod BC, Viernes AL, Sasseti RJ. Serum-free light chain analysis by crossed immunoelectrophoresis: Correlation with plasmapheresis in light chain disease nephropathy. *Am J Hematol* 1983; 15: 75-88.
17. Heilman RL, Velosa JA, Holley KE, Offord KP, Kyle RA. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 34-41.



# Hutchinson, su historia, su tríada y otras tríadas de la medicina hasta la medicina actual

Pablo Young<sup>1</sup>, Bárbara C. Finn<sup>1</sup>, María F. Mosele<sup>2</sup>, Débora Pellegrini<sup>1</sup>, Carolina Martín<sup>3</sup>, Laura Korin<sup>4</sup>, Julio E. Bruetman<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Médicos de planta del servicio

<sup>2</sup> Residente de tercer año

<sup>3</sup> Residente de segundo año

<sup>4</sup> Residente de primer año

<sup>5</sup> Jefe de Servicio

Servicio de Clínica Médica  
Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Pablo Young  
Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.  
Tel: 011-4309-6400 (int. 1048)  
pabloyoung2003@hotmail.com

## Resumen

---

En este artículo describimos la vida y obra de Jonathan Hutchinson, realizando posteriormente una revisión de las tríadas, tétradas, péntadas que caracterizan a distintas entidades nosológicas. En el mundo de la medicina actual, en donde la tecnología juega un rol preponderante, queremos recordar la importancia de la anamnesis y el examen físico como herramientas indispensables del clínico.

**Palabra clave:** Hutchinson-sifilis-historia de la medicina-tríada

## Abstract

---

*Hutchinson, his history, his triad and others triads of medicine*

In this paper we review the prolific life of Jonathan Hutchinson and we also revise triads, tetrads, pentads in medicine. In today's medicine, where technology plays a very important role, we would like to remark the value of anamnesis and physical exam as some of the most useful tools.

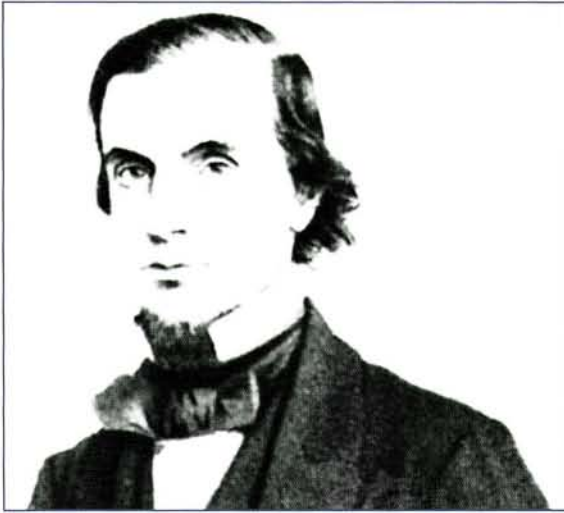
**Keywords:** Hutchinson-syphilis-history of medicine-triad

## Perspectiva Histórica

---

Sir Jonathan Hutchinson nació en Selby (Fig. 1), Yorkshire, Inglaterra el 23 de Julio de 1828<sup>1</sup>. Durante sus estudios iniciales de Medicina en la Small York School, quedó impactado por las enseñanzas de Thomas Laycock, que más tarde fuera profesor en Edinburgo. En 1850 se trasladó a Londres para graduarse en la escuela de medicina del St. Bartholomew's Hospital, y en poco tiempo fue el médico más consultado de Londres dado su amplio conocimiento en todos los campos de la Medicina<sup>2</sup>. En esta escuela, Hut-

Figura 1. Jonathan Hutchinson



chinson fue influenciado y ayudado por su mentor, Sir James Paget (1814-1899), quien lo acompañó en la evaluación de los pacientes ambulatorios e internados. Al igual que Paget, Jonathan Hutchinson fue nombrado caballero en 1908<sup>3</sup>. Era tan grande el respeto que Paget le tenía por la habilidad con que resolvía aun los casos más complicados, que habitualmente le enviaba pacientes para una segunda opinión<sup>3,4</sup>. Fue una personalidad médica reconocida internacionalmente. Promovido por Mc Whinnie, trabajó como dermatólogo en el Blackfriars Hospital. Por otro lado se desempeñó como oftalmólogo en el Royal London Ophthalmic Hospital y como especialista en enfermedades infecciosas en el Lock Hospital. Desarrolló su labor de clínico en el London Chest Hospital y cirujano general (esta vez alentado por Paget) en el London and Metropolitan Hospitals. Fue presidente de la Hunterian Society en 1869 y 1870, de la Pathological Society of London en 1879, de la Ophthalmological Society of the United Kingdom en 1883, de la Neurological Society en 1887, del Royal College of Surgeons en 1889, de la Medical Society of London en 1892, del Royal Medical and Surgical Society entre 1894 y 1896 y presidente del congreso internacional de Dermatología en 1896<sup>1-4</sup>. También fue editor en jefe del *British Medical Journal* y entre los años 1890-1900 escribió todos los artículos que aparecieron trimestralmente en el *Archives of Surgery*. Publicó más de 1200 artículos médicos<sup>3</sup>.

De personalidad oscura, indiferente, cerrada, sin

humor, apegado a las tradiciones religiosas (miembro de una familia de cuáqueros). Tenía una figura longilínea y barba larga aun cuando en esos tiempos esta no ya no se usaba (Fig. 2). Gran observador y recolector de datos, fue uno de los clínicos más brillantes de su época, excelente profesor y maestro de la Medicina<sup>4</sup>. Según el WB Bean de existir un premio Nóbel para maestros, sin dudas Jonathan Hutchinson lo hubiera merecido<sup>5</sup>.

En enero de 1869, un paciente de 58 años, el señor John W Mortimer, visitó al Dr. Hutchinson en el Blackfriars Hospital, por unas placas purpúreas de crecimiento gradual desde los 2 años previos que se ubicaban simétricamente en los muslos y las manos. Estas lesiones eran indoloras y nunca se ulceraban a diferencia del lupus vulgar, por lo que en un principio Hutchinson le dio a esta entidad el nombre del paciente llamándola enfermedad de Mortimer. En 1877 Hutchinson publicó el caso bajo el título "Case of livid papillary psoriasis"<sup>6</sup>, siendo la primera descripción de sarcoidosis (del griego: condición similar a la carne), con afectación cutánea, hoy conocida como enfermedad de Besnier-Boeck-Shaumann.

Además de la sarcoidosis (ver Tabla 1), en 1858 describió la tríada de la sífilis congénita que lleva su nombre, que consta de queratitis intersticial, sordera y dientes de Hutchinson de lo cual nos ocuparemos más adelante.

Describió la pupila de Hutchinson-Boeck en 1865 (la pupila del lado de la lesión esta midriática y fija debido a una lesión del III par mientras que la contralateral se contrae al estímulo lumínico), y la progeria (envejecimiento precoz o síndrome de Hutchinson-Gilford) en 1886. En 1896 reporta 2 hermanas con máculas pigmentadas en los labios y mucosa yugal, entidad que después se llamó síndrome de Hutchinson-Weber-Peutz y cuando las lesiones pigmentadas se asocian a pólipos hamartomatosos de intestino delgado constituyen el síndrome de Peutz-Klostermann-Touraine-Jeghers<sup>1-4</sup>.

Jonathan Hutchinson fue el primero en describir la arteritis de la temporal en 1889, hoy llamada enfermedad de Hutchinson-Horton-Gilmour-Magath-Brown. Además describió la balanitis atrófica, el lentigo maligno, el eczema dishidrótico, la degene-

Tabla I. Cronología de las descripciones de Jonathan Hutchinson

Año	Descripción de enfermedad, síndrome, signo o procedimiento
1858	Tríada de la sífilis congénita
1865	Pupila de Hutchinson-Boeck
1865	Descripción de lo que hoy se conoce como síndrome de Claude Bernard-Horner
1874	Primera cirugía de intususcepción
1877	Hutchinson describe la sarcoidosis
1878	Prurigo de verano
1882	Varicela gangrenosa
1883	El edema sólido de la cara después de la erisipela
1886	La progeria
1889	La hiperqueratosis por arsénico
1889	Arteritis de la temporal
1889	Balanitis atrófica
1889	El lentigo maligno
1889	El eczema dishidrótico
1889	La degeneración macular de coroides
1889	Parche de Hutchinson
1889	Papa de Hutchinson: tumor del cuerpo carotídeo
1889	Facie de Hutchinson
1889	La melanosis de Hutchinson o síndrome de Dubruilh-Chambardel
1889	Máscara de Hutchinson
1889	Tumor melanótico del lecho ungueal
1890	Los nódulos en jalea de manzana del lupus vulgar
1890	El angioma serpinginoso
1892	Reconoció la morfea y la esclerodermia
1896	Máculas pigmentadas en los labios y mucosa yugal
1896	Acroesclerodermia: reconoció la asociación entre el fenómeno de Raynaud y la esclerodermia
1897	Neuroblastoma con metástasis craneales o en órbita
1897	Ulceración del eritema indurado de Bazin
1899	El queratoacantoma (úlceras crateriformes de la cara)

ración macular de coroides o enfermedad de Hutchinson-Tay (degeneración senil de coroides con pérdida visual progresiva con manchas amarillentas alrededor de la mácula). A nivel corneal describió un área de neo-vascularización de color salmonado que observó en la queratitis sifilítica la cual se conoce como parche de Hutchinson<sup>2</sup>.

Describió en la oftalmoplejía externa progresiva o enfermedad de Von Gräfe-Fuchs, la facie de Hutchinson o mirada de astrónomo o de adorador de luna. La melanosis de Hutchinson o síndrome de Dubruilh-Chambardel es una condición previa al melanoma que consta de lesiones pequeñas en la piel de la cara marrón oscuro o sepia<sup>2,4</sup>.  
Describió en la neurosífilis la sensación subjetiva

de sentir la cara cubierta con algodón (máscara de Hutchinson), y el síndrome melanótico de Hutchinson o síndrome de Hutchinson III (tumor melanótico del lecho ungueal). También se llama síndrome de Hutchinson, cuando el neuroblastoma (tumor de Hutchinson-Abercrombie) presenta metástasis craneales o en órbita y síndrome de Pepper cuando estas se encuentran en hígado. Describió lo que se dio a llamar variedad de Hutchinson del eritema indurado de Bazin, que es cuando en su evolución este se ulcera. Por último también realizó una descripción en 1865 de lo que hoy se conoce como síndrome de Claude Bernard-Horner (que fuera descrito por Bernard en 1858 y Horner en 1869, si bien se sabe que lo describieron otros autores previamente, como François Pourfour du Pe-

Figura 2. Jonathan Hutchinson



tit y Edward Selleck Hare)<sup>1,4</sup>.

Entre las teorías erróneas sobre la etiopatogenia de las enfermedades, creía que la lepra (enfermedad de Hansen) aparecía por la ingestión de pescado en mal estado y que la urticaria pigmentosa que el describiera junto a Nettleship, la producía la picadura de insectos<sup>2</sup>.

Uno de sus discípulos más conocidos fue Edward Nettleship (1845-1913) quien describiera la mastocitosis cutánea o urticaria pigmentosa el 18 de septiembre de 1869 en un *British Medical Journal* (en este artículo se evidencia una clara influencia de Jonathan Hutchinson) y la enfermedad de Nettleship-Falls o albinismo ocular asociado al X, entre otras descripciones<sup>2</sup>.

En 1872 JH compró una extensa propiedad en Haslemere, Surrey, a donde se mudó con su esposa y diez hijos. Fundó en esta ciudad el London Polyclinic of Postgraduate School of Medicine y el

museo de educación de instrucción popular en historia natural en 1890<sup>1,2</sup>.

Jonathan Hutchinson falleció el 23 junio de 1913 in Haslemere, Surrey, Inglaterra. Sus restos descansan en Cavendish Square W1.

## Triadas

Así como la tríada de Hutchinson, es una manifestación cardinal de la sífilis congénita, se pueden encontrar en la Medicina otras tríadas, tétradas, péntadas, y misceláneas. Las tríadas son un conjunto de signos y/o síntomas que permiten sospechar la existencia de una entidad clínica, siendo a su vez una demostración del pensamiento asociativo. Entre ellas recordamos las siguientes, por orden alfabético:

- n **Tríada de Aarskog:** displasia facio, digito, genital (síndrome de Aarskog-Scott).
- n **Tríada abdominal:** asociación en el mismo individuo de apendicitis, colecistitis y úlcera gástrica.
- n **Tríada del absceso cerebral:** fiebre, cefalea y déficit neurológico.
- n **Tríada de absceso hepático:** hepatomegalia, fiebre y dolor.
- n **Tríada de Adair-Dighton:** sordera, fragilidad ósea y escleróticas azules (osteogénesis imperfecta).
- n **Tríada de la Adeniosis:** hipermenorrea, aumento del tamaño uterino y dolor.
- n **Tríada de Albright-McCune-Stemberg:** Fibroplasia mono o poliostótica, manchas café con leche y pubertad precoz (enfermedad McCune-Albright).
- n **Tríada de Aldrich:** eczema, purpura trombocitopénica e infecciones a repetición (síndrome de Aldrich).
- n **Tríada de Alicia en el país de las maravillas:** delirio, sensación de levitación y alteración de sentido del tiempo del paso del tiempo (síndrome de Alicia en el país de las maravillas).
- n **Tríada de Andersen:** bronquiectasias, fibrosis quística y deficiencia de vitamina A.
- n **Tríada de la arteritis temporal:** cefalea temporal, claudicación mandibular y ceguera.
- n **Tríada de Angelucci:** gran excitabilidad, trastornos vasomotores y palpitaciones (síndrome de Angelucci o conjuntivitis vernal).
- n **Tríada APECED:** poliendocrinopatía autoinmu-

ne, candidiasis mucocutánea y distrofia ectodérmica (síndrome APECED).

▫ **Tríada de Austrian:** neumonía, endocarditis y meningitis en un mismo paciente, causados por neumococo.

▫ **Tríada de la fístula aorto-cava:** soplo en maquinaria, dolor lumbar y aneurisma mayor de 8 cm.

▫ **Tríada de la fístula aortoentérica:** hemorragia digestiva baja, masa abdominal y dolor epigástrico o lumbar.

▫ **Tríada de Ballance-Danforth-Kehr-Laffont-Hilton:** localización del trauma en abdomen superior, demostración de hemorragias internas y homalgia homolateral (ruptura de bazo).

▫ **Tríada de Banti:** anemia, esplenomegalia y hemorragia digestiva (síndrome de Banti).

▫ **Tríada de Bartleson:** cefalea, déficit neurológico y linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo.

▫ **Tríada de Claude Beck:** hipotensión, ingurgitación yugular y ruidos cardíacos hipofonéticos (tafonamiento cardíaco).

▫ **Tríada de Behcet:** aftas orales, genitales y uveítis.

▫ **Tríada de Beuren:** estenosis aórtica supravalvular, retardo mental y otras anomalías mentales (síndrome de Beuren).

▫ **Tríada de Bianchi:** afasia, apraxia y alexia (síndrome de Bianchi o lesión del lóbulo parietal izquierdo).

▫ **Tríada de Bigler:** hepatomegalia, retraso mental y aumento de fosfolípidos con colesterol normal (enfermedad de Bigler-Mais-Dowben-Hsia).

▫ **Tríada de Bilous:** hipoparatiroidismo, sordera sensorineural y displasia renal.

▫ **Tríada de Böök:** aplasia de los premolares, hiperhidrosis y canicie prematura (síndrome de Böök).

▫ **Tríada de Borcesco:** vértigos, crisis diarreicas y estado presincopeal (vagotonía producida por enfermedades hepatobiliares).

▫ **Tríada de Borchardt-Lenormand:** náuseas severas sin vómitos, dolor epigástrico, imposibilidad para introducir una sonda nasogástrica en el estómago (vólvulo de estómago).

▫ **Tríada de Breuler:** afecto disminuido, asociaciones incoherentes y autismo (esquizofrenia).

▫ **Tríada de Bruck:** osteogénesis imperfecta, anquilosis de articulaciones y atrofia muscular (síndrome de Bruck).

▫ **Tríada de Cabrera:** pigmentación parda metamérica, alteraciones neurológicas y alteraciones en el electroencefalograma (síndrome de Cabrera).

▫ **Tríada de Caplan:** silicosis, artritis reumatoidea seropositiva y opacidades nodulares pulmonares (síndrome de Caplan).

▫ **Tríada de Carney:** tumores estromales gástricos, tumores cartilagosos pulmonares y paragangliomas extra-adrenales.

▫ **Tríada de Carney:** mixoma, pigmentación punteada e hiperactividad endocrina (síndrome de Carney, síndrome NAME, síndrome LAMB).

▫ **Tríada de la deficiencia de carnitina:** insuficiencia hepática, encefalopatía y miopatía.

▫ **Tríada de Caroli:** urticaria vasculitis, cefalea y artralgias (pródromo de hepatitis B).

▫ **Tríada de Castex-Mazzei-Capauhourat:** semiología de hidroneumotórax, instalación rápida de la matidez y anemia aguda (hemoneumotórax espontáneo).

▫ **Tríada de Charcot:** palabra escandida, nistagmus y temblor (patognomónico de esclerosis múltiple o enfermedad de Charcot).

▫ **Tríada de Charcot:** fiebre con escalofríos, ictericia y dolor abdominal (colangitis supurativa).

▫ **Tríada de Charlin:** congestión paroxística del ojo, rinorrea y dolor neurálgico (síndrome de Charlin o neuralgia del nervio ciliar nasal).

▫ **Tríada de Chediak:** albinismo oculocutáneo, alteraciones neurológicas y hematológicas (síndrome de Chediak-Higashi).

▫ **Tríada de Cheney:** acroosteólisis, cambios de la mandíbula y el cráneo (síndrome de Cheney).

▫ **Tríada de Chester:** exoftalmos, diabetes insípida y defectos óseos (enfermedad de Erdheim Chester).

▫ **Tríada de CHILD:** hemidisplasia congénita, eritrodermia ictiosiforme y defectos de los miembros (síndrome CHILD).

▫ **Tríada de Cogan:** queratitis intersticial no sifilítica, pérdida progresiva de la audición y vértigo por vestibulopatía (síndrome de Cogan).

▫ **Tríada de Cohn:** hipotensión arterial, ingurgitación yugular y pulmones claros (infarto de ventrículo derecho).

▫ **Tríada del corioepitelioma torácico:** ginecomastia, atrofia testicular y presencia de gonadotrofinas urinarias.

▫ **Tríada de Creutzfeldt-Jacob:** demencia, ataxia y mioclonías (enfermedad de Creutzfeldt-Jacob).

▫ **Tríada de Curraino:** malformaciones anorrectales, defectos anatómicos sacros y tumor retrorectal presacro.

▫ **Tríada De lange:** hipertrofia muscular congénita,

trastornos extrapiramidales y déficit mental.

▫ **Tríada de Dent:** hipofosfatemia, raquitismo y nefrocalcinosis (enfermedad de Dent).

▫ **Tríada de Dieulafoy:** dolor a la palpación, hiperestesia cutánea y defensa en fosa iliaca derecha (apendicitis).

▫ **Tríada de diverticulitis:** dolor en fosa iliaca izquierda, fiebre y leucocitosis.

▫ **Tríada de Dressler:** pericarditis, pleuritis y neumonitis (síndrome de Dressler).

▫ **Tríada de embolia de líquido amniótico:** hipotensión, hipoxia y cuagulopatía.

▫ **Tríada radiográfica de la esclerodermia:** radiografía de manos: atrofia de partes blandas, resorción del penacho distal y calcificación periarticular.

▫ **Tríada de derrame pleural o de las 3 E:** soplo audible por encima del derrame, con sonido en e y en espiración.

▫ **Tríada de Eagle-Barret o síndrome de abdomen en pasa de uva (prune-belly syndrome):** hipoplasia o aplasia parcial o completa de la musculatura abdominal, criptorquidia bilateral y anomalías del tracto urinario.

▫ **Tríada de Ellis Van Creveld:** enanismo, polidactilia y displasia ectodérmica.

▫ **Tríada de Falta:** Afección de páncreas, hígado y tiroides en la diabetes mellitus.

▫ **Tríada de Felty:** artritis reumatoidea, esplenomegalia y leucopenia (síndrome de Felty).

▫ **Tríada de Ferguson:** zonas de anestesia, paresia en la mirada hacia arriba y signos extrapiramidales (ataxia hereditaria de Ferguson-Critchley).

▫ **Tríada de Fisher:** oftalmoplejia, ataxia y arreflexia (síndrome de Miller Fisher).

▫ **Tríada de Francois:** malformaciones oculares, maxilares y faciales (síndrome de Francois-Hallermann-Streiff).

▫ **Tríada de Gallavardin:** palpitations, disnea de esfuerzo y reacciones dolorosas diversas (astenia neurocirculatoria).

▫ **Tríada de Galliard:** vibraciones vocales abolidas, sonoridad aumentada y silencio respiratorio (neumotórax).

▫ **Tríada de Galloway:** microcefalia, hernia de hialto y síndrome nefrotico (síndrome de Galloway-Mowat).

▫ **Tríada de Gardner:** pólipos intestinales, tumores de tejidos blandos y osteomas (síndrome de Gardner).

▫ **Tríada de Goldenhar:** tragos supernumerarios bilaterales, lipodermoide conjuntival epibulbar y mal-

formaciones vertebrales (síndrome de Goldenhar o síndrome óculo-auriculo-vertebral).

▫ **Tríada de Gopalan:** malestar intenso en los pies, temperatura cutánea elevada y exceso de transpiración (síndrome de Gopalan o malnutrición con déficit de riboflavina).

▫ **Tríada de Graves:** bocio, palpitations y exoftalmos (enfermedad de Graves).

▫ **Tríada de Greenfield:** demencia, ataxia y paraparesia espástica (leucodistrofia metacromática o enfermedad de Greenfield).

▫ **Tríada de Grispan:** liquen erosivo de boca, diabetes mellitus e hipertensión arterial (síndrome de Grispan).

▫ **Tríada de Hairan:** hiperandrogenismo, insulino-resistencia y acantosis nigricans (síndrome HAI-RAN).

▫ **Tríada de Hakim:** trastornos de la marcha, incontinencia urinaria y demencia (enfermedad de Hakim-Adams).

▫ **Tríada de Herbst:** anemia ferropénica, hipoproteinemia y clubbing digital.

▫ **Tríada de Heerdford-Waldeström:** parálisis facial, aumento del tamaño parotídeo y uveitis (Sarcoidosis).

▫ **Tríada de Hesse:** alteraciones térmicas, pilomotoras y sudorales de los miembros inferiores (síndrome de Hesse provocado por irritación de masa tumoral sobre las cadenas simpáticas paravertebrales).

▫ **Tríada radiográfica de Holtzneck-Jacobson:** sombra homogénea, elevación del hemidiafragma y retracción del mediastino hacia el lado afectado (atelectasia unipulmonar).

▫ **Tríada de Horton:** rinorrea, lagrimeo y eritema del lado afectado en la cefalea en racimos o (enfermedad de Horton).

▫ **Tríada de Huchard:** embolia, disnea y hemoptisis (estenosis mitral).

▫ **Tríada de Hutchinson:** queratitis intersticial, sordera y dientes de hutchinson (sífilis).

▫ **Tríada de la insuficiencia suprarrenal:** hipotensión, hiponatremia e hipercalcemia.

▫ **Tríada de Ivermark:** dextrocardia, falta de bazo y hígado en situación media o izquierda (síndrome de Poehemus-Schafer-Ivermark o síndrome cardiosplénico).

▫ **Tríada de Jacod:** oftalmoplejia, ceguera y neuralgia del trigémino (síndrome de Jacod).

▫ **Tríada de Jaccoud:** soplo tubario, estertor cavita-



rio (gorgoteo) y pectoriloquia, simple o áfona (síndrome cavitario auscultatorio).

▫ **Tríada de Job:** absceso, neumonía y aumento de IgE (síndrome de Job).

▫ **Tríada de Kanner:** desocialización, alteración de la comunicación y falta de interés (síndrome de Kanner o autismo infantil).

▫ **Tríada de Kartagener:** situs inversus, bronquiectasias y sinusitis (enfermedad de Kartagener).

▫ **Tríada KID:** queratitis, ictiosis y sordera (síndrome KID).

▫ **Tríada de Kikuchi:** linfadenopatía cervical posterior, fiebre y leucopenia (enfermedad de Kikuchi Fujimoto).

▫ **Tríada de Läennec:** pectoriloquia, soplo anórico y estertores consonantes (caverna pulmonar).

▫ **Tríada de Lenck:** dolor lumbar en puñalada, signos de shock y tumefacción lumbar con contractura unilateral (enfermedad de Wunderlich).

▫ **Tríada de Lerner:** alopecia areata universal, vitíligo ntotal y onicodistrofia (síndrome de Lerner).

▫ **Tríada de Lian-Siguiet-Welti:** hernia hiatal, esofagitis por reflujo y tromboflebitis migratriz.

▫ **Tríada de Loey Dietz:** anomalías craneofaciales, aneurisma aórtico y úvula bífida (síndrome de Loey Dietz tipo I).

▫ **Tríada de Löfgren:** eritema nodoso, adenopatías hiliares bilaterales y artritis (sarcoïdosis).

▫ **Tríada de Luciani:** Astenia cerebral, atonía y ataxia.

▫ **Tríada de Mackler:** Esta consiste en vómitos, dolor torácico bajo, y enfisema subcutáneo, indica síndrome de Boerhaave.

▫ **Tríada de Mackenzie:** parálisis simultánea de lengua, paladar blando y cuerda vocal del mismo lado (síndrome de Mackenzie).

▫ **Tríada de Magic:** úlceras bucales, úlceras genitales y policondritis (síndrome MAGIC).

▫ **Tríada de la malformación arteriovenosa pulmonar:** cianosis, poliglobulia y acropaquia.

▫ **Tríada de Maraño:** insuficiencia ovárica, escoliosis y pie plano (síndrome de Maraño).

▫ **Tríada de Marburg:** Signos de piramidalismo, reflejos cutáneo-abdominales aumentados y palidez temporal en la papila del nervio óptico como signos característicos de la esclerosis múltiple.

▫ **Tríada de McGraban I:** litiasis vesicular, diabetes y esteatorrea (somastotatinoma).

▫ **Tríada de McGraban II:** diabetes, pérdida de peso y eritema necrolítico migratorio (somastotatinoma).

▫ **Tríada de Melkersson-Rosenthal:** edema facial ipsilateral, parálisis facial unilateral y lengua saburral con o sin queilitis granulomatosa del labio inferior (síndrome de Melkersson-Rosenthal).

▫ **Tríada de Merseburg:** exoftalmos, temblor y taquicardia (enfermedad de Graves).

▫ **Tríada de Minkowsky-Chauffard:** anemia, ictericia y esplenomegalia (esferocitosis o enfermedad de Minkowsky-Chauffard).

▫ **Tríada de mixoma:** síntomas de embolismo, obstrucción intracardiaca y síntomas constitucionales.

▫ **Tríada de Morel:** atrofia cerebelosa, miopatía y esclerosis cortical (síndrome de Morel en el alcoholismo).

▫ **Tríada de Morvan:** es cuando a la neuromiotonia o síndrome de Issacs Mertens se le agrega hiperhidrosis y encefalopatía (síndrome de Morvan).

▫ **Tríada de Muckle-Wells:** nefropatía amiloide familiar, urticaria y sordera (síndrome de Muckle-Wells).

▫ **Tríada de la mujer atleta:** Desorden alimentario, amenorrea funcional hipotalámica y osteoporosis.

▫ **Tríada de Münchhausen:** enfermedad simulada, pseudología fantástica y peregrinación (síndrome de Münchhausen).

▫ **Tríada de Nasu:** lesiones óseas quísticas, demencia presenil y paniculitis (enfermedad de Nasu Hakola o lipodistrofia membranosa).

▫ **Tríada de oclusión folicular:** Acné conglobata, hidradenitis supurativa y perifoliculitis capitis abscedens y suffodiens (celulitis disecante del cuero cabelludo).

▫ **Tríada de la oftalmoplejia internuclear:** parálisis o paresia en la aducción del ojo ipsilateral, nistagmus horizontal cuando se abduce el ojo contralateral y la convergencia está intacta cuando no se afecta el mesencéfalo.

▫ **Tríada de Ormond:** hidrouronefrosis proximal, desviación medial del uréter y compresión extrínseca de éste (tríada del urograma excretor que se ve en el 80% de los pacientes con enfermedad de Ormond)

▫ **Tríada de Ostrum:** sinostosis congénita de cuello, platibasia y deformidad de Sprengel (síndrome de Ostrum-Furst).

▫ **Tríada de Pancoast:** síndrome de Claude Bernard-Horner, más la llamada contorsión homolateral de Bosco y el síndrome ápico-costovertebral de Ricaldoni-Tobias que consiste en incurvación del tronco e inclinación de la cabeza hacia el lado

afectado y signos de radiculitis cervicobraquial (su causa más común es un tumor del ápice pulmonar o tumor de Pancoast, conocido como síndrome de Ricaldoni-Pancoast-Tobias).

▫ **Tríada de Péan:** situación superficial del tumor, movilidad manual del tumor y falta de manifestaciones patológicas (tumor quístico del epiplón mayor).

▫ **Tríada de Pfeiffer:** adenomegalia, esplenomegalia y faringitis exudativa (mononucleosis).

▫ **Tríada de Plummer:** anemia microcítica hipocrómica ferropénica, aclorhidria y alteraciones cutáneo-mucosas (síndrome de Plummer-Vinson o Paterson-Kelly).

▫ **Tríada de Poland:** ausencia o hipoplasia de los músculos pectorales mayor y menor, hipoplasia mamaria y ausencia parcial de los cartílagos costales superiores (síndrome de Poland).

▫ **Tríada de la Psoriasis:** uña en dedal, hiperqueratosis subungual y onicolísis lateral (artropatía psoriática).

▫ **Tríada de Reiter:** artritis, uretritis y conjuntivitis (síndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter).

▫ **Tríada de Rendu:** telangiectasias cutaneomucosas, malformaciones vasculares en pulmón e hígado y hemorragias viscerales (síndrome de Rendu-Osler-Weber-Dimitri).

▫ **Tríada de Robin:** Micrognatia, hendidura palatina y glosoptosis (síndrome de Pierre-Robin).

▫ **Tríada de Rosenthal:** leucomas corneales, aspecto acromegaloide y cutis verticis girata (síndrome de Rosenthal-Kloepfer).

▫ **Tríada de Rovsing:** rubicundez, dolor abdominal y náuseas (síndrome de Rovsing, pacientes con riñón en herradura).

▫ **Tríada de Saint:** hernia hiatal, litiasis biliar y diverticulosis colónica.

▫ **Tríada de Savage:** (síndrome de Savage u ovarios resistentes).

▫ **Tríada de Scherf:** respiración de Cheyne Stokes, pulso alternante y ritmo de galope (insuficiencia cardíaca terminal).

▫ **Tríada o fases de Selye:** reacción de alarma, fase de resistencia y estado de agotamiento (síndrome de Hans Selye o síndrome de estrés)

▫ **Tríada de sífilis precoz:** pénfigo, coriza o resfrio y hepatoesplenomegalia.

▫ **Tríada de Silvestrini Corda:** atrofia testicular, ginecomastia y cirrosis (manifestación de la cirrosis).

▫ **Tríada de Sjogren:** Queratoconjuntivitis seca, xe-

rostromía y artritis reumatoidea.

▫ **Tríada de Sluder:** dolor a nivel de la raíz de la nariz o de la boca con propagación a región occipital (lo que la diferencia de la neuralgia del trigémino), acompañado de accesos de coriza espasmódicos y la aplicación de novocaína en el ganglio esfenopalatino anula el dolor (neuralgia de Sluder o esfenopalatina).

▫ **Tríada de Stein-Leventhal:** amenorrea, esterilidad e hirsutismo (síndrome de Stein-Leventhal).

▫ **Tríada de Still:** fiebre, rash y artritis.

▫ **Tríada de Strachan-Scott:** ambliopía, neuropatía dolorosa y dermatitis bucogenital (síndrome de Strachan-Scott o neuropatía atáxica tropical).

▫ **Tríada de Stunkard:** anorexia diurna, hiperfagia nocturna e insomnio con o sin amnesia (síndrome de Stunkard o síndrome de la cena durante el sueño).

▫ **Tríada de Susac:** retinopatía, encefalopatía y sordera (síndrome de Susac, RED M, SECRET).

▫ **Tríada terrible:** Dislocación posterior de la articulación del codo, con fractura de la cabeza radial y el proceso coronoides, llamada así por la complejidad y dificultad en su reparación.

▫ **Tríada de Thomas-Diamond:** mixedema pretibial, osteoartropatía hipertrófica y exoftalmos (enfermedad de Graves).

▫ **Tríada de Time:** debilidad muscular progresiva, precocidad mental y sombra pineal en la radiografía de cráneo (Síndrome de Time).

▫ **Tríada clínica del tromboembolismo pulmonar:** dolor pleurítico, hemoptisis y disnea.

▫ **Tríada del tumor medular de tiroides:** colestasis, diarrea y flushing.

▫ **Tríada de Touraine:** dedos en palillos de tambor, periostosis y paquidermia (síndrome de Touraine-Solente-Golé).

▫ **Tríada de las uñas amarillas:** uñas amarillas, linfedema y derrame pleural (síndrome de las uñas amarillas o síndrome de Samman-White).

▫ **Tríada de Usher:** sordera, deficiencia vestibular y ceguera por retinitis pigmentaria (síndrome de Usher, este fue discípulo de Edward Nettleship).

▫ **Tríada de Virchow:** estasis venosa, hipercoagulabilidad y lesión endotelial (factores de trombogénesis venosa).

▫ **Tríada de la deficiencia de vitamina A:** xerosis, ceguera nocturna y hiperqueratosis cutánea.

▫ **Tríada de la deficiencia de vitamina B12:** anemia, fiebre y esplenomegalia.

▫ **Tríada de Vogt-Koyanagi-Harada:** uveoencefali-

tis con alopecia (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada).

▫ **Tríada de Wegener:** inflamación granulomatosa de tracto respiratorio, vasculitis necrotizante y glomerulonefritis en forma de hornillo.

▫ **Tríada de Whipple:** hipoglucemia (<45 mg/dl) con manifestaciones clínicas, desencadenadas por ayuno o ejercicio y que cede con la ingesta, en el insulinoma.

▫ **Tríada de Fernand-Widal-Samter-Beers:** asma, pólipos nasales y alergia a la aspirina.

▫ **Triada de Wideman o síndrome EMG:** complejo malformativo que incluye exonfalos (onfalocel) con eventual prolapso visceral, macroglosia y gigantismo (macrosomía con hipertrofia visceral e hipertrofia de clítoris o pene).

▫ **Tríada de Wildervanck:** cuello corto congénito, sordera perceptiva y parálisis del nervio motor ocular externo (síndrome de Wildervanck o distrofia cervico-oculo-acústica).

▫ **Tríada de Winchester:** hipertriosis, piel engrosada y severas deformidades esqueléticas (síndrome de Winchester).

▫ **Tríada de Wiskott-Aldrich:** púrpura, eczema e infecciones (síndrome de Wiskott-Aldrich).

▫ **Tríada de Wissler-Fanconi:** exantema polimorfo, fiebre alta recurrente y leucocitosis (enfermedad de Still).

▫ **Tríada de Witzleb:** trastornos distónicos vegetativos, dolor a la presión en los troncos nerviosos y percusión dolorosa en ciertas partes de la columna vertebral (enfermedad neurovegetativa general de Witzleb).

▫ **Tríada de Zellweger:** malformaciones cerebrales, hepatomegalia y riñón poliquístico (síndrome de Zellweger o síndrome CHR).

▫ **Tríada de Zieve:** anemia hemolítica, ictericia e hiperlipemia (forma clínica de la hepatitis alcohólica).

▫ **Tétrada de Celso:** calor, rubor, color y dolor (inflamación).

▫ **Tétrada de la diabetes o de las 4 P:** poliurea, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.

▫ **Tétrada de Gelineau:** sueño diurno, cataplexia, alucinaciones y sueño nocturno fragmentado (narcolepsia).

▫ **Tétrada de Gerstmann:** discalculia, desorientación izquierda-derecha, agnosia digital y disgrafía.

▫ **Tétrada de Hand-Schüller-Christian:** exoftalmía, osteoporosis localizada, diabetes insípida y retraso del desarrollo.

▫ **Tétrada de la Hemocromatosis:** hiperpigmentación, cirrosis, diabetes e insuficiencia cardíaca.

▫ **Tétrada de Heberden:** rash, artralgia, dolor abdominal y enfermedad renal (síndrome de Heberden-Schölein-Henoch).

▫ **Tétrada de Komoto:** pliegues epicánticos, telecantho, ptosis y blefarofimosis (síndrome de Komoto o tétrada congénita palpebral).

▫ **Tétrada de la pelagra o de las 4 D:** dermatitis, diarrea, demencia y muerte (death).

▫ **Tétrada de Potter:** Facies anormal, hipoplasia pulmonar, deformidades de extremidades y agenesia renal.

▫ **Tétrada de segunda neurona o de las 4 A:** aquinesia, arreflexia, analgesia y atrofia.

▫ **Tetralogía de Fallot:** cardiopatía congénita que incluye estenosis infundibular pulmonar, defecto de grueso calibre en el tabique interventricular, aorta cabalgante e hipertrofia ventricular derecha.

▫ **Tétrada de causas del síndrome mediastinal anterior o de las 4 T:** teratoma, timoma, bocio endotorácico y terrible linfoma.

▫ **Péntada de Cantrell:** hendidura inferior, septum transversal incompleto, hernia diafragmática anterior, onfalocel e malformación cardíaca (síndrome de fisura esternal).

▫ **Péntada del síndrome compartimental o de las 5 P:** dolor (pain), palidez, ausencia de pulso, parestesias y parálisis.

▫ **Péntada de CREST:** calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (síndrome CREST).

▫ **Pentalogía de Fallot:** igual a la tetralogía de Fallot más un defecto del septum auricular.

▫ **Péntada del feocromocitoma o de las 5 P:** presión, dolor (pain), sudoración (perspiration), palpitaciones y palidez.

▫ **Péntada de Murphy:** Esta constituida típicamente por dolor epigástrico o periumbilical, seguido de anorexia, náuseas y/o vómitos, el dolor se irradia y se localiza en fosa iliaca derecha, a esto se le puede agregar fiebre y leucocitosis (apendicitis).

▫ **Péntada de POEMS:** Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y alteraciones cutáneas (skin) (Síndrome POEMS).

▫ **Péntada de Reynolds-Dorgan:** igual a la tríada de Charcot más deterioro del sensorio y shock.

▫ **Péntada SAPHO:** sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (síndrome SAPHO).

▫ **Péntada de VATER:** Asociación de malformacio-

nes congénitas graves, que incluye: defectos vertebrales, como hemivertebbras y vertebrales soldadas, atresia anal, fistula traqueoesofágica, atresia esofágica, displasia renal y de radio. Puede asociarse a anomalías cardíacas y de extremidades (síndrome de VATER).

Además de la tríada de Hutchinson ya mencionada, queríamos recordar la tríada de Saint que consta de hernia hiatal, litiasis biliar y diverticulosis cólica<sup>7</sup>. Como se ve la tríada de Hutchinson se compone por signos de una misma enfermedad mientras que la de Saint es la suma de múltiples entidades no habiendo en este caso base fisiopatológica para la coexistencia de estas tres enfermedades. C Saint, fue un cirujano sudafricano, que enfatizó la importancia de considerar la posibilidad de múltiples enfermedades separadas en un paciente, cada vez que su historia o su examen fueran atípicos para un único diagnóstico<sup>7</sup>. Saint enfatizó que más de una enfermedad puede ser la causa de los síntomas y signos en un mismo paciente. En el mismo sentido una frase de John Hickam dice. “Un paciente puede tener tantos diagnósticos como se nos de en gana”, a esto se lo ha llamado “sentencia de Hickam”<sup>8</sup>. Debido a que los médicos nos enfrentamos a un número creciente de pacientes con una multitud de condiciones agudas y crónicas, las visiones de Saint y de Hickam deben ser consideradas en la práctica de la medicina moderna.

Contrapuesto con la visión previa y defendiendo la teoría del “unicismo”, encontramos a William Osler, quién trató de explicar los síntomas y signos de los pacientes con un único diagnóstico<sup>9</sup>. Se debe al Sacerdote Franciscano Guillermo de Occam la frase “la pluralidad no se debe postular sin necesidad”. Este principio ya formaba parte de la filosofía medieval aunque fue Occam quien lo utilizó de forma filosófica. En su forma más simple, el principio de Occam indica que las explicaciones nunca deben multiplicar las causas sin necesidad<sup>10</sup>. Cuando dos explicaciones se ofrecen para un fenómeno, la explicación completa más simple es preferible como la famosa frase “si escucha galopar piense en caballos y no en cebras”. La explicación más simple y suficiente es la más probable -más no necesariamente la verdadera-, según el principio de Occam. A medida que la población envejece, y que mucha más cantidad de personas llegan a edades

avanzadas, la probabilidad que éstas presenten simultáneamente dos, tres, o más diagnósticos aumenta.

Como mantener un equilibrio utilizando la filosofía de Occam o la de Saint en la práctica de la medicina en nuestros tiempos? Tenemos que convivir con ambas, porque ambas son útiles, pero tenemos que acostumbrarnos a no mirar a Saint como sinónimo de facilismo o de mala práctica de la medicina, y a saber que no siempre se puede ser unicista. Esto no significa abandonar el principio de unicismo que se nos ha inculcado desde el comienzo de nuestra formación universitaria, sino que significa tener la mente abierta a otras posibilidades cuando el caso no parece resolverse con una explicación única.

La observación crítica, usando tecnología simple, asociando signos y síntomas es la fundación científica del arte en la cama del enfermo.

A través de la historia, los médicos se han dedicado a encontrar pistas que conduzcan a un diagnóstico correcto en el caso de patologías comunes y no comunes. Si bien algunas de estas tríadas pueden ser fruto de la casualidad, la mayoría se deben a un profundo esfuerzo de observación y tiempo. Si prestamos atención la mayoría de ellas fueron descritas en el siglo XIX o al comienzo del siglo XX, donde existía un “tiempo” para pensar, reflexionar, asociar y describir.

En el mundo de la medicina de hoy, en donde la tecnología juega un rol importante, como dice Alberto Agrest<sup>1</sup> “hemos llegado a escuchar poco, explicar menos, pedir muchos exámenes auxiliares y decidir sobre la base de lo que los exámenes nos informan”, perdiendo así el valor relevante de la anamnesis y el examen físico. La semiología, la anamnesis y el contacto físico constituyen las bases de no solo el diagnóstico sino también de la relación médico paciente, el abandono de estos recursos será perder humanidad en la actividad médica, perder el placer de resolver un diagnóstico con una pregunta oportuna, con una auscultación que nadie ha hecho, con una palpación que descubre dolor donde las ecografías, tomografías y resonancia no habían demostrado anormalidad<sup>8</sup>. Quizás no estamos asistiendo al ocaso de la semiología, sino a

el renacer de una nueva semiología, la que pone el esfuerzo en el arte de descubrir lo que los recursos auxiliares no consiguen hacer o lo hacen con mayor agresividad, con mayor riesgo y siempre con mayor costo y diluyendo responsabilidades<sup>12</sup>.

## Bibliografía

---

1. James DG, Sharma OP. From Hutchinson to now: a historical glimpse. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 416-23.
2. Branford WA. Hutchinson and Nettleship, nettlerash and albinism. *Br J Dermatol* 2000; 143: 16-22.
3. Ellis H. Jonathan Hutchinson (1828-1913). *J Med Biog* 1993; 1: 11-6.
4. McKusick, VA. The Gordon Wilson Lecture: The clinical legacy of Jonathan Hutchinson (1828-1913): syndromology and dysmorphology meet genomics. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2005; 116: 15-38.
5. Bean WB. Jonathan Hutchinson. *Arch Intern Med* 1965; 116: 1-3.
6. Hutchinson J. Case of livid papillary psoriasis. *Illustrations of Clinical Surgery*. London J and A Churchill 1877, 42.
7. Schwartz J. Saint's triad: cholelithiasis, hiatus hernia, and diverticulosis of the colon in the same patient. *Am J Gastroenterol* 1960; 34: 509-12.
8. Ross JC. John Bamber Hickam. Physician, educator, investigator. *Arch Intern Med* 1971; 127: 571-3.
9. Bliss M. William Osler at 150. *CMAJ* 1999; 161: 831-4.
10. Lo Re V 3rd, Bellini LM. William of Occam and Occam's razor. *Ann Intern Med* 2002; 136: 634-5.
11. Agrest A. Pasado, presente y futuro en la enseñanza de la medicina clínica. In: Cámara MI, Romani A, Madoery C, Farías J, editors. *Avances en medicina '94*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Medicina; 1994, p 295-306.
12. Agrest A. El ocaso de la semiología. *Medicina (B Aires)* 2008; 68: 175.



## Paciente de 66 años con dolor en hemicara derecha y síncope a repetición

Juan Lasa<sup>1</sup>, Gonzalo Fleire<sup>2</sup>, Mariano Quezel<sup>2</sup>, César Cáceres Monié<sup>3</sup>, José Estepo<sup>3</sup>, Gabriel Napoli<sup>4</sup>, Manuel M. Fernández Pardal<sup>4</sup>

Editores: Debora Pellegrini; Gonzalo Fleire; Silvia Quadrelli

<sup>1</sup> Residente del servicio de Clínica Médica

<sup>2</sup> Médico de planta del servicio de Clínica Médica

<sup>3</sup> Médico de planta del departamento de Electrofisiología, servicio de Cardiología

<sup>4</sup> Médico de planta del servicio de Neurología

Hospital Británico de Buenos Aires

**Correspondencia:** Dr. Gonzalo Fleire

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011 4309-6400 int. (2249)

gonzaf46@hotmail.com

Paciente de sexo femenino, de 66 años de edad, con antecedentes de reflujo gastroesofágico, hipertensión arterial en tratamiento con beta-bloqueantes, miastenia gravis de compromiso ocular por lo que recibía piridostigmina con buen control.

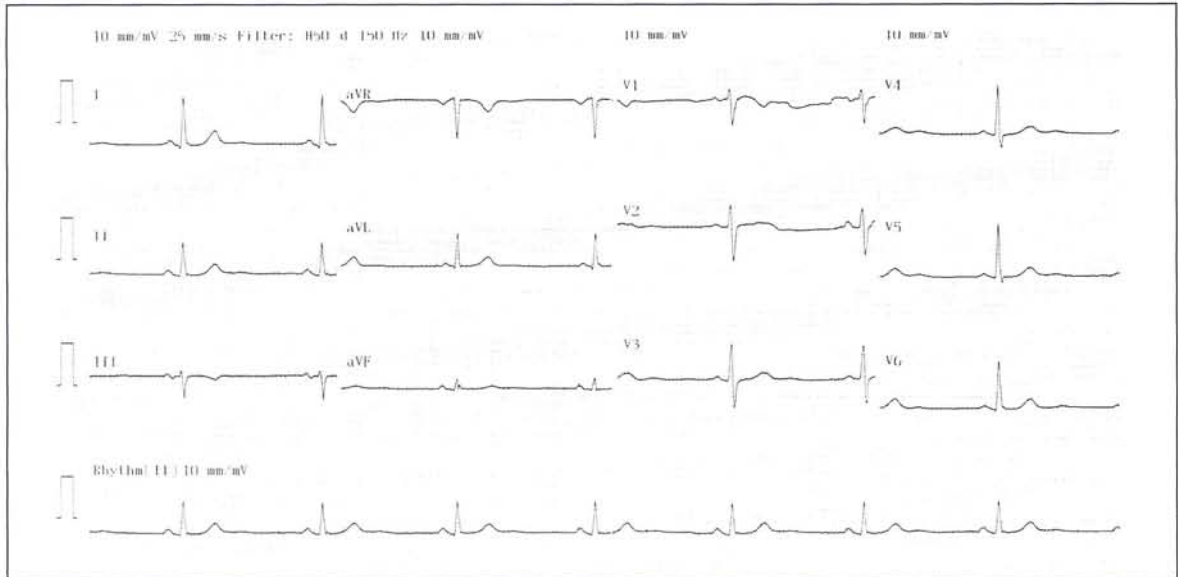
Consultó a nuestra institución por dolor esporádico, fugaz, localizado en base de la lengua y rama de maxilar inferior derechas, con otalgia asociada. Los episodios de dolor eran de corta duración y muy intensos, de tipo urente, a veces descripto como “descargas eléctricas”. Inicialmente había sido tratada con analgésicos, pese a lo cual persistía el cuadro, haciéndose más frecuentes e intensas las crisis de dolor. Una semana después del inicio de los síntomas, presentó episodio sincopal en contexto de dolor, por lo que consultó nuevamente.

Al examen físico, se encontraba lúcida, en regular estado general debido al intenso dolor, TA 150/90 mmHg, FC 56 latidos por minuto, afebril, con una saturación de oxígeno del 95% respirado aire ambiente. El examen neurológico no presentaba particularidades, a pesar de que las crisis de dolor intensas se repetían con una frecuencia de hasta 3 a 5 minutos. El examen faucial y cervical no presentaba hallazgos positivos.

En los exámenes de laboratorio presentaba: hematocrito 39%, recuento de glóbulos blancos 9300/mm<sup>3</sup>, Na<sup>+</sup> 143, K<sup>+</sup> 3.9, urea 30 mg/dl, creatinemia 0.92 mg/dl, CPK y Troponina T dentro de valores normales. Se realizó un electrocardiograma que mostró bradicardia sinusal sin otros hallazgos (Figura 1).

La paciente presentó un nuevo episodio sincopal en contexto de dolor, por lo que se decidió su ingreso a unidad coronaria para monitoreo.

**Figura 1.** Electrocardiograma de ingreso. Se evidencia bradicardia sinusal, sin otras alteraciones asociadas.



1. *Cuál es la causa más probable del dolor de la paciente, de acuerdo a la distribución y características descritas?*

- a) Neuralgia del trigémino
- b) Espasmo hemifacial
- c) Neuralgia del glossofaríngeo
- d) Absceso parafaríngeo

La neuralgia del trigémino es la causa más frecuente de dolor facial. Se presenta como crisis dolorosas localizadas dentro de la región de inervación de las ramas del quinto par, siendo el dolor muy intenso y de difícil tratamiento; no suele dar otalgia ni compromiso de la base de la lengua, debido a que son territorios no inervados por el trigémino. El espasmo hemifacial, producido por compromiso del séptimo par, tampoco responde a la distribución del dolor que la paciente presentaba. El dolor de tipo neuropático en salvas descrito correspondería más probablemente a una neuralgia del noveno par. El absceso parafaríngeo debería presentarse como dolor no neuropático, con fiebre en un paciente con antecedentes de cuadro infeccioso de vías aéreas superiores u odontógeno, elementos que nuestro paciente no presentaba.

En terapia intensiva, la paciente presentó un nuevo episodio sincopal con una pausa sinusal mayor de 6 segundos constatada en el monitor cardíaco (Figura 2), por lo que requirió colocación de marca-

pasos transitorio. Se interpretó el cuadro como neuralgia del glossofaríngeo. Se realizaron estudios para descartar causas secundarias.

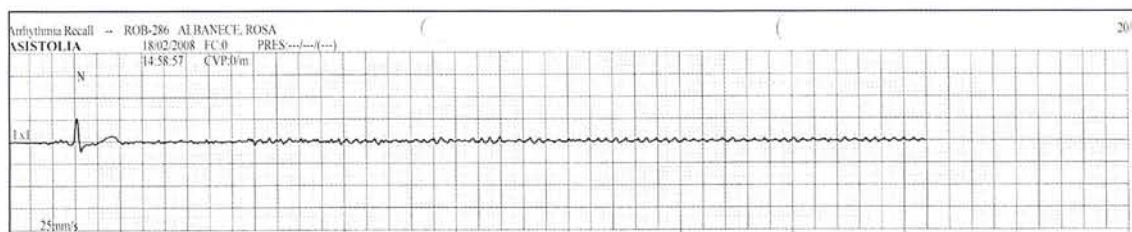
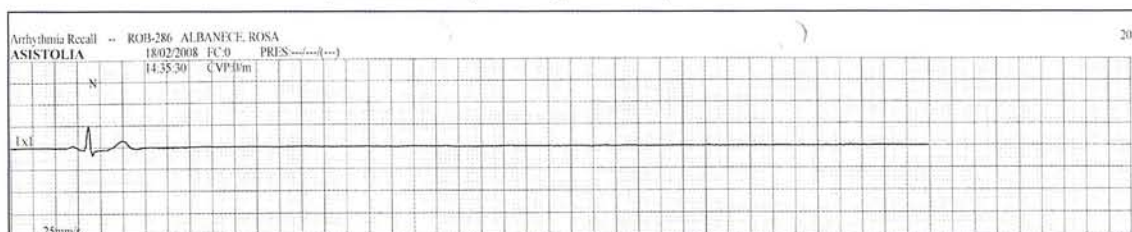
2. *Cuál de los siguientes procedimientos diagnósticos NO estaría indicado en la búsqueda de causas secundarias de neuralgia del glossofaríngeo?*

- a) Tomografía de cerebro y cuello para buscar lesiones que comprometan el IX par
- b) Angiorresonancia cerebral en búsqueda de malformaciones vasculares
- c) Laringoscopia para descartar lesiones tumorales en vía aérea superior
- d) Tomografía de tórax y abdomen en búsqueda de cáncer oculto asociado a neuralgia como síndrome paraneoplásico

La mayoría de las neuralgias del IX par son idiopáticas; como causas secundarias, se deben descartar lesiones del sistema nervioso central y de la vía aérea superior, tanto tumorales como vasculares, por lo que estarían indicadas la tomografía de cerebro y cuello así como la angiorresonancia y la evaluación laringoscópica. No está descrita la neuralgia del glossofaríngeo como síndrome paraneoplásico, por lo que no estaría indicado en primera instancia la búsqueda de cáncer oculto, más allá de lesiones tumorales del sistema nervioso central o de cuello.

3. *Cuál de las siguientes drogas NO es útil para el*

**Figura 2.** Tira electrocardiográfica del monitor cardíaco en la que se evidencia la pausa sinusal mayor a 6 segundos, compatible con asistolia



tratamiento del dolor neuropático?

- a) Carbamazepina
- b) Amitriptilina
- c) Ketorolac
- d) Gabapentin
- e) Tramadol

El dolor neuropático es aquel que se produce por una alteración o irritación de un nervio o paquete nervioso, dando como resultado percepción dolorosa profunda, de difícil caracterización, urente o quemante, frecuentemente asociado a hiperestesia y/o alodinia, y de localización compatible con la distribución del nervio comprometido. Para el tratamiento está demostrado el uso de medicación adyuvante, entre los cuales se encuentran anticonvulsivantes como carbamazepina o gabapentin, antidepressivos como la amitriptilina o la imipramina; en estos casos, los AINEs, como el ketorolac, no son eficaces, por lo que no estarían indicados; los opioides, especialmente algunos como el tramadol o la metadona, pueden ser utilizados como tratamiento del dolor neuropático.

Se realizaron tomografía de cerebro y cuello, que no mostró alteraciones, así como tampoco lo mostró la resonancia de cerebro con angiografía; la laringoscopia fue normal. Inició tratamiento con gabapentin, con regular respuesta, por lo que se a-

gregó amitriptilina, pregabalina y tramadol, con buena respuesta.

La paciente no volvió a presentar síncope durante la internación, por lo que fue dada de alta con tratamiento analgésico y seguimiento ambulatorio.

Dos meses después del egreso la paciente reingresa en terapia intensiva por episodios sincopales en tandem asociados a crisis de dolor a pesar del tratamiento recibido.

4. Cual sería el mecanismo más probable de los síncope de nuestra paciente?

- a) La presencia de arritmia ventricular
- b) Estimulación anómala del tracto solitario por el IX par más compromiso asociado del X par
- c) Hipersensibilidad del seno carotídeo
- d) Vasovagal

Si bien el mecanismo exacto no es del todo conocido, probablemente la irritación del glossofaríngeo produzca aferencias anómalas hacia el núcleo del tracto solitario, produciendo una respuesta parasimpática anómala a través del X par; de hecho, se postula también el compromiso (por contigüidad) del vago, por lo que a esta entidad se la conoce como neuralgia del vago-glossofaríngeo. Esta respuesta parasimpática produce bradicardia e hipotensión, con riesgo de asistolia. No está descrita la asociación de neuralgia con arritmias ventriculares, y si bien com-



**Tabla 1.**  
Causas de Neuralgia del Glosofaríngeo

Primaria
Secundarias
Compresión Vascular
Síndrome de Eagle
Tumores del Ángulo Pontocerebeloso
Carcinoma nasofaríngeo
Malformaciones Arteriovenosas de fosa posterior
Enfermedad de Paget
Esclerosis Múltiple
Sjogren

*parten ciertos aspectos en cuanto a su fisiopatología, tampoco se asocia a hipersensibilidad del seno carotídeo. Dentro de esta entidad, existe también la presencia de síncope sin crisis dolorosas, por lo que no se explicaría la presencia de síncope tan solo por un mecanismo vasovagal en contexto de dolor intenso.*

Se realizó un electrocardiograma Holter durante su internación, el cual mostró períodos de bradicardia sinusal de hasta 47 latidos por minuto, y durante algunos de los episodios de dolor, se observó una disminución de la frecuencia cardíaca y pausas frecuentes de hasta 2.6 segundos de duración.

Se optimizó el tratamiento analgésico, con buena respuesta del dolor. Sin embargo, por los episodios recurrentes de síncope a pesar del tratamiento adecuado, y por los hallazgos del Holter, se decidió la colocación de un marcapaso definitivo bicameral. La paciente fue dada de alta tres días después de la colocación del marcapaso, sin dolor y sin presentar nuevas crisis dolorosas.

## Discusión

La neuralgia del glosofaríngeo es una entidad nosológica poco frecuente, descrita por primera vez por Weisenburg en el año 1910, como *tic dolo-reux*<sup>1</sup>. Se caracteriza por crisis paroxísticas, de corta duración, de dolor intenso de tipo urente, a lo largo de la distribución del IX par; por lo tanto, produce dolor a nivel de garganta, base de la lengua, y oído. Muchas veces las crisis de dolor se aso-

cian a estímulos como la deglución; sin embargo puede no haber un estímulo desencadenante claro. En un 50 % de los casos existe remisión espontánea dentro de los 6 primeros meses; sin embargo, hasta en un 10 % de los casos existe un cuadro de dolor continuo, de difícil tratamiento<sup>2</sup>.

Es más frecuente en mujeres de edad media, siendo excepcional en menores de 20 años. Las etiologías se pueden clasificar en causa primaria y en secundarias (Tabla 1). Entre las causas secundarias encontramos: compresión vascular, el síndrome de Eagle, tumores del ángulo pontocerebeloso, así como tumores del espacio parafaríngeo o nasofaríngeo.

El tratamiento es similar al de la neuralgia del trigémino: puede iniciarse tratamiento con carbamazepina. Sin embargo, dicho tratamiento ha demostrado no ser tan eficaz como en la neuralgia del V par. Han demostrado utilidad otras drogas, como el gabapentin, la lamotrigina o la pregabalina<sup>3,6</sup>.

La asociación de neuralgia del IX par y síncope es rara. El mecanismo fisiopatológico más probable es la estimulación anormal del núcleo del tracto solitario con descarga eferente parasimpática por parte de las ramas aferentes del IX par, aunque se postula también un compromiso neurítico concomitante del vago. Existe la posibilidad de la presencia de síncope fuera del contexto de las crisis dolorosas<sup>7,9</sup>. Existen reportes de casos que han demostrado la eficacia de la colocación de marcapasos definitivo para el tratamiento de síncope asociado a la neuralgia, en pacientes que no responden al control del dolor como tratamiento<sup>10</sup>.

Finalmente, se han descrito como alternativa terapéutica para aquellos casos refractarios al tratamiento médico, técnicas de tratamiento quirúrgico, entre las cuales se conocen la rizotomía del nervio o, más recientemente, la descompresión microvascular del mismo<sup>11-13</sup>.

Como conclusión, la neuralgia del glosofaríngeo es una entidad rara, y por ende muchas veces subdiagnosticada, que causa crisis de dolor paroxísticas en cara, y que frecuentemente resulta ser de difícil tratamiento. La asociación con síncope es rara, y requiere en algunos casos del uso de otros tratamientos, como la colocación de marcapasos defi-

nitivo, o incluso el tratamiento quirúrgico.

## Bibliografía

---

1. Rushton JG, Stevens JC, Miller RH. Glossopharyngeal (vago-glossopharyngeal) neuralgia: a study of 217 cases. *Arch Neurol*. 1981 Apr;38(4):201-5.
2. Pearce JM. Glossopharyngeal neuralgia. *Eur Neurol*. 2006; 55(1):49-52.
3. Savica R, Laganà A, Calabrò RS, Casella C, Musolino R. Vago-glossopharyngeal neuralgia: a rare case of syncope responding to pregabalin. *Cephalalgia*. 2007 Jun;27(6):566-7.
4. García-Callejo FJ, Velert-Vila MM, Talamantes-Escribá F, Blay-Galaud L. [Clinical response of gabapentin for glossopharyngeal neuralgia]. *Rev Neurol*. 1999 Feb 16-28;28(4):380-4.
5. Kitchener JM. Glossopharyngeal neuralgia responding to pregabalin. *Headache*. 2006 Sep;46(8):1307-8.
6. Titlic M, Jukic I, Tonkic A, Grani P, Jukic J. Use of lamotrigine in glossopharyngeal neuralgia: a case report. *Headache*. 2006 Jan; 46(1):167-9.
7. Elias J. IX neuralgia associated with cardiac syncope. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(5):515-519.
8. Korkes H. Cardiac syncope induced by glossopharyngeal neuralgia *Arq Bras Cardiol* 2006;87:189-191.
9. Rumoroso JR, Arana J, Montes PM, González-Liebana J, Cembellín JC, Barrenetxea JI. [Syncope associated with glossopharyngeal neuralgia and parapharyngeal tumor]. *Rev Esp Cardiol*. 1996 Sep;49(9):704-6.
10. Jamshidi A, Masroor MA. Glossopharyngeal neuralgia with cardiac syncope: treatment with a permanent cardiac pacemaker and carbamazepine. *Arch Intern Med*. 1976 Jul;136(7):843-5.
11. Patel A, Kassam A, Horowitz M, Chang YF. Microvascular Decompression in the Management of Glossopharyngeal Neuralgia: Analysis of 217 Cases. *Neurosurgery* 2002; 50: 705-711.
12. Esaki T, Osada H, Nakao Y, Yamamoto T, Maeda M, Miyazaki T, Sumiyoshi M, Mori K. Surgical management for glossopharyngeal neuralgia associated with cardiac syncope: two case reports. *Br J Neurosurg*. 2007 Dec;21(6):599-602.
13. Agrawal A, Pandit L, Bhandary S, Makannavar JH, Srikrishna U. Glossopharyngeal schwannoma: diagnostic and therapeutic aspects. *Singapore Med J*. 2007 Jul;48(7):e181-5.



**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](mailto: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](http://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 mencione en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión “, et al”. Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus. La lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>.

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

1. Greenwood DC, Cade JE, Moreton JA, et al. HFE genotype modifies the influence of heme iron intake on iron status. *Epidemiology*. 2005;16(6):802-805.
2. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2486-2491.
3. Humason GL 1997 Humason's Animal Tissue Techniques, 5th ed. Johns Hopkins University Press, San Francisco, CA, USA.
4. Laird DW, Castillo M, Kasprzak L 1995 Gap junction turnover, intracellular trafficking, and phosphorylation of connexin 43 in brefeldin A-treated rat mammary tumor cells. *J Cell Biol* 131:1193-1203.

Las **comunicaciones personales** se citan en el texto.

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

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

