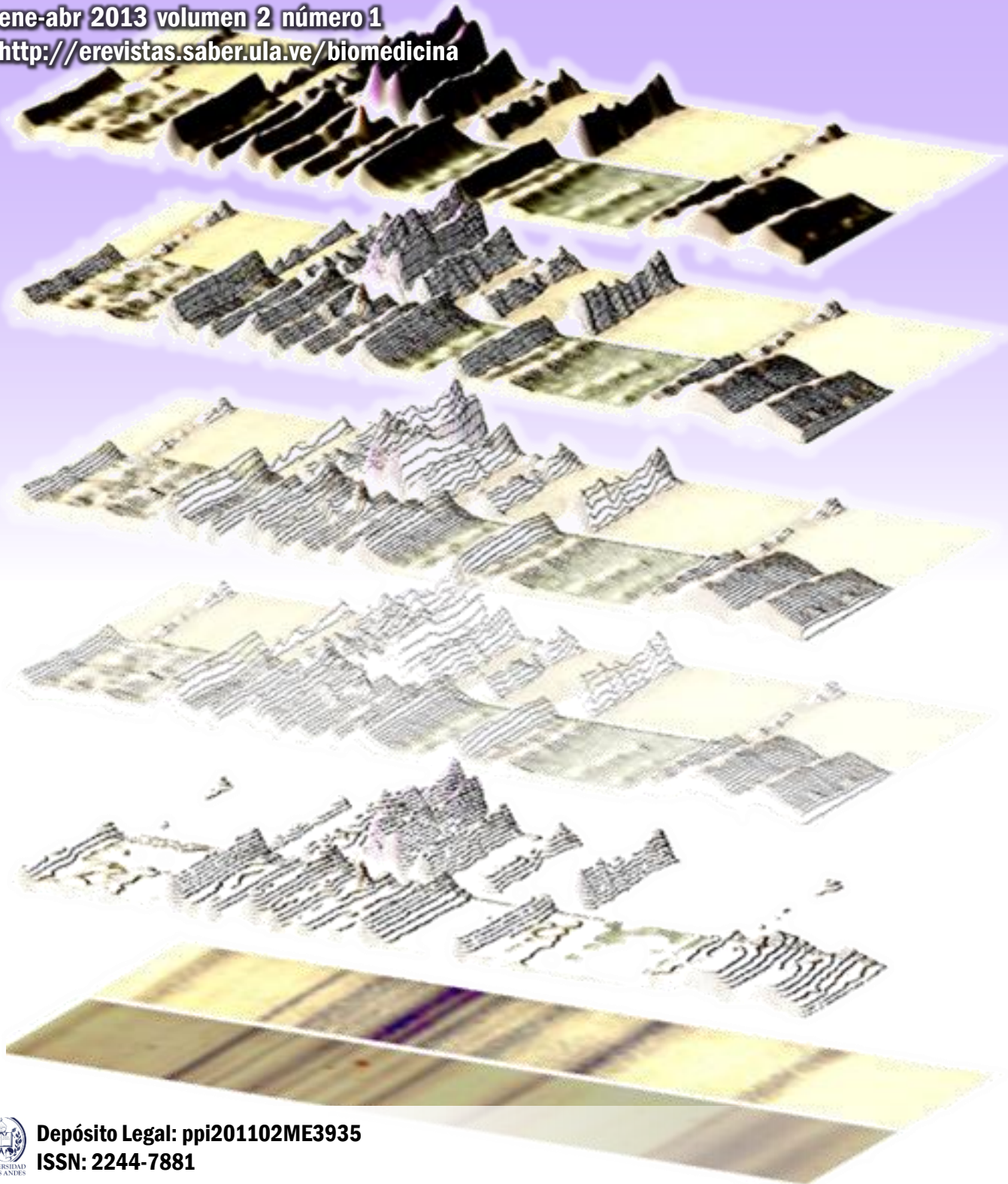


Avances Biomedicina



ene-abr 2013 volumen 2 número 1

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



Depósito Legal: ppi201102ME3935

ISSN: 2244-7881



Sobre la Portada

La portada muestra el reconocimiento antigénico de proteínas del extracto de *Toxoplasma gondii*, evaluado mediante un western blot. Resultados pertenecientes al manuscrito de *Bouchard y cols* publicados en éste número.

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Autoridades ULA

Dr. Mario Bonucci

Rector de la Universidad de los Andes

Dr. Patricia Rosenzweig Levy

Vicerrector Académico

Dr. Manuel Aranguren

Vicerrector Administrativo

Dr. José María Andérez

Secretaría

Dr. Gerardo Tovitto

Decano de la Facultad de Medicina

Dra. Siham Salmen Halabi

*Directora del Instituto de Inmunología
Clínica*

Consejo Editorial

Director Editorial

Siham Salmen Halabi

Editor Adjunto

Lisbeth Berrueta Carrillo

Comité Editorial

Daniela Montes-Berrueta

Guillermo Terán-Ángel

Joselyn Rojas Quintero

Leidith Berrueta Carrillo

Luisa Barboza Carrillo

Comisión de Arbitraje

Andrés Soyano

Barbara E Bierer

Carmen Mazei de Dávila

Darrell L Peterson

Diego F Dávila Spinetti

Jesús Alfonso Osuna

José H Donis

Librado Ortiz-Ortiz

Masyelly D Rojas

Mercedes González Coira

Miguel Aguirre

Morella C Bouchard

Yuleima Díaz

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

Es una revista científica online, que a partir del 2013 tendrá una periodicidad cuatrimestral y cuenta con las siguientes secciones: Revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones rápidas; y dos secciones destinadas a los investigadores noveles y a los pioneros en los diferentes campos de las ciencias de la medicina, biología y biotecnología. Esta revista cuenta con sistema de arbitraje, llevado a cabo por al menos dos revisores expertos en al área, seleccionados por el Consejo Editorial.

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

Indizada en:

1. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
2. Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (Inbiomed).
3. REVENCYT código: RV A040
4. Latindex
5. Index Copernicus International S.A.
6. SHERPA/RoMEO
7. DIALNET
8. eRevistas

VOLUMEN 2, N°1, ENERO-ABRIL 2013

DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935

ISSN: 2244-7881

Red:

Correos electrónicos:

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

Acceso online:

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

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

http://www.revenct.ula.ve/rev_nuevas/principal.htm

<http://www.latindex.org/buscadore/ficRev.html?folio=21053&opcion=1>

<http://journals.indexcopernicus.com/passport.php?id=7837>

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo/search.php?title=avances+en+biomedicina&issn=&zeto>

pub=Universidad+de+Los+Andes%2C+Instituto+de+Inmunolog%EDA+Cl%EDnica&romeo

pub=Universidad+de+Los+Andes%2C+Instituto+de+Inmunolog%EDA+Cl%EDnica&fidnum

[=|&mode=simple&la=en&version=&source=journal&sourceid=23121](http://pub=Universidad+de+Los+Andes%2C+Instituto+de+Inmunolog%EDA+Cl%EDnica&fidnum)

<http://dialnet.unirioja.es/servlet/revista?codigo=19470>

Agradecimiento:

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

Instituto de Inmunología Clínica:

Dirección: Edificio Luis Pasteur, al lado del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Av. 16 de Septiembre, Sector Campo de Oro. Mérida 5101. Venezuela.

Copyright:

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



Tabla de contenido

EDITORIAL

1-2 **Papel de las universidades en la promoción de la investigación en los estudiantes de pregrado**

Joselyn Rojas, Luisa Barboza

ARTÍCULOS ORIGINALES

3-9 **Concentraciones plasmáticas de proteína c reactiva en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos**

Plasma concentrations of C-reactive protein in obese and non obese women with polycystic ovary syndrome

Jorly Mejía Montilla, Eduardo Reyna Villasmil, Duly Torres Cepeda, Joel Santos Bolívar, Nadia Reyna Villasmil, Alfonso Bravo Henríquez

10-15 **Patrón de inmunoblotting y niveles de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en suero y humor acuoso de pacientes con lesiones de toxoplasmosis ocular**

Aqueous humor and serum immunoblotting profiles and anti-toxoplasma gondii antibodies in patients with toxoplasmosis-induced retinal lesions

Morella Bouchard Pereira, Daisy León de Bracho, Nacarid Alfonso Flores, Joselyn Rojas, María Isabel Gómez, María Gladys Bottaro

16-22 **Estudio y manejo de la malformación congénita de la vía aérea pulmonar presentación de una serie de cinco casos y revisión de la literatura.**

Study and management of congenital pulmonary airway malformation presenting of a series of five cases and review of the literature

Liliana Aboultaif Aboultaif, Yoleida Jauregui, Tamara Colmenares, Yamil Godoy, Tomasina Conti, Juan Manuel Álvarez, Luis Sierra

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

23-31 **Las proteínas salivales de los flebotominos en la transmisión de *Leishmania* y su impacto epidemiológico**

Sandflies salivary proteins in the transmission of Leishmania and the epidemiological impact

Elsa Nieves, Mireya Sánchez, Maritza Rondón

CASOS CLÍNICOS

32-36 **Linfoma primario de páncreas en un paciente de 27 años de edad. Reporte de un caso**

Primary Pancreatic Lymphoma of in a 27 year-old patient. Case report

Andrea Fargier Paoli, Estrella Celeste Uzcátegui Paz, Fabiana Noboa, Jose L. Plata Patiño



37-42 **Carcinoma urotelial primario de la trompa uterina, una patología infrecuente: reporte de un caso**

Primary Carcinoma of the uterine tube, an unusual malignant pathology: case report

Stefano Pozzobon Borregales, Jesús Rico Castillo, Pierina Petrosino Tepedino, Melisse Milano Molina, Julio César Lacruz Uzcátegui

43-47 **Derrame pleural en enfermedad de Milroy**

Pleural effusions in Milroy's disease

Juan José Celis Jiménez, María Daniela Barrios Morales, Lorena Verónica Martínez Zamora, Sara Inés Briceño Berbesí, José David Betancourt Salinas, Francisco R. Cammarata Scalisi

48 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

49 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**



Editorial

Papel de las universidades en la promoción de la investigación en los estudiantes de pregrado

El camino hacia el éxito académico es un sendero largo y progresivo, el cual inicia desde los primeros niveles de la enseñanza y alcanza sus primeros logros muchos años después cuando el individuo logra culminar victorioso sus estudios universitarios. Si bien el propósito de una carrera universitaria es la de entrenar al estudiante y especializarlo en una profesión específica, las necesidades socio-culturales del mundo han moldeado esta etapa, en un proceso de adquisición y producción de conocimiento científico, el cual no sólo nutre al estudiante, sino que también contribuye al desarrollo de la universidad, y en consecuencia, a la nación. La necesidad de investigación y desarrollo científico es de vital importancia a la hora de proponer soluciones a los problemas que nos afectan tanto a nivel local como a nivel global.

En los países desarrollados, en el ámbito universitario se observa que el interés por la investigación, en los estudiantes de pregrado, es un proceso altamente reforzado, no obstante, este fenómeno es menos común en los países Latinoamericanos, donde incluso es pobre, ineficiente y quizás mal manejado en algunas escuelas universitarias. Esta situación fue planteada en el XVII Congreso Científico Internacional de la Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina (FELSOCEM) en Perú en octubre de 2002, donde se discutió la importancia de incorporar a los estudiantes de pregrado en grupos y organizaciones científicas debido a que les permite adquirir experiencia, generación de criterios y habilidades de análisis de datos, retroalimentación positiva de sus superiores y mejoría de la valoración personal (1,2). No obstante, en los países en vías de desarrollo existen una serie de limitantes, las cuales fueron abordadas en dicho congreso y en publicaciones posteriores, dentro de las cuales se destacan la falta de capacitación y de materias específicas dentro del currículo de las carreras, en especial dentro de las áreas de la salud, donde existe una ausencia de conciencia de publicación, lo que impide que el estudiante esponga fácilmente los conocimientos generados, y muy probablemente el problema se deba, en parte, a una falta de incentivo por parte de las autoridades universitarias, ya sea por problemas de índole monetario o administrativo (3-5).

Afortunadamente en algunas instituciones latinoamericanas se ha comenzado a preparar el camino para que la investigación durante el período del pregrado sea parte del

quehacer cotidiano, tal es el caso, de la iniciativa tomada por las Dras. Lisbeth Berrueta Carrillo y Siham Salmen Halabi (co-fundador de la Asociación Científica Universitaria de Estudiantes de Medicina de la Universidad de los Andes, ACUEM-ULA), miembros del Instituto de Inmunología Clínica y encargadas de la cátedra de Inmunología para la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, tuvieron la iniciativa de crear una nueva materia electiva para los estudiantes de 6to año, llamada "Investigación", la cual fue incorporada al pensum de la carrera desde el año 2010. En esta asignatura se prepara al estudiante en metodología científica y se exige como requerimiento la publicación de un producto intelectual, lo que brinda la oportunidad al alumno de incorporarse a un grupo de investigación científica, pilar fundamental para llevar a cabo la investigación, al mismo tiempo, al finalizar el estudio, el producto de la investigación debe ser sometido a la evaluación de árbitros nacionales y/o internacionales, expertos en el área, para que sea objeto de publicación. Asimismo, los estudiantes son llevados de la mano a través del mundo de la curiosidad médica, destreza lingüística y recolección de datos, aptitudes claves para la práctica clínica, especialmente en el mundo actual donde la ciencia está siendo afectada por una serie de faltas éticas como la falsificación de datos, difamación y plagio.

La iniciativa de la creación de la materia ha tenido una repercusión positiva entre el alumnado, pues según la opinión de algunos estudiantes que han cursado la misma, afirman haberse inscrito en la misma solo por el simple hecho de saber cómo "dejar un grano de arena al gran conocimiento que es la medicina: Jose Davis Betancourt y Juan José Celis". Varios de ellos han expresado, adicionalmente, que antes de esta oportunidad, se veía muy cuesta arriba y quizás imposible el poder realizar un trabajo de investigación y tener la oportunidad de publicarlo, mucho menos hacerlo durante la carrera de medicina. Para ellos ha sido muy importante entender y poder percibir el dinamismo de la información científica de calidad. Es realmente impactante como los estudiantes de pregrado han logrado examinar la intrincada normativa del método científico y resonar con tal fuerza en las vidas de estos alumnos, los cuales no solo han publicado su trabajo de investigación para la materia electiva, sino que se han comprometido a seguir realizando investigaciones científicas durante su práctica clínica.

Introducir a nuestros alumnos de pregrado en el entorno científico es una tarea ardua pero valiosa, que va más allá del ejercicio de enseñarle a redactar correctamente, se requiere una verdadera cultura de investigación y publicación que le permita entender la importancia de dicho

proceso, así como cual será la orientación que tomará eventualmente en las líneas de investigación que pueda involucrarse y conocer cuáles son los medios más apropiados para difundir sus conocimientos, es decir, las revistas especializadas en su área. Es nuestra responsabilidad como docentes, el inculcar en los estudiantes el interés por la investigación para que eventualmente formen parte de ella, que entiendan sus limitaciones e implicaciones.

Referencias

1. Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina (FELSOCEM). Accesible en <http://www.felsocem.net>
2. Gutiérrez C, Mayta P. Publicación desde el Pre Grado en Latinoamérica: importancia, limitaciones y alternativas de solución. CIMELE 2003;8:54-60. [[Google Scholar](#)]
3. Galán E, Manrique N, Villavicencia E, Yllatopa E, Peralta M, de la Cruz W. Producción científica de los investigadores del pregrado de Medicina Humana del Perú, 1993-2003. CIMELE 2005;10:41-8. [[Google Scholar](#)]
4. Díaz-Vélez C, Manrique-González LM, Galán-Rodas E, Apolaya-Segura M. Conocimientos, actitudes y prácticas en investigación

- de los estudiantes de pregrado de facultades de medicina del Perú. Acta Med Per 2008;25:9-15. [[Google Scholar](#)]
5. Ángel-Isaza AM, Botero-Suárez HF, González DC, Ospina LP, Velasco MM, Ocampo MF. Interés de los estudiantes de medicina por la investigación. CIMELE 2010;15:9-13. [[Google Scholar](#)]

Joselyn Rojas. Comisión de Estilos

Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Edificio Louis Pasteur. Telf: (58) 274-2403188, Fax: (58) 274-2403187, email: rojas.joselyn@gmail.com

Luisa Barboza, Co-editor

Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Edificio Louis Pasteur. Telf: (58) 274-2403188, Fax: (58) 274-2403187, email: luisab@ula.ve

Como citar éste artículo: Rojas J, Barboza L, Papel de las universidades en la promoción de la investigación en los estudiantes de pregrado. *Avan Biomed* 2013; 2: 1-2

Concentraciones plasmáticas de proteína c reactiva en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos (*Plasma concentrations of C-reactive protein in obese and non obese women with polycystic ovary syndrome*)

Jorly Mejía-Montilla¹, Eduardo Reyna-Villasmil¹ ✉, Duly Torres-Cepeda¹, Joel Santos-Bolívar¹, Nadia Reyna-Villasmil¹ y Alfonso Bravo-Henríquez².

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital "Dr. Urquinaona", Maracaibo - Venezuela. ² Laboratorio de Investigación y Desarrollo en Nutrición, La Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

[ARTICULO ORIGINAL]

Recibido: 03 de Mayo de 2012. Aceptado: 05 de Septiembre de 2012.

Resumen

El objetivo de la investigación fue determinar las concentraciones plasmáticas proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) en mujeres obesas y no obesas con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ). Se seleccionaron mujeres obesas con SOPQ (índice de masa corporal (IMC) > 30 Kg/m²; grupo A, n = 34) y no obesas (IMC < 25 kg/m²; grupo B, n = 13). El grupo control (grupo C, n = 47) consistió en mujeres de edades similares, con menstruaciones regulares y ovarios normales por ecografía. Se analizaron las concentraciones de hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, androstendiona, testosterona, globulina fijadora de hormonas sexuales, glucosa sérica, insulina y PCRus. Las mujeres obesas y no obesas con SOPQ presentaron concentraciones más elevadas de LH, FSH, testosterona, androstendiona e insulina comparado con las mujeres del grupo control (p < 0,05). Se observó que las mujeres del grupo A (4,3 +/- 0,6 mg/L) presentaron concentraciones significativamente más altas de PCRus que las mujeres del grupo B (3,9 +/- 0,5 mg/L) y del grupo C (3,8 +/- 0,6 mg/L; p < 0,05). No se demostró una correlación significativa entre las concentraciones de PCRus y los valores de presión arterial sistólica y diastólica (r = -0,024 y r = -0,030, respectivamente; p = ns). Sin embargo, si se encontró una correlación significativa con los valores del índice de masa corporal (r = 0,314; p < 0,05). Se concluye que existen diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de PCRus entre las mujeres obesas con SOPQ con las mujeres no obesas con SOPQ y los controles normales.

Palabras clave

Síndrome de Ovarios poliquísticos; Proteína C reactiva; Obesidad.

Abstract

The objective of research was to determine high-sensitive plasma C-reactive protein (HsCRP) concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Obese women (body mass index (BMI) > 30 Kg/m²; group A, n = 34) and non-obese (BMI < 25 Kg/m²; group B, n = 13) with PCOS were selected. Control group (group C, n = 47) consisted of women with similar age, regular menstruation and normal ultrasonographic ovaries. Concentrations of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, androstenedione, testosterone, sex hormone-binding globulin, serum glucose, insulin and HsCRP were measured. Obese and non obese women with PCOS had higher luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, androstenedione, testosterone, and insulin levels as compared to women in the control group (p < 0.05). Women in group A had significantly higher levels of HsCRP (4.3 +/- 0.6 mg/L) compared with than women in group B (3.9 +/- 0.5 mg/L) and group C (3.8 +/- 0.6 mg/L; p < 0.05). There were not significant correlation between HsCRP and values of systolic and diastolic blood pressure (r = -0.024 y r = -0.030, respectively; p = ns). However, there was observed significant correlation with values of body mass index (r = 0.314; p < 0.05). It is concluded that there are significant differences exist in plasma HsCRP levels between obese women with PCOS compared non-obese women with PCOS and controls

Keywords

Polycystic ovary syndrome; C-reactive protein; Obesity.

Introducción

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es un desorden metabólico y reproductivo, caracterizado por anovulación crónica, aumento de las concentraciones de andrógenos y resistencia a la insulina, que afecta aproximadamente 5 - 10% de la población femenina (1). Las mujeres con SOPQ tienen marcado aumento en los factores de riesgo cardiovascular como obesidad, anomalías del perfil lipídico, alteraciones de la tolerancia glucosada e hipertensión. Diferentes estudios han demostrado un incremento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en las mujeres con SOPQ (2-4).

La proteína C reactiva (PCRus), un factor de inflamación crónica de bajo grado, es una globulina que está cercanamente ligada a un incremento del riesgo cardiovascular y ha sido propuesta como un marcador de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular (5). Es producida en forma inicial en el hígado por la estimulación directa de la interleucina-6 (6). La PCRus induce la expresión de varias moléculas de adhesión en el endotelio que pueden llevar al desarrollo de la aterosclerosis (7,8).

En la actualidad, no existe consenso en cuanto a las concentraciones plasmáticas de PCRus en mujeres con SOPQ. Al respecto, algunos estudios han demostrado un aumento en los niveles de PCRus en pacientes con SOPQ en comparación con mujeres sanas (9,10), apoyando la hipótesis que el riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares es incrementado por la inflamación crónica. Mientras que otros estudios han reportado concentraciones de PCRus similares entre el grupo de mujeres con SOPQ y los controles sanos (11). Por lo que se desconoce si existe diferencia en las concentraciones de PCRus en pacientes con SOPQ obesas y no obesas con los controles y cuales factores podrían predecir las concentraciones de PCRus en estas mujeres, por lo que el objetivo de la investigación fue determinar las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva entre mujeres obesas y no obesas con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos.

Metodología

Se realizó una investigación observacional, analítica y transversal entre septiembre 2009 y enero 2012, en el que se incluyeron en el estudio mujeres

que asistieron a la consulta de Medicina Interna, Endocrinología y Ginecología del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, con diagnóstico de SOPQ. El Comité de Ética del hospital aprobó el estudio, y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las mujeres.

El diagnóstico de SOPQ se confirmó por los siguientes criterios: evidencia de oligoanovulación (menos de 6 periodos menstruales en el año previo), signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo (concentraciones de testosterona plasmática por encima del límite superior normal), y ovarios normales o aumentados de tamaño (> 10 ml) con la presencia de microquistes subcapsulares (en número de 12 o más) de 2-9 milímetros de diámetro en la evaluación ecográfica abdominal, corresponden con los criterios universalmente aceptados de Rotterdam de 2003 (12).

Se seleccionaron mujeres con SOPQ y obesidad (índice de masa corporal > 30 Kg/m²; grupo A, n = 34) y no obesas (índice de masa corporal < 25 kg/m²; grupo B, n = 13). Las pruebas hormonales y la ecografía abdominal se realizaron durante la fase folicular temprana, entre el tercer y quinto día del ciclo menstrual espontáneo. El grupo control (grupo C, n = 47) consistió en mujeres de edades similares con menstruaciones regulares y ovarios normales por ecografía, que asistieron a la consulta por patologías diferentes a SOPQ y que también fueron divididas del acuerdo al IMC (índice de masa corporal > 30 Kg/m²; n = 27) y no obesas (índice de masa corporal < 25 kg/m²; n = 20). Todos los controles se estudiaron del día 3 al 5 de su ciclo menstrual. Se excluyeron las mujeres con enfermedad tiroidea o suprarrenal, presencia de hiperprolactinemia, mujeres con hipertensión secundaria, infecciones activas insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min por 1,73 m² de superficie corporal, excreción de proteína urinaria mayor de 1 g/día, ángor pectoris, infarto del miocardio o enfermedad cerebrovascular reciente, y a aquellas mujeres que no aceptaron participar en el estudio. Las formas secundarias de hipertensión arterial fueron excluidas sobre la base de estudios clínicos y de laboratorio. Las mujeres que tomaban fármacos antihipertensivos fueron excluidas del estudio, y a las que tomaban fármacos hipolipemiantes se les solicitó que los suspendieran por 4 semanas antes del estudio. Ninguna paciente tomaba fármacos que afectaran las concentraciones de PCRus (por ejemplo, anticonceptivos orales).

La presencia de hipertensión se definió si la presión arterial sistólica era > 140 mmHg y/o la presión arterial diastólica era > 90 mmHg. Las mediciones se realizaron al menos dos veces en dos ocasiones

diferentes. La presión arterial se midió con un esfigmomanómetro de mercurio, después de reposo en posición supina durante 15 minutos, con un manguito del tamaño adecuado. La presión arterial sistólica y diastólica se estableció con el primer y quinto ruido de Korotkoff, respectivamente. Se tomó el promedio de tres mediciones obtenidas en 5 minutos.

La evaluación ecográfica se realizó con un ecógrafo Logiq Pro 3 Marca General Electric usando un transductor abdominal convexo de 3,5 MHz, y un transductor vaginal de 5 MHz. El índice de masa corporal (IMC) se calculó por el peso dividido por la talla al cuadrado (kg/m^2), mientras que la relación cintura cadera (RCC) se calculó por la división de la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera. Se midió la circunferencia de la cintura y la cadera en la región más estrecha del abdomen y en la parte más ancha de la región glútea, respectivamente.

Todas las muestras de sangre venosa se tomaron en ayunas, en la primera semana posterior a la menstruación espontánea o inducida. Todas se manejaron de forma similar y se almacenaron a -8°C por 1 a 3 días. Las concentraciones de FSH, LH, estradiol, androstendiona y testosterona se midieron por radioinmunoanálisis y quimioluminiscencia usando kits comerciales (Immulite 2000, Diagnostic Product Corp, EE.UU.). Los coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron de 4 y 7% para FSH, 6 y 7% para LH, 7 y 9% para estradiol, 6 y 10% para androstendiona y 4 y 7% para testosterona, respectivamente. La globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) se cuantificó por inmunoensayo (Perkin-Elmer Auto-DELFA Immunoassay analyzer); el coeficiente de variación inter-ensayo fue de 3% e intra-ensayo de 4%, respectivamente. La glucosa sérica se cuantificó por el método de la glucosa-oxidasa (Pointe Scientific Inc., EE.UU.). Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron 1,4 y 1,9%. La insulina se determinó por radioinmunoanálisis (Coat-a-Count, Diagnostic Products Corp, EE.UU.). Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron 1,6 y 5,5%, respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas de PCRus ultrasensible se midieron por de inmunoensayo enzimático de quimioluminiscencia (Immulite 2000, Diagnostic Products) con coeficientes de variación intra e inter ensayo de 8,7% y 7%, respectivamente. La sensibilidad de detección fue de 0,05 mg/L.

Los datos se presentan como media +/- desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con la prueba de ANOVA con post prueba de Dunnett entre los grupos de mujeres con SOPQ (grupo A y B), tomando como controles a las mujeres del grupo C.

Los coeficientes de correlación entre las concentraciones de PCRus con los parámetros de laboratorio se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se realizó un análisis de regresión lineal entre los diferentes parámetros de laboratorio y las concentraciones PCRus. Para comparar las concentraciones de PCRus en las mujeres con SOPQ obesas y no obesas con las mujeres del grupo control obesas y no obesas se utilizó la prueba T de Student para muestras no relacionadas. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

En la tabla 1 se observan las características de las mujeres con síndrome de ovario poliquísticos obesas, mujeres con SOPQ y no obesas y los controles. Las mujeres de los tres grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad ($p = \text{ns}$). Las mujeres del grupo A presentaron valores de presión arterial sistólica significativamente más altos que las mujeres del grupo C. Con respecto a la presión arterial diastólica, las mujeres del grupo A y B presentaron valores significativamente más altos comparado con las mujeres del grupo control ($p < 0,05$).

Las mujeres de ambos grupos de estudio (tabla 1) presentaron valores más elevados de LH, FSH, relación LH/FSH, testosterona y androstendiona comparado con las mujeres del grupo control ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de estradiol entre las mujeres del grupo A y B comparado con las mujeres del grupo C ($p = \text{ns}$). Por otro lado, las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales fueron más bajas en ambos grupos de mujeres con diagnóstico de SOPQ comparado con los controles ($p < 0,05$). Con respecto a las concentraciones de insulina, las mujeres de los grupos A y B presentaron concentraciones significativamente más altas que las mujeres del grupo C. Las mujeres con SOPQ obesas presentaron concentraciones de glucosa sérica significativamente más altas que los controles, mientras que las mujeres con SOPQ no obesas no presentaron diferencias significativas.

Al estratificar las mujeres por concentraciones anormales de glucosa sérica en ayunas ($> 100 \text{ mg}/\text{dL}$), se observó que 19 pacientes (40,4%) del grupo A, 3 pacientes (23,1%) del grupo B y 1 pacientes (2,1%) del grupo C presentaban estas características. Las

Tabla 1. Características de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y los controles.

	GRUPO A SOPQ obesas (n = 34)	GRUPO B SOPQ no obesas (n = 13)	GRUPO C Controles (n = 47)
Edad materna (años)	21,7 ± 2,4	22,8 ± 2,6	0,1375
Edad gestacional (semanas)	35,0 ± 0,7	38,3 ± 1,1	< 0,0001
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	27,4 ± 1,5	27,9 ± 1,8	0,3099
Presión arterial sistólica (mmHg)	149,4 ± 11,3	148,1 ± 12,3	0,7071
Sistólica	134,2 +/- 8,5*	131,2 +/- 9,0	127,9 +/- 9,4
Diastólica	86,3 +/- 4,9	85,1 +/- 4,8*	79,7 +/- 5,7
Hormona luteinizante, mUI/ml	9,2 +/- 3,1*	10,5 +/- 3,2*	3,0 +/- 0,7
Hormona foliculoestimulante, mUI/ml	5,3 +/- 0,9*	5,5 +/- 0,8*	3,8 +/- 1,1
Relación LH/FSH	1,73 +/- 0,65*	1,94 +/- 0,57*	0,84 +/- 0,29
Estradiol, pg/ml	50,4 +/- 5,6	50,6 +/- 6,1	52,4 +/- 5,1
Testosterona, ng/ml	5,2 +/- 1,1*	4,4 +/- 1,2*	3,0 +/- 0,8
Androstendiona, ng/ml	2,5 +/- 0,4	2,5 +/- 0,3	1,9 +/- 0,5
Globulina fijadora de hormonas sexuales, ng/ml	1,6 +/- 0,3*	1,7 +/- 0,3	3,3 +/- 0,4
Insulina, mU/L	27,1 +/- 4,9*	11,4 +/- 2,7*	6,2 +/- 1,5
Glucosa sérica, mg/dl	115,7 +/- 14,1*	102,8 +/- 13,1	94,4 +/- 11,1
Proteína C reactiva ultrasensible, mg/L	4,3 +/- 0,6*	3,9 +/- 0,5	3,8 +/- 0,6

* p < 0,05 comparado con el grupo control.

diferencias entre los grupos A y B fueron consideradas estadísticamente significativas (p < 0,05).

Se observó que las mujeres con SOPQ obesas (4,3 +/- 0,6 mg/L) presentaron concentraciones mas altas de PCRus comparado con las mujeres con SOPQ no obesas (3,9 +/- 0,5 mg/L; p < 0,05) y con los controles sanos (3,8 +/- 0,6; p < 0,05). En las mujeres con SOPQ, no se observaron correlaciones significativas entre las concentraciones de PCRus y los valores promedio de presión arterial sistólica (r=-0,024; p = ns) y diastólica (r = -0,030; p = ns). Por el contrario, si se observó una correlación débil positiva y

significativa con el índice de masa corporal (r = 0,314; p < 0,05). Al analizar el grupo de mujeres con SOPQ obesas y no obesas, no se observó que las concentraciones de PCRus se correlacionaran con ningún parámetro de laboratorio (p= ns).

De acuerdo con el valor del IMC (tabla 2), las mujeres con SOPQ (34 obesas y 13 no obesas) fueron comparadas con los controles (27 obesas y 20 no obesas). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PCRus entre las mujeres obesas con SOPQ y las mujeres controles

Tabla 2. Concentraciones de proteína C reactiva en mujeres con SOPQ y controles obesas y no obesas.

	Mujeres con SOPQ (n = 47)		Controles (n = 47)	
	Obesas (n = 34)	No obesas (n = 17)	Obesas (n = 27)	No obesas (n = 20)
Proteína C reactiva ultrasensible, mg/L	4,3 +/- 0,6*	3,9 +/- 0,5	3,9 +/- 0,7	3,6 +/- 0,4

* p < 0,05 comparado con el grupo control.

obesas (4,3 +/- 0,6 mg/L comparado con 3,9 +/- 0,7 mg/L; $p < 0,05$). Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres no obesas con SOPQ y las mujeres controles no obesas (3,9 +/- 0,5 mg/L comparado con 3,6 +/- 0,4 mg/L; $p = ns$).

Discusión

Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres obesas con SOPQ presentan concentraciones más elevadas de PCRus que las mujeres no obesas con SOPQ y que las mujeres controles.

Las mujeres con SOPQ tienen varios factores de riesgo cardiovascular como obesidad, modificaciones en el perfil lipídico, alteración de la tolerancia glucosada e hipertensión (13). Diversos estudios han demostrado un incremento en la morbimortalidad cardiovascular, incluso en mujeres jóvenes y no obesas con SOPQ (2). Existe una creciente evidencia que sugiere el papel importante de la inflamación en las enfermedades cardiovasculares (14). La aterosclerosis es resultado de un proceso inflamatorio crónico, en el cual los marcadores de inflamación como la PCRus son útiles en la evaluación del riesgo cardiovascular (15). También se ha sugerido que puede promover directamente la disfunción endotelial al incrementar la síntesis de moléculas de adhesión solubles, aumentar la secreción de la proteína de quimioatracción de monocitos y facilitar la captación de lipoproteínas de baja densidad por los macrófagos (16).

Diferentes estudios con marcadores de inflamación, entre ellos PCRus, han demostrado un incremento en las concentraciones en las mujeres con SOPQ comparado con los controles y las concentraciones de PCRus se asociaron tanto con el SOPQ como con la obesidad (9,10,17). Sin embargo, debido a que las mujeres con SOPQ comúnmente son obesas, muchos de estos estudios se han enfocado en las mujeres obesas con SOPQ. La diferenciación de los efectos de la obesidad y del SOPQ sobre los factores de riesgo cardiovascular continúan siendo problemáticos. Los resultados de la presente investigación demuestran que las concentraciones de PCRus están relacionadas con la obesidad y no con la presencia de síndrome. Más aún, se observó una correlación positiva con el índice de masa corporal, comparable a investigaciones previas (9). De igual forma se observó que las mujeres obesas con SOPQ

presentaban valores significativamente más altos que las controles obesas.

Tomakoshi y cols. (18) han sugerido que el síndrome metabólico y la obesidad puede estar relacionado con algún grado de inflamación crónica sub-clínica. El SOPQ, como una de las enfermedades que está asociada al síndrome metabólico, también puede producir cambios en las concentraciones de PCRus y otros marcadores de inflamación. Por lo que el SOPQ, y la obesidad, pueden estimular en conjunto o por separado la respuesta inmune, aumentando la concentración de los marcadores inflamatorios y contribuir a los cambios observados en las mujeres con estas dos condiciones.

La resistencia a la insulina es sin duda uno de los componentes claves del SOPQ (19). En la presente investigación se demostró que las mujeres con SOPQ presentan concentraciones plasmáticas de insulina y glucosa mayores que las mujeres del grupo control, tal como ha sido encontrado por otros autores (20). Varios estudios han detectado una correlación entre las concentraciones de insulina y las de PCRus (21,22). Sin embargo, en la esta investigación las concentraciones de PCRus no se correlacionaron con las concentraciones de insulina ni con las concentraciones glicemia en ayunas. Los autores que han encontrado elevación en las concentraciones de PCRus en las mujeres con SOPQ han propuesto que la disminución de la sensibilidad a la insulina se opone a los efectos de la insulina sobre la síntesis hepática de las proteínas de fase aguda (23). Otro posible mecanismo es que las citocinas (interleucina 1, interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa) pueden ejercer efectos estimulantes sobre la síntesis hepática de las proteínas de fase aguda (24).

La controversia en relación al impacto del SOPQ sobre la inflamación de bajo grado, a parte de la cantidad de grasa total, puede tener varias explicaciones: expresión diferente de marcadores inflamatorios en los diferentes tejidos (grasa visceral comparado con tejido subcutáneo), variabilidad en las concentraciones séricas de algunos marcadores, actividad predominante de algunos de los marcadores inflamatorios e influencia de las hormonas sexuales o el proceso inflamatorio de la menstruación sobre las concentraciones séricas de algunos marcadores de inflamación (25-28). Se ha demostrado que las concentraciones séricas de PCRus cambian durante el ciclo menstrual y son más altos en la fase folicular temprana comparada con todas las otras fases del ciclo menstrual. Esto puede explicar los hallazgos de algunas investigaciones que al comparar las concentraciones séricas de PCRus en pacientes con

SOPQ con los controles en muestras tomadas en la fase folicular temprana no mostraron diferencias, pero estas concentraciones fueron más altas cuando se comparó con las concentraciones promedios de PCRus durante el ciclo menstrual (26,29).

La hiperandrogenemia en el SOPQ puede alterar la distribución de grasa corporal produciendo una obesidad central, la cual puede afectar la sensibilidad a la insulina en las mujeres. En la presente investigación no se observó ninguna asociación entre la PCRus y las concentraciones de testosterona, androstendiona y estradiol. Parece poco probable que la hiperandrogenemia pueda estar relacionada con la inflamación crónica en las mujeres con SOPQ. Estos

resultados son consistentes con hallazgos previos que demuestran que no existe correlación entre las concentraciones de androgenos y PCRus (17,29). Se necesitan más estudios para identificar los mecanismos potenciales subyacentes en la relación entre la PCRus y las concentraciones de testosterona en las mujeres con SOPQ.

En conclusión, estas observaciones aportan evidencia de la elevación de las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva ultrasensible en las mujeres con SOPQ obesas comparado con las no obesas y las mujeres controles sanas.

Referencias

- Mason H, Colao A, Blume-Peytavi U, Rice S, Qureshi A, Pellatt L, Orio F, Atkin SL. Polycystic ovary syndrome (PCOS) trilogy: a translational and clinical review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69: 831-44. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Glueck CJ, Morrison JA, Goldenberg N, Wang P. Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population. *Metabolism*. 2009;58:714-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Sánchez L, Azziz R. Síndrome de ovario poliquístico, evaluación diagnóstica, tratamiento y pronóstico. *Rev Ginecol Obstet Venez*. 2000; 60:47-57. [\[Google Scholar\]](#)
- Pardo Palma R. Síndrome de ovarios poliquísticos: una disfunción metabólica de alto riesgo cardiovascular. *Rev Ginecol Obstet Venez*. 1999; 59:117-36. [\[Google Scholar\]](#)
- Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med*. 2008; 264:295-314. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Vural P, Akgul C, Canbaz M. Effects of hormone replacement therapy on plasma pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and some bone turnover markers in postmenopausal women. *Pharmacol Res*. 2006; 54:298-302. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Bhakdi S, Torzewski M, Paprotka K, Schmitt S, Barsoom H, Suriyaphol P, Han SR, Lackner KJ, Hrusmann M. Possible protective role for C-reactive protein in atherogenesis: complement activation by modified lipoproteins halts before detrimental terminal sequence. *Circulation*. 2004; 109:1870-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Khreiss T, József L, Potempa LA, Filep JG. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation*. 2004; 109:2016-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers*. 2009; 26:163-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, Lekakis J, Panidis D. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:691-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Moran LJ, Hutchison SK, Meyer C, Zoungas S, Teede HJ. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2009; 116:761-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Hassa H, Tanir HM, Yildiz Z. Comparison of clinical and laboratory characteristics of cases with polycystic ovarian syndrome based on Rotterdam's criteria and women whose only clinical signs are oligo/anovulation or hirsutism. *Arch Gynecol Obstet*. 2006; 274:227-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Glueck CJ, Morrison JA, Wang P. Insulin resistance, obesity, hypofibrinolysis, hyperandrogenism, and coronary heart disease risk factors in 25 pre-perimenarchal girls age < or =14 years, 13 with precocious puberty, 23 with a first-degree relative with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008; 21:973-84. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Mak W, Dokras A. Polycystic ovarian syndrome and the risk of cardiovascular disease and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:613-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med*. 2006; 145:21-9. [\[PubMed\]](#)
- Dragomir E, Tircol M, Manduteanu I, Voinea M, Simionescu M. Aspirin and PPAR-alpha activators inhibit monocyte chemoattractant protein-1 expression induced by high glucose concentration in human endothelial cells. *Vascul Pharmacol*. 2006; 44:440-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Guzelmeric K, Alkan N, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2007; 23:505-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, Murata C, Otsuka R, Zhu S, Toyoshima H. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:443-449. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Wu XK, Zhou SY, Liu JX, Pöllänen P, Sallinen K, Mäkinen M, Erkkola R. Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003; 80:954-65. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Svendsen PF, Nilas L, Nørgaard K, Jensen JE, Madsbad S. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008; 23:2113-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Hanley AJ, Festa A, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Savage PJ, Tracy RP, Saad MF, Haffner SM. Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. *Diabetes*. 2004; 53:1773-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF-alpha, and interleukin 6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004; 64:99-106. [\[PubMed\]](#)
- Fulop AK. Genetics and genomics of hepatic acute phase reactants: a mini-review. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2007; 6:109-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Brinkworth GD, Noakes M, Moran LJ, Norman R, Clifton PM. Flow-mediated dilatation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2006; 113:1308-14. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Somm E, Cettour-Rose P, Asensio C, Charollais A, Klein M, Theander-Carrillo C, Juge-Aubry CE, Dayer JM, Nicklin MJ, Meda P, Rohner-Jeanrenaud F, Meier CA. Interleukin-1 receptor antagonist is upregulated during diet-induced obesity and regulates insulin sensitivity in rodents. *Diabetologia*. 2006; 49:387-93. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schlösser HW, Brabant G, Schöfl C. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150:525-32. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev*. 2006;27:17-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

28. Hemelaar M, van der Mooren MJ, Rad M, Klufft C, Kenemans P. Effects of non-oral postmenopausal hormone therapy on markers of cardiovascular risk: a systematic review. *Fertil Steril.* 2008; 90:642-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

29. Benson S, Janssen OE, Hahn S, Tan S, Dietz T, Mann K, Pleger K, Schedlowski M, Arck PC, Elsenbruch S. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Brain Behav Immun.* 2008; 22:177-84. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar éste artículo: Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J, Reyna-Villasmil N, Bravo-Henriquez A. Concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos. *Avan Biomed* 2013; 2: 3-9

Patrón de inmunoblotting y niveles de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en suero y humor acuoso de pacientes con lesiones de toxoplasmosis ocular (Aqueous humor and serum immunoblotting profiles and anti-toxoplasma gondii antibodies in patients with toxoplasmosis-induced retinal lesions)

Morella Bouchard¹✉, Daisy León de Bracho², Nacarid Alfonso¹, Joselyn Rojas¹, María Isabel Gómez³, María Gladys Bottaro³

¹ Instituto de Inmunología Clínica. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

² Escuela de Bioanálisis. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

³ Servicio de Oftalmología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Venezuela

[ARTICULO ORIGINAL]

Recibido: 15 de Mayo de 2012. Aceptado: 02 de Octubre de 2012.

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar en muestras de suero y humor acuoso los niveles de anticuerpos anti-toxoplasma a través del Coeficiente de Goldmann y Witmer (CGW) y el patrón de reconocimiento antigénico a través del inmunoblotting (IB), en pacientes con serología positiva con y sin lesiones de toxoplasmosis ocular. Se recogieron simultáneamente muestras de suero y humor acuoso de 26 pacientes: un grupo de casos que poseían lesiones retinales de toxoplasmosis ocular en fase activa e inactiva (n=17) y un grupo control que requería cirugía ocular por presencia de cataratas (n=9). La determinación de IgM e IgG específicas se realizó por ELISA de inmunocaptura e indirecto, respectivamente. Se utilizó la inmunodifusión radial para la cuantificación de la IgG total. El CGW resultó >2, indicativo de producción local de anticuerpos específicos en 12/17 de los casos, mientras que en los controles no se observó, esto evidenció una sensibilidad del 71% y una especificidad de 100%. En IB, la aparición de bandas diferentes en humor acuoso, indicativo de producción local de anticuerpos específicos se observaron en 11/17 de los casos y 1/9 de los controles, reflejando una sensibilidad de 65% y una especificidad de 89%. Al considerar las dos pruebas la sensibilidad se incrementó a un 73%, pero la especificidad disminuyó a 89%. En conclusión el IB es útil como prueba confirmatoria para diagnóstico de toxoplasmosis ocular, pero sólo como un complemento del coeficiente de GW especialmente en pacientes con lesiones atípicas donde el diagnóstico clínico es difícil.

Palabras clave

Toxoplasmosis ocular, coeficiente de Goldmann y Witmer, humor acuoso, anticuerpos, inmunoblotting

Abstract

The purpose of this study was to analyze the anti-*Toxoplasma gondii* antibodies levels in serum and aqueous humor samples in patients with ocular toxoplasmosis by using Goldman and Witmer Coefficient (GWC) and the parasite antigen recognition pattern by immunoblotting (IB) in positive serology patients with or without ocular toxoplasmosis lesions. Serum and aqueous humor samples were simultaneously collected from 26 patients: a group of patients with ocular toxoplasmosis retinal lesions in active and inactive phase (n=17) and a control group that required ocular surgery because of cataract (n=9). IgM and IgG level tests were determined by immunocapture and indirect ELISA respectively, Radial immunodiffusion and immunoblotting. Radial immunodiffusion was used for quantification of total IgG, CGW > 2 indicated the local specific antibodies production in 12/17 patients, whereas in the control group none was observed. The GWC showed 71% sensitivity and 100% specificity. By IB test, the detection of two bands in aqueous humor indicated a local specific antibodies production which were observed in 11/17 patients and 1/9 controls showing 65% sensibility and 89% specificity. By considering both tests the sensibility increased to 73% and the specificity decreased to 89%. In conclusion, the IB technique can be used as a complementary test to GWC, especially in patients with atypical lesions that lead to unclear clinical diagnosis

Keywords

Ocular toxoplasmosis, Goldmann and Witmer Coefficient, aqueous humor, antibodies, immunoblotting.

Introducción

La toxoplasmosis ocular es una de las principales manifestaciones clínicas de la infección humana por el parásito *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). Es la causa más común de uveítis posterior, representando entre el 30 y el 50% de los casos (1). Es una enfermedad progresiva y recurrente caracterizada por una inflamación difusa en retina y coroides comúnmente diagnosticada como retinocoroiditis necrotizante. Sus efectos pueden variar desde leves hasta producir un deterioro severo de la agudeza visual si el parásito se aloja en el área macular (2). Al realizar el examen oftalmoscópico, las lesiones inicialmente se pueden observar como una mancha algodonosa sobreelevada de color blanco amarillento de límites imprecisos que deja lugar a cicatrices blancas. Luego de la cicatrización las lesiones palidecen, se atrofian y presentan un pigmento negro. Estas lesiones pueden ser solitarias, múltiples o satélites a una cicatriz retiniana pigmentada y ser consecuencia de una infección congénita o adquirida después del nacimiento (3-5).

El diagnóstico de la toxoplasmosis ocular se realiza clínicamente mediante la observación directa de las lesiones retinianas típicas y por la determinación de anticuerpos anti-*T.gondii* en el suero para demostrar el contacto con el parásito. La alta prevalencia de serología positiva en la población y la dificultad para determinar el momento de la colonización en el tejido ocular representa un obstáculo para establecer una correlación entre los resultados del laboratorio, las lesiones oculares y el tiempo de evolución de la infección. La serología negativa descarta que la inflamación intraocular sea causada por el parásito (6). En Venezuela, diversas publicaciones han demostrado la amplia difusión de esta infección reportando prevalencias que oscilan desde un 14% a un 88% (7- 13).

En los últimos años el análisis de fluidos intraoculares por técnicas de inmunoensayo (ELISA) o inmunotransferencia (immunoblotting), se ha utilizado como un importante marcador para el diagnóstico de toxoplasmosis ocular. Con este objetivo algunos autores determinan el Coeficiente de Goldmann y Witmer (GW), el cual compara la proporción de anticuerpos en el humor acuoso frente a los niveles séricos, para reflejar la producción local de los mismos.

En este estudio se comparó en muestras de suero y humor acuoso, los niveles de anticuerpos anti-toxoplasma a través del coeficiente de GW y el patrón de reconocimiento antigénico, a través del

immunoblotting (IB), en pacientes con serología positiva con y sin lesiones de toxoplasmosis ocular.

Materiales y Métodos

Población

Para realizar esta investigación de tipo descriptiva, correlacional y de corte transversal se estudiaron 26 pacientes que acudieron a la consulta del Servicio de Oftalmología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) entre enero de 2010 a julio de 2011, los cuales fueron divididos en dos grupos. Grupo casos: conformado por 17 pacientes con lesiones retinales típicas de toxoplasmosis ocular en fase activa e inactiva. Los pacientes en fase activa cursaban con síntomas como miodesopsias, visión borrosa o disminuida, escotoma central o paracentral en los casos de compromiso macular y el signo característico de la retinocoroiditis activa por toxoplasmosis que es un área blanco amarillenta en el sitio de la retinitis necrosante, con inflamación vítrea de moderada a intensa, lo que le confiere el aspecto típico de "faro en la niebla". Las lesiones inactivas se identificaron como cicatrices atróficas con un anillo de hiperpigmentación circundante. Grupo control: conformado por 9 pacientes con serología positiva para toxoplasmosis que requerían cirugía ocular por presentar alguna patología ocular no inflamatoria como cataratas.

Recolección de muestras

A cada uno de los pacientes se le recolectó, simultáneamente, muestras de suero y humor acuoso previo Consentimiento Informado, cumpliendo con las normas éticas del Consejo de Desarrollo Científico Humanístico, Tecnológico y de las Artes de la Universidad de Los Andes (CDCHTA ULA). Las muestras de suero fueron obtenidas mediante venopunción periférica, extrayéndose 3 ml de sangre completa en tubo sin anticoagulante, posteriormente centrifugadas a 3000 rpm por 15 minutos y conservadas a -20°C hasta su procesamiento. La extracción del humor acuoso se realizó en quirófano por paracentesis de la cámara anterior, tomándose entre 50 y 200 µl de fluido ocular, que se conservó a -20°C hasta su procesamiento.

Determinación de IgM e IgG anti-*T. gondii* en suero y humor acuoso

La IgM específica se determinó en las muestras de suero por ELISA de inmunocaptura (DiaSorin ®) según instrucciones del fabricante. Para la IgG específica se utilizó un ELISA indirecto, previamente estandarizado en el laboratorio del

Instituto de Inmunología Clínica de la Universidad de Los Andes (IDIC-ULA). Para la realización del ensayo se sensibilizaron placas de fondo plano (Costar®) con el antígeno de *T. gondii* diluido en buffer carbonato-bicarbonato pH 9,6 a una concentración de 1,5 µg/pozo. Se realizaron diluciones seriadas de los sueros y controles en leche descremada 2% PBS-T partiendo de 1: 64 hasta 1: 4096, el humor acuoso se diluyó en 1:10, se colocó 100 µL en cada pozo y se incubaron las placas a 37°C por una hora. Luego de 5 lavados con PBS-T, se agregaron 100 µl del conjugado anti IgG humana-peroxidasa (Sigma®) a dilución 1:1000, procediéndose a incubar por 1 hora a 37 °C. Después de 5 lavados se agregaron 100 µl de sustrato TMB (Tetramethyl benzidine) incubándose a temperatura ambiente y en oscuridad durante 30 minutos, para luego detener la reacción con 50 µl de ácido sulfúrico (H₂ SO₄) 1N. La cantidad de color producto de la reacción enzimática se determinó mediante la medición de la densidad óptica (DO) a 450/620 nm en un espectrofotómetro. Se consideró como valor de corte aquel obtenido del promedio de la DO de los controles negativos más tres desviaciones estándar. Los sueros con valores de corte mayores o iguales que las DO correspondientes a la dilución 1:64 fueron considerados positivos.

Cuantificación de IgG total en suero y humor acuoso

El análisis de la IgG total se realizó en placas de inmunodifusión radial marca LTA srl (Milano, Italia) según instrucciones del fabricante.

La producción local de anticuerpos específicos se estableció de acuerdo al coeficiente de Goldmann y Witmer (GW) mediante la fórmula:

$$\frac{\text{IgG antiToxoplasma en humor acuoso/IgG total en humor acuoso}}{\text{IgG antiToxoplasma en suero/IgG total en suero}}$$

Un valor > 2 fue considerado positivo (14).

Técnica de Immunoblotting (IB).

Con la finalidad de discriminar cualitativamente los marcadores antigénicos responsables de la respuesta de anticuerpos en suero y humor acuoso, se procedió a separar taquizoitos de *T. gondii* cepa A-6014, provenientes de ratones infectados pertenecientes al bioterio del IDIC-ULA, en gel de poliacrilamida al 10% y SDS en cámara BioRad a 100 mV junto con un estándar de peso molecular Gibco. Se transfirieron las proteínas a una membrana de nitrocelulosa poro 0,2 µm, con el equipo de electrotransferencia Hoefer por 2 horas a 4°C en

cuarto frío. El bloqueo de la membrana se realizó con TBS 1X y BSA (Bovine Serum Albumin) por 2 horas a temperatura ambiente, luego se cortaron tiras de nitrocelulosa de 4 mm de ancho que fueron incubadas con las muestras seleccionadas a una dilución de 1:20 en el caso del suero y 1:10 en el del humor acuoso, toda la noche a 4 °C. Se lavaron 3 veces con TBS 1X BSA por 5 min cada uno. A continuación se incubaron todas las tiras con el Ac de conejo anti-IgG humana conjugado con peroxidasa a una dilución de 1:500 en TBS 1X BSA por 2 horas a temperatura ambiente y en agitación constante. Se realizaron 4 lavados con TBS 1X BSA por 5 min cada uno y 1 con TBS 1X. Finalmente se revelaron las tiras sumergiéndolas en una solución reveladora con HRP (Horseradish Peroxidase) hasta que las bandas se hicieron visibles, deteniendo la reacción al lavarlas con TBS por 10 min. Para el análisis de las bandas se utilizó el programa IMAGE J del National Institutes of Health -USA (15) con el plugin MolWt macro para Peso Molecular (16).

Se consideró indicativo de producción local de anticuerpos específicos cuando en el humor acuoso se observó una banda de especificidad diferente en relación con las bandas en el suero del mismo paciente la cual se identificó como Diferente (17).

Análisis estadístico

Para definir diferencias entre los grupos estudiados, se utilizó la prueba de x² y el coeficiente de contingencia. Se estableció un índice de confianza del 95%, considerándose toda probabilidad menor del 0,05 (p<0,05) como significativa.

Resultados

El grupo casos estuvo conformado por 10 (58,8%) pacientes femeninas y 7 (41,1%) masculinos, con edades comprendidas entre 11 y 62 años (\bar{X} 28,9; desviación estándar 14,3). El tiempo de evolución de la infección en los pacientes estudiados osciló entre 1 a 372 meses (\bar{X} 64,5; desviación estándar 106,3), descrito como el período transcurrido desde la primera consulta hasta el momento de la toma de muestra. Se observaron lesiones activas al fondo de ojo en 7/17 (41,1%), no se pudo discriminar si eran agudas o crónicas reactivadas. Se obtuvieron títulos de IgG específica de 1:256 en 3/17 (17,6%), 1:1024 en 3/17 (17,6%) y 1:4096 en 11/17 (64,7%). Se reportó como positiva para IgM sólo 1/17 muestras. Las características clínicas y los resultados de las muestras de suero, IB y coeficiente GW de los 17 pacientes con lesiones de toxoplasmosis ocular se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio del grupo casos: pacientes con lesiones de toxoplasmosis ocular.

Pacientes	Edad	Sexo	TE meses	LA	Anticuerpos Anti Toxoplasma en suero		Relación entre anticuerpos antitoxoplasma en suero y humor acuoso	
					IgG Títulos	IgM	Bandas IB	Coefficiente GW >2
1	11	F	84	No	1:1024	Neg	SB	No
2	38	F	38	No	1:256	Neg	Diferente	Si
3	35	F	372	No	1:256	Neg	SB	Si
4	25	F	300	No	1:4096	Neg	SB	No
5	53	F	36	No	1:1024	Neg	Diferente	Si
6	24	M	10	Si	1:256	Neg	Diferente	Si
7	17	F	48	Si	1:4096	Neg	Diferente	Si
8	30	F	12	No	1:4096	Neg	SB	No
9	62	F	1	No	1:4096	Neg	Diferente	Si
10	19	M	1	Si	1:4096	Neg	SB	No
11	17	M	1	Si	1:4096	Neg	Diferente	Si
12	26	M	2	Si	1:4096	Neg	Diferente	Si
13	17	M	12	No	1:1024	Neg	Iguales	No
14	34	F	48	No	1:4096	Pos	Diferente	Si
15	18	F	36	Si	1:4096	Neg	Diferente	Si
16	18	M	84	No	1:4096	Neg	Diferente	Si
17	48	M	12	Si	1:4096	Neg	Diferente	Si

M masculino; F femenino; TE tiempo de evolución; LA lesión activa; Neg negativo; Pos positivo; IB Immunoblotting; SB Sin Banda

En el grupo control se incluyeron 7 (77,7%) pacientes femeninas y 2 (22,2%) masculinos, con edades comprendidas entre 62 y 75 años (\bar{X} 69,8; desviación estándar 5,3). Se registraron títulos de IgG específica de 1:256 2/9 (22,2%), 1:1024 3/9 (33,3%) y 1:4096 4/9 (44,4%), ninguno de los pacientes de este grupo presentó IgM positiva (datos no mostrados).

El coeficiente de GW resultó >2, indicativo de producción local de anticuerpos específicos, en 12/17 de pacientes con Toxoplasmosis ocular, en tanto que ninguna de las muestras del grupo control presentó este valor. La sensibilidad y especificidad del coeficiente fue de 71% y 100%, respectivamente. En el IB los anticuerpos fueron específicos para antígenos de diferentes pesos moleculares, sin embargo se visualizaron con mayor frecuencia entre los 30-40, 60-70 y 80-100 kDa, en concordancia con la especificidad antigénica del parásito¹⁷. La presencia de bandas diferentes en humor acuoso, indicativo de producción local de anticuerpos, se observaron en 11/17 de los casos y 1/9 de los controles, reflejando una sensibilidad de 65% y una especificidad de 89% (figura 1). Al considerar las dos pruebas la sensibilidad se

incrementó a un 73%, pero la especificidad disminuyó a 89%. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el coeficiente o los resultados del IB y las variables tiempo de evolución y presencia de lesiones activas.

Discusión

La determinación de anticuerpos anti *T. gondii* sólo en el suero tiene una contribución limitada en el diagnóstico de toxoplasmosis ocular y cada día se considera con mayor interés al humor acuoso como muestra adicional para el diagnóstico de esta patología, particularmente en los casos en que las lesiones son similares a las que se producen en otras infecciones o presentan características atípicas (18). Recientemente se ha utilizado la PCR para detectar el ADN del parásito en humor acuoso, sin embargo sus resultados pueden estar limitados por la escasa cantidad de muestra que es posible obtener en algunas ocasiones o la baja carga parasitaria en la misma. La determinación de los anticuerpos

específicos en fluidos oculares continúa siendo un método más accesible y sensible (19).

En este estudio se determinó la presencia de

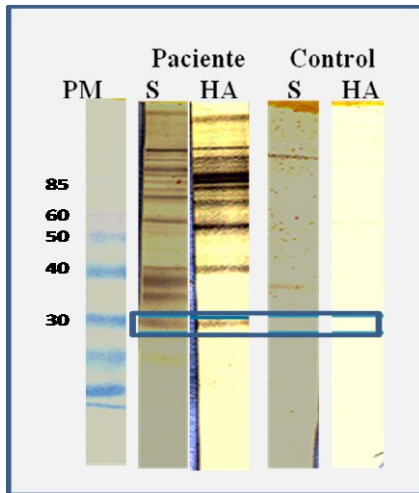


Figura 1. Ejemplo de patrón de inmunoblotting en S y HA. Las bandas que aparecen en HA pero no en suero son indicativas de producción local de anticuerpos. La banda en 30 kDa es característica de infección por toxoplasma. S suero ; HA Humor acuoso ; PM peso molecular

anticuerpos específicos y patrón de IB en suero y humor acuoso de pacientes con serología positiva, con y sin lesiones de toxoplasmosis ocular. El promedio de edad de los casos fue de 28,9 años (DE 14,3), mientras que en el grupo control fue de 69,8 años (DE 5.67), diferencia que fue estadísticamente significativa ($p > 0,005$). Las edades de los pacientes del grupo control fueron mayores debido a que se trataba de pacientes sometidos a cirugía de catarata. Pero a pesar de esto, esta variable no afectó el análisis de la producción de anticuerpos específicos locales ya que el grupo de casos presentaba lesiones de toxoplasmosis ocular frente a un grupo que no las tenía (control).

En el grupo de casos sólo 1 paciente resultó positivo para la IgM anti-toxoplasma. La presencia de IgM se asocia con infección aguda, sin embargo este resultado se encontró en un paciente con lesiones retinianas atróficas, de tipo crónico. Esto hace pensar que probablemente se trataba de una IgM persistente y está bien descrito la permanencia de esta inmunoglobulina hasta un año después de la infección, tratándose de resultados falsos positivos (20).

La obtención del humor acuoso, cuando es realizada por un oftalmólogo con experiencia, resulta relativamente rápida, sencilla, con poco riesgo para el paciente. En este trabajo, se analizaron muestras pareadas de suero y humor acuoso para la presencia

de anticuerpos específicos. El Coeficiente de GW reveló la producción local de IgG específica en 12/17 de los casos, con una sensibilidad del 71%, la cual se puede considerar elevada en comparación a lo reportado en otros estudios, con rangos que van desde 39 a 93% (18). Se ha descrito un incremento de la sensibilidad con el tiempo, siendo de gran importancia el lapso transcurrido entre el inicio de los síntomas y la paracentesis, ya que a mayor tiempo mayor producción de anticuerpos. De esta manera la diferencia en los reportes de sensibilidad encontradas en estos estudios puede ser explicada por el tiempo de evolución o por otra parte por la presencia de una uveítis típica o atípica (18). En un estudio anterior, para esta prueba, reportamos una sensibilidad de 78% y una especificidad de 100% (21)

La especificidad para el coeficiente de GW fue del 100%, lo cual se puede relacionar en este caso con la selección de pacientes con lesiones oculares típicas, ya fueran activas o crónicas, mientras que los controles no poseían ninguna patología inflamatoria ocular, asumiendo que la barrera hemato-ocular estaba indemne con mínima posibilidad de transudación pasiva de anticuerpos por lo que no se observó ningún falso positivo (22).

En el caso del IB encontramos una disminución de la sensibilidad y la especificidad en relación al coeficiente de GW, probablemente debido a que por la cronicidad de las lesiones los niveles de producción local de anticuerpos eran bajos y que por tratarse de una prueba cualitativa la intensidad de las bandas en ocasiones no permitió visualizar un resultado positivo. Recientemente el IB se está utilizando como herramienta para el diagnóstico de toxoplasmosis aguda (23) y congénita (24-25), debido a su alta capacidad discriminadora de especificidad antigénica, lo que permite diferenciar anticuerpos de la madre de anticuerpos producidos por el neonato.

Ni el coeficiente GW ni el IB fueron útiles para discriminar en las lesiones activas cual era aguda o crónica reagudizada.

Usando como herramienta ambos métodos diagnósticos se aumentó la sensibilidad a un 73%, resultados muy similares a los obtenidos por Garweg et al (17) en su estudio. Sin embargo la especificidad disminuyó al adicionar la inmunotransferencia como prueba complementaria

En 2011, Garweg y Groot-Mijnes et al (26) presentan un algoritmo para el diagnóstico de toxoplasmosis ocular con lesiones típicas y atípicas. Ellos recomiendan el uso del coeficiente de GW como prueba confirmatoria, pero si la producción local no es detectada por esta prueba entonces sugieren utilizar el

IB y la PCR, de esta manera la confirmación se puede alcanzar en el 85% de los casos

En conclusión, el IB es útil como prueba confirmatoria para diagnóstico de toxoplasmosis ocular, pero se debe utilizar sólo como un complemento del coeficiente de GW, debido a su mayor costo y dificultad técnica.

Agradecimientos

Este trabajo fue posible gracias al financiamiento procedente del CDCHTA por el proyecto - M-862-06-07-B

Referencias

- Dodds EM. Ocular oxoplasmosis. Arch Soc Esp Oftalmol. 2003; 78: 531-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Hernández M. Toxoplasmosis ocular: un breve repaso. Rev Oftalmol Venez. 2003; 59: 38-43. [\[Google Scholar\]](#)
- Nussenblatt RB, Belfort R Jr. Ocular toxoplasmosis: an old disease revisited JAMA 1994; 271: 304-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. Clin Infect Dis. 1996; 23: 277-82 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Labalette P, Delhaes L, Margaron F, Fortier B, Rouland JF. Ocular toxoplasmosis after the fifth decade. Am J Ophthalmol. 2002; 133: 506-15 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Commodaro AG, Belfort RN, Rizzo LV, Muccioli C, Silveira C, Burnier Jr MN, Belfort Jr R. Ocular toxoplasmosis: an update and review of the literature. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009; 104: 345-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- De la Rosa M, Bolivar J, Perez HA. *Toxoplasma gondii* infection in Amerindians of Venezuelan Amazon. Medicina (B Aires). 1999; 59:759-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Urdaneta H, Ramírez A, Muñoz J. Toxoplasmosis: Evaluación seroepidemiológica realizada en Trujillo, Venezuela. Bol Dir Malarial Saneam Ambient 1990; 30: 39- 47. [\[Google Scholar\]](#)
- Diaz-Suarez O, Parra AM, Araujo-Fernandez M. Seroepidemiology of toxoplasmosis in a marginal community of the Municipality of Maracaibo, Zulia State, Venezuela. Invest Clin. 2001; 42: 107-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Triolo-Mieses M and Traviezo-Valles L. Sero prevalencia de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii* en gestantes del municipio Palavecino, estado Lara, Venezuela. Kasmera. 2006; 34: 07-13 [\[Google Scholar\]](#)
- Martínez Méndez D, Martínez Leal E, Oberto L y Navas P. Sero prevalencia de la toxoplasmosis en mujeres que asistieron al Hospital "Dr. Rafael Gallardo". Coro, estado Falcón. Rev. Soc. Ven. Microbiol. 2009; 29:49-51. [\[Google Scholar\]](#)
- Diaz-Suárez O, Estevez J. Seroepidemiology of toxoplasmosis in women of childbearing age from a marginal community of Maracaibo, Venezuela. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2009; 51: 13-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Alarcón de Noya B, Romero J, Sánchez E, Jesús L, Salinas R, Ortiz L Pacheco M, Díaz-Bello Z, Mauriello L, Soto M, Díaz MP, López-Mora JA. Despistaje de toxoplasmosis y enfermedad de Chagas en la Consulta Prenatal del Hospital Universitario de Caracas. Rev Obstet Ginecol Venez. 2010; 70:75-81. [\[Google Scholar\]](#)
- Goldmann H, Witmer R. Antikörper im Kammerwasser. Ophthalmologica. 1954; 127:323-30.
- Rasband W, Image J. U. S. National Institutes of Health. Bethesda, Maryland, USA, <http://imagej.nih.gov/ij/> 1997-2011.
- Instruction Manual Semi Dry Blotter PEGASUS. Disponible en: <http://www.phase-hl.com/imagej.htm>
- Garweg JG, Garweg SD, Flueckiger F, Jacquier P, Boehnke M. Aqueous humor and serum immunoblotting for immunoglobulin types G, A, M, and E in cases of human ocular toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 2004; 42: 4593-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Talabani H, Asseraf M, Year H, Delair E, Ancelle T, Thulliez P, Brézin AP, Dupouy-Camet J. Contributions of Immunoblotting, Real-Time PCR, and the Goldmann-Witmer Coefficient to Diagnosis of Atypical Toxoplasmic Retinochoroiditis. J Clin Microbiol. 2009; 47: 2131-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Fekkar A, Bodaghi B, Touafek F, Le Hoang P, Mazier D, and Paris L. Comparison of immunoblotting, calculation of the Goldmann-Witmer coefficient, and real-time PCR using aqueous humor samples for diagnosis of ocular toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 2008; 46: 1965-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Tanyuksel M, Guney C, Araz E, Saracli MA and Doganci L. Performance of the Immunoglobulin G Avidity and Enzyme Immunoassay IgG/IgM Screening Tests for Differentiation of the Clinical Spectrum of Toxoplasmosis. J Microbiol. 2004; 42: 211-15. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Bouchard M, León de B D, Alfonso N, Bottaro MGs. Anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en suero y humor acuoso de pacientes con lesiones retinales de toxoplasmosis ocular. MedULA. 2011; 20: 36-41.
- Villard O, Filisetti D, Roch-Deries F, Garweg J, Flament J, Candolfi E. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis. J Clin Microbiol. 2003; 41: 3537-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Jost C, Touafek F, Fekkar A, Courtin R, Ribeiro M, Mazier D, Paris L. Utility of Immunoblotting for Early Diagnosis of Toxoplasmosis Seroconversion in Pregnant Women. Clin Vaccine Immunol. 2011; 18: 1908-1912. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Machado AS, Andrade GM, Januário JN, Fernandes MD, Carneiro AC, Carneiro M, Carellos EV, Romanelli RM, Vasconcelos-Santos DV, Vitor RW. IgG and IgM western blot assay for diagnosis of congenital toxoplasmosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2010; 105: 757-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Magi B, Migliorin L. Western blotting for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. New Microbiol. 2011; 34: 93-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Garweg JG, de Groot-Mijnes JD, Montoya JG. Diagnostic Approach to Ocular Toxoplasmosis. Ocul Immunol Inflamm. 2011; 19: 255-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar éste artículo: Bouchard M León de Bracho D, Alfonso N, Rojas J, Gómez MI, Bottaro MG, Patrón de immunoblotting y niveles de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en suero y humor acuoso de pacientes con lesiones de toxoplasmosis ocular. *Avan Biomed* 2013; 2: 10-5

Estudio y manejo de la malformación congénita de la vía aérea pulmonar presentación de una serie de cinco casos y revisión de la literatura.

(Study and management of congenital pulmonary airway malformation presenting of a series of five cases and review of the literature)

Lubna Nasr El Nimer ¹✉, Liliana Aboultaif Aboultaif ¹, Yoleida Jauregui ², Tamara Colmenares ², Yamil Godoy ³, Tomasina Conti ², Juan Manuel Álvarez ², Luis Sierra ²

¹ Estudiante del 6to año de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. ² Servicio de Cirugía Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. ³ Servicio de Neumonología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

[Artículo original]

Recibido: 28 de Octubre de 2012. Aceptado: 04 de Enero de 2013.

Resumen

La malformación congénita de la vía aérea pulmonar es una displasia pulmonar focal caracterizada por presentar tejido pulmonar multiquístico y estructuras bronquiales. Esta patología es diagnosticada predominantemente durante el período neonatal y en raras ocasiones durante la infancia. En este trabajo se presentan cinco casos de malformación congénita de la vía aérea pulmonar, con reportes tomográficos de múltiples imágenes quísticas de tamaños y diámetros diferentes. Tras la realización de lobectomía y estudio anatomopatológico tres de los casos se clasificaron como tipo 1 y dos como tipo 2 según la Armed Forces Institute of Pathology. Debido a la infrecuencia de esta patología, a la escasa literatura nacional y a la particular presentación en edad escolar, en este trabajo se describen 5 casos con el fin de contribuir con el estudio, diagnóstico y manejo de pacientes con esta patología.

Palabras clave

Malformación congénita de la vía aérea pulmonar, malformación adenomatoidea quística congénita, quiste pulmonar, malformaciones congénitas broncopulmonares.

Abstract

Congenital pulmonary airway malformation is a focal pulmonary dysplasia characterized by multicystic and bronchial structures in alveoli lung tissue. This condition is diagnosed predominantly in neonatal period and on rare occasions during childhood. In this paper we present five cases of congenital pulmonary airway malformation, in all cases the CT scan showed different sizes and diameters multiple cystic images. After lobectomy and pathological analysis three cases were classified as type 1 and two as type 2, according to Armed Forces Institute of Pathology. Because the infrequency of this disease, lack of local literature and schoolchildren presentation, we describe in this paper five cases in order to contribute to the study, diagnosis and management of patients with this condition.

Keywords

Congenital pulmonary airway malformation, congenital cystic adenomatoid malformation, pulmonary cyst, congenital lung malformation.

Introducción

La malformación congénita de la vía aérea pulmonar, clásicamente denominada malformación adenomatoidea quística es una anomalía congénita que presenta displasia pulmonar focal caracterizada por

tejido pulmonar multiquístico en la cual existen estructuras bronquiales sustituyendo los alveolos (1,2). Habitualmente compromete un solo lóbulo pulmonar y solo en el 2% ambos lóbulos (1). Su incidencia es de 1/25.000 – 1/35.000, representando el 25% de las malformaciones congénitas del pulmón y el 95% de las enfermedades quísticas pulmonares (3).

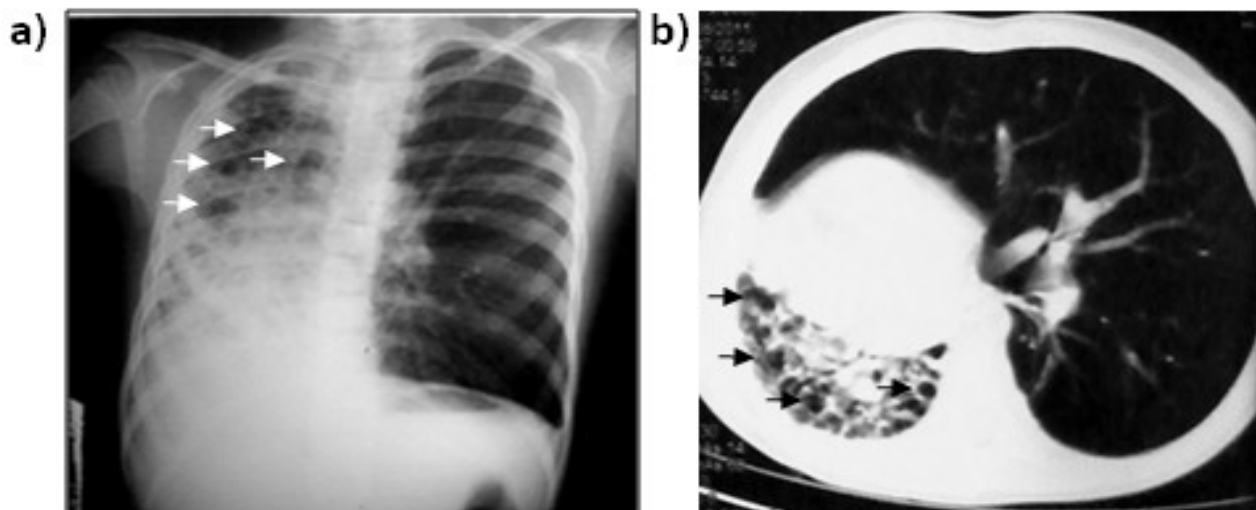


Figura 1. **1a** Radiografía de tórax PA: Hiperinsuflación pulmonar izquierda, desviación mediastinal a la derecha, múltiples imágenes radiolúcidas en tercio superior de pulmón derecho (ver flechas), dextrocardia. **1b.** TC de tórax: Hiperinsuflación compensatoria pulmonar izquierda, desviación mediastinal a la derecha, pulmón derecho con múltiples imágenes aéreas de paredes delgadas sugestivas de quistes (ver flechas).

Fue descrita inicialmente por Bartholinuis en 1687 y en 1949 Ch'in y Tang son quienes hacen el primer reporte en la literatura (4,5). En 1962, Kwittken y Reiner realizaron las primeras descripciones histológicas (5), sin embargo en 1977 Stocker propuso la primera clasificación histológica correspondiente a en tres tipos de presentación, ampliada posteriormente a cinco en 2002, por la Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) basada en la apariencia macroscópica y microscópica, tamaño y epitelio de revestimiento de los quistes (5,6). A la clasificación histológica se ha propuesto además criterios de clasificación ecográficos (4).

Las manifestaciones clínicas varían según la edad, los tipos y grado de evolución de la enfermedad. El 60% de los casos son diagnosticados durante el periodo neonatal; siendo infrecuente a mayor edad, en cuyo caso puede pasar inadvertida o presentarse como un cuadro de neumotórax espontáneo o infecciones respiratorias a repetición (1). En ocasiones puede asociarse a otras malformaciones pulmonares como el secuestro pulmonar, y/o tumores (6). Hasta la fecha a nivel nacional solo se ha reportado un caso de un lactante de 3 meses de edad (7). En este trabajo se reportan 5 casos de pacientes pediátricos de diferentes edades con aporte informativo y actualizado de ésta patología.

Casos Clínicos

Se realizó una investigación observacional, En este trabajo se presentan 5 pacientes con malformación

congénita de la vía aérea pulmonar, quienes fueron estudiados desde el punto de vista clínico, paraclínico, imagenológico e histopatológico, a fin de poder caracterizar su patología (en la tabla 1 se resumen los hallazgos de cada uno de los pacientes estudiados). Basados en los hallazgos fueron clasificados según la Armed Forces Institute of Pathology:

Malformación congénita de la vía aérea pulmonar tipo 1.

En este grupo, se reportan tres casos el primero se trata de femenino de 17 días de vida que presentó dificultad respiratoria y vómitos alimentarios de 5 días de evolución, en la radiografía de tórax se evidenció neumotórax izquierdo a tensión que ameritó toracostomía con drenaje serohemático. El segundo caso corresponde a preescolar femenina de 3 años de edad con antecedentes de cuatro infecciones respiratorias bajas desde el nacimiento, en la radiografía de tórax se evidencian imágenes hiperlúcidas paracardíacas derechas. El tercer caso corresponde a lactante menor femenina de 3 meses de edad con tos húmeda de 15 días de evolución, disnea y fiebre, con antecedentes de distrés respiratorio al nacer que ameritó 3 días de hospitalización y episodios de cianosis ocasionales, la radiografía de tórax muestra hiperinsuflación compensatoria de hemitórax derecho y desplazamiento mediastinal. En los tres casos se realizaron estudios de tomografía axial computarizada evidenciando múltiples imágenes quísticas de 1 a 3 cm en los lóbulos afectados, siendo la lobectomía el método quirúrgico. El estudio anatomopatológico demostró en los tres casos múltiples

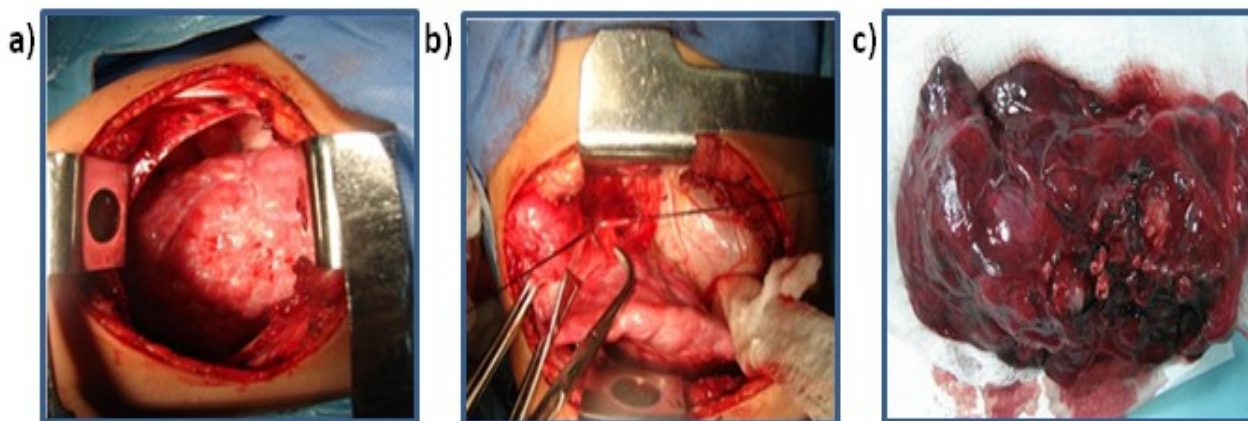


Figura 2. **2a** – Representa pulmón derecho hipoplásico con lesiones multiquisticas de 0.5 a 2.5 cm de diámetro. **2b** – Muestra ligadura de vasos pulmonares para realización de neumonectomía derecha. **2c** Muestra pulmón derecho extirpado hipoplásico con múltiples lesiones quísticas.

quistes de 1 a 5 cm de diámetro revestidos de epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliar compatible con malformación congénita de la vía aérea pulmonar tipo 1 según clasificación de Armed Forces Institute of Pathology. La evolución clínica posterior a la lobectomía fue satisfactoria.

Malformación congénita de la vía aérea pulmonar tipo 2.

En este grupo se reportan dos casos; el primero se trata de masculino de una hora de vida quien presenta al nacer depresión neonatal y signos de dificultad respiratoria, Silverman 5 puntos, radiografía de tórax de perfil con aumento del diámetro anteroposterior. El segundo caso ilustra la presentación tardía e infrecuente de esta patología, tratándose de escolar femenino de 7 años de edad con clínica de tos con expectoración verdosa y disnea de aparición brusca de predominio nocturno, con antecedentes de infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior. Se realiza radiografía de tórax evidenciándose hiperinsuflación compensatoria pulmonar izquierda, desviación mediastinal hacia la derecha, imágenes hiperlúcidas en tercio superior de pulmón derecho y dextrocardia (ver figura 1a). La tomografía axial computarizada de tórax en ambos casos mostró múltiples lesiones quísticas e hipoplasia pulmonar solo en el segundo caso (ver figura 1b). El tratamiento realizado en el caso del neonato fue lobectomía derecha, a diferencia del caso de la escolar donde se realizó neumonectomía derecha debido a la afectación de los tres lóbulos del pulmón, siendo ésta afectación un hallazgo infrecuente (ver figuras 2a-c). En estos dos casos el estudio anatomopatológico reportó la presencia de múltiples quistes entre 0.5 a 2.5 cm de diámetro revestidos por epitelio cilíndrico ciliado, compatible con malformación congénita de la vía aérea pulmonar tipo 2 según clasificación de Armed Forces

Institute of Pathology. La evolución clínica fue satisfactoria demostrada por radiografía de tórax posterior a la cirugía (ver figura 3). Actualmente se encuentran asintomáticos.

Discusión

La malformación congénita de la vía aérea pulmonar es una entidad poco frecuente (8), que afecta en igual proporción a ambos géneros (9). La raza, edad materna o predisposición familiar no influyen en la aparición de esta patología (9,10). La etiología es incierta, se postula la detención de la maduración en la fase canalicular/acinar que tiene lugar entre las 17 y 27 semanas de gestación, originando falta de desarrollo de los alveolos con sobrecrecimiento de las estructuras bronquiales existentes formando dilataciones quísticas para compensar el déficit existente (11,12).

La clasificación histológica actualizada según la Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) 2002 (6,12) se describe a continuación:

- Tipo 0: Tiene una baja incidencia de 1-3%, asociada a malformaciones congénitas siendo de pronóstico desfavorable (6,8), macroscópicamente los pulmones son pequeños con superficie granular, microscópicamente presentan quistes de 0.5 cm de diámetro revestidos por epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado, presencia de estructuras glandulares, musculares y cartilagosas (6).
- Tipo 1: Es la más frecuente, de buen pronóstico con incidencia de 60 a 70% (12), caracterizada por la presencia de grandes quistes de 3 a 10 cm revestidos por epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliar,



Figura 3. Radiografía de tórax AP postoperatorio inmediato: Hemitórax izquierdo con transparencia pulmonar normal, sin desviación mediastinal, neumotórax y toracostomía derecha, tubo oro-traqueal, dextrocardia.

presencia de células mucosas en un 33% y cartílago de 5 a 10% (6,8).

- Tipo 2: Representa el 20 al 25%, presenta múltiples quistes que rara vez exceden los 2.5 cm de diámetro revestidos por epitelio ciliado cilíndrico o cuboidal, ausencia de células mucosas y tejido cartilaginoso, asociado a otras malformaciones congénitas principalmente renales y cardíacas (6,8,12).
- Tipo 3: Posee una incidencia de 8%, presencia de quistes menores de 1.5 cm de diámetro con epitelio cuboidal ciliado, ausencia de cartílago y células mucosas, es de mal pronóstico (6,8).
- Tipo 4: Constituye el 2 a 4%, conformada por quistes menores de 7 cm de diámetro, cubiertos por epitelio plano, ausencia de células mucosas y rara vez presencia de tejido cartilaginoso (6).

Los primeros tres casos descritos presentaron hallazgos anatomopatológicos compatibles con la clasificación tipo 1 de la Armed Forces Institute of Pathology (AFIP); a diferencia de lo obtenido en las muestras de los últimos dos casos que reportó quistes de 0.5 a 2.5 cm de diámetro revestidos por epitelio cilíndrico ciliado compatible con la clasificación tipo 2 de la Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), reafirmando la mayor incidencia del tipo 1 seguido del tipo 2.

Las manifestaciones clínicas dependen de la edad y clasificación de la enfermedad. En el periodo

prenatal vienen dadas por hidramnios, anasarca y/o muerte fetal (1,5), en el periodo postnatal, se caracterizan por dificultad respiratoria causado por insuflación progresiva del quiste y compromiso del pulmón sano (3,8) similar a los casos reportados con clínica de distrés respiratorio. Los preescolares y escolares pueden ser asintomáticos o presentar infecciones respiratorias a repetición ocasionados por pobre drenaje bronquial y aparición de neumotórax espontáneo (1,5,8,13) análogo a los casos reportados en estas edades.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas ya mencionadas que hace sospechar en alteraciones del tracto respiratorio inferior confirmándose con estudios imagenológicos. En el periodo prenatal se destaca el ultrasonido obstétrico que permite evidenciar imágenes quísticas intratorácicas anecoicas entremezcladas con imágenes hipoeoicas con delimitación de sus dimensiones (11,14). La resonancia magnética muestra la distribución de los vasos hiliares (13), delimita los quistes pulmonares y permite establecer el diagnóstico diferencial con el secuestro pulmonar, quiste broncogénico y hernia diafragmática.

En el periodo postnatal la radiografía simple de tórax permite visualizar lesiones quísticas hiperlúcidas únicas o múltiples con niveles hidroaéreos (14), desviación mediastinal, derrame pleural y/o neumotórax, con especificidad y sensibilidad baja (11,13).

La tomografía axial computarizada torácica es de gran utilidad para el diagnóstico, seguimiento (11), descripción de las lesiones y extensión de las mismas. Se aprecian imágenes micro y/o macroquísticas únicas o múltiples con niveles hidroaéreos en su interior de paredes delgadas rodeadas de parénquima pulmonar normal y desplazamiento de estructuras adyacentes (11,14). Se destaca la tomografía axial computarizada con contraste la cual facilita la reconstrucción de la anatomía vascular, siendo útil para diferenciar otras enfermedades congénitas quísticas (11). La resonancia magnética se torna ventajosa en caso de duda diagnóstica, se aprecian masas intrapulmonares homogéneas hiperintensas en T2 con normalidad del parénquima pulmonar adyacente (11,14). La angiografía toma valor en caso de asociación de secuestro pulmonar a malformación congénita de la vía aérea pulmonar representando formas híbridas (14). El diagnóstico final lo determina el estudio anatomopatológico (11). Estos estudios evidencian las alteraciones estructurales y funcionales presentes en el árbol traqueobronquial determinantes de las manifestaciones clínicas postnatales dadas por distrés respiratoria e infecciones respiratorias bajas simples y/o complicadas.

Tabla 1. Resumen de las características de los 5 pacientes estudiados

Malformación adenomatoidea quística tipo I según clasificación de Stocker				
Edad	Síntomas	Signos radiológicos	Tomografía axial computarizada	Hallazgos quirúrgicos
Femenino 17 días	Dificultad respiratoria y vómitos alimentarios de 5 días de evolución	Neumotórax izquierdo a tensión	Imágenes quísticas en lóbulo superior izquierdo. Desplazamiento mediastinal.	Lobectomía izquierda. Múltiples quistes de 1 a 3 cm de diámetro en lóbulo superior e hipoplasia del lóbulo inferior
Femenino 3 años de edad	Infecciones respiratorias bajas recurrentes	Imágenes hiperlucidas paracardíaca derecha	Múltiples imágenes quísticas en lóbulo superior derecho	Lobectomía superior e inferior derecha. Múltiples lesiones quísticas de tamaño variable entre 1 a 4 cm diámetro.
Femenino 3 meses de edad	Infecciones respiratorias bajas a repetición	Sobredistensión de hemitórax derecho y desplazamiento mediastinal	Imágenes quísticas en lóbulo superior derecho	Lobectomía superior derecho. Múltiples lesiones quísticas.
Biopsia: Múltiples quistes de 1 a 5 cm de diámetro revestidos de epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliar. La evolución clínica fue satisfactoria, actualmente se encuentran asintomáticas				
Malformación adenomatoidea quística tipo II según clasificación de Stocker				
Masculino una hora de vida	Dificultad respiratoria. Depresión neonatal	Diámetro aumentado	AP Imagen quística de lóbulo medio derecho	Lobectomía derecha del lóbulo superior con lesiones quísticas < 1 cm y signos de atrapamiento de aire.
Femenino 7 años de edad	Expectoración verdosa. Disnea de aparición brusca. Infecciones respiratorias bajas recurrentes.	Sobredistensión pulmonar izquierda. Desviación mediastinal hacia la derecha. Aéreas hiperlúcidas en tercio superior de pulmón derecho y dextrocardia.	Múltiples imágenes quísticas en lóbulo superior derecho. Hipoplasia pulmonar.	Neumonectomía derecha. Pulmón hipoplásico. Múltiples lesiones quísticas de 0.5 a 1 cm diámetro en los 3 lóbulos pulmonares.
Biopsia: Múltiples quistes 0,5 y 1 cm de diámetro de revestidos por epitelio cilíndrico. La evolución clínica fue satisfactoria, actualmente se encuentran asintomáticos.				

La malformación congénita de la vía aérea pulmonar es una patología inusual que debe ser recordada en pacientes pediátricos con cuadros de distrés respiratorio y/o infecciones respiratorias bajas recurrentes. Por lo tanto debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de hernia diafragmática, quiste pulmonar congénito, secuestro

pulmonar, bronquioectasias, enfisema lobar congénito, neumonías recurrentes, empiemas organizados, abscesos, derrame pleural (1,8,11,15).

El tratamiento y manejo médico debe ser multidisciplinario, en el período fetal ante la presencia de lesiones macroquísticas, hipoplasia pulmonar e hidrops fetal se puede realizar cirugía in útero siendo la

derivación toracoamniótica (14), aspiración del quiste, cirugía fetal abierta con resección del lóbulo afectado las alternativas terapéuticas (11,15). En el periodo postnatal el manejo es netamente quirúrgico tanto en los pacientes pediátricos sintomáticos como asintomáticos siendo la resección segmentaria, lobectomía parcial o completa el tratamiento de elección (3,8,11,14) método realizado en los primeros cuatro casos; en el quinto caso debido a la afectación multilobar del pulmón derecho e hipoplasia del mismo se realizó neumonectomía derecha. El tratamiento quirúrgico es netamente necesario para disminuir el riesgo de complicaciones tales como infecciones pulmonares recurrentes, neumotórax, malignización de las lesiones (4,11,13,14) a carcinomas bronquioloalveolares, escamosos (6) y linfopiteliales (16). La evolución depende del tamaño de los quistes, grado de extensión de las lesiones, sistema inmunológico del paciente, pero en general es de buen pronóstico. Los pacientes evolucionaron satisfactoriamente, actualmente se encuentran asintomáticos.

En la literatura la mayoría de los casos reportados son de neonatos y lactantes (17-19) a diferencia del quinto caso clínico tratándose de escolar femenino de 7 años de edad el cual es un hallazgo inusual de diagnóstico tardío semejante a lo reportado por Rupérez y colaboradores (17) tratándose de escolar de 9 años cuya tomografía de tórax muestra numerosas formaciones quísticas de paredes finas en el lóbulo superior izquierdo, Congregado y colaboradores (20)

reportan 2 pacientes adolescentes uno de 15 años de edad y otro de 16 años que posterior a la realización de videotoroscopia exploradora se comprobó la presencia de una formación de aspecto quístico en lóbulos pulmonares afectados siendo éstos extirpados con hallazgos anatomopatológicos de malformación congénita de la vía aérea pulmonar tipo 2 análogo al caso reportado, Cache-Durán y colaboradores (21) reporta adolescente de 14 años de edad con evidencia de múltiples lesiones quísticas en la tomografía de tórax con hallazgos histopatológicos compatibles con tipo 1, el cual difiere del caso presentado. A nivel nacional se encuentra un caso publicado por Villamizar y colaboradores (7) tratándose de lactante de 3 meses de edad con diagnóstico de secuestro pulmonar asociado a malformación adenomatoidea quística. En nuestro hospital se han diagnosticado 5 casos en los cuales dos son neonatos, una lactante, una preescolar y escolar, siendo de mayor relevancia el último caso debido a su diagnóstico tardío e inusual presentación.

La malformación congénita de la vía aérea pulmonar es una entidad poco frecuente que debe ser recordada en pacientes pediátricos con cuadros de distrés respiratorio en los primeros meses de vida y/o infecciones respiratorias bajas a repetición, considerándose en el diagnóstico diferencial de otras patologías siendo necesario el tratamiento quirúrgico.

“Si no se conoce no se piensa, si no se piensa no se diagnostica”.

Referencias

- Ashcraft K, Holcomb G, Murphy J, Ostile D, Ashcraft's Pediatric Surgery. 5th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010.
- Spina J, Medina J, Cúneo J, Badano F, Bambaci F, Spina J. Espacios aéreos pulmonares anormales por TCAR. Rev Argent Radiol 2008; 72:199-215. [\[Google Scholar\]](#)
- Rothenberg S. Malformaciones pulmonares congénitas: Actualización y tratamiento. Rev Med Clin CONDES 2009; 20:739-43. [\[Google Scholar\]](#)
- De Agostini M, Levy R. Malformación adenomatosa quística pulmonar. Diagnóstico prenatal y evolución de un caso. Rev Med Uruguay 2005; 21:159-63. [\[Google Scholar\]](#)
- Fernández N, Zarante I. Malformación adenomatosa quística pulmonar. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Neumol Cir Torax 2007;66:124-8. [\[Google Scholar\]](#)
- Villegas A, Lobo C, Vaquero M. Malformación adenomatoidea quística pulmonar: actualización de la entidad a propósito de cinco casos. Cir Pediatr 2008;21:46-8. [\[Google Scholar\]](#)
- Villamizar C, Cardenas R, Rojas G, Méndez A, González C. Secuestro pulmonar asociado a malformación adenomatoidea quística. A propósito de un caso clínico. Vitae 2007;31. [\[Google Scholar\]](#)
- Correa JA, Gómez JF, Posada R. Fundamentos de pediatría. Infectología, neumonología. Malformaciones congénitas del aparato respiratorio. Colombia Medellín: 2006. p.46-52
- Mondragón J, Jiménez P, Alvarado R, Grijalva J. Malformación adenomatoidea quística pulmonar. Informe de un caso de presentación tardía. Acta Pediatr Méx 2004; 25:333-6. [\[Google Scholar\]](#)
- Reyes P. Neumología Pediátrica. Malformaciones Congénitas Bronquiales. México: McGraw Hill; 2002. p. 343-50.
- Justicia F. Actualización en la malformación adenomatoidea quística pulmonar. Boletín SPAO 2011; 5:1. [\[Google Scholar\]](#)
- Kao SW, Zuppan CW, Young LW. AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: type 2 congenital cystic adenomatoid malformation (type 2 congenital pulmonary airway malformation). RadioGraphics 2011; 31:743-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Palmer-Becerra J, Montalvo A, Uro H, Gutiérrez S, Madriñan J. Malformación congénita de la vía aérea pulmonar. Informe de un caso y revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex 2010;31:70-4. [\[Google Scholar\]](#)
- Biyyam DR, Chapman T, Ferguson MR, Deutsch G, Dighe MK. Congenital lung abnormalities: embryologic features, prenatal diagnosis, and postnatal radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics 2010; 30:1721-38. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Grethel EJ, Wagner AJ, Clifton MS, Cortes RA, Farmer DL, Harrison MR, Nobuhara KK, Lee H. Fetal intervention for mass

- lesions and hydrops improves outcome: a 15-years experience. *J Pediatr Surg.* 2007; 42:117-23. [[Pubmed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Hekelaar N, van Uffelen R, van Vliet AC, Varin OC, Westenend PJ. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma within an intralobular sequestration. *Eur Respir J* 2000; 16:1025-7. [[Pubmed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Rupérez S, Ruiz M, Arostegi N, García N, Iturrioz A, Alonso L. Malformación adenomatoidea quística. Diagnóstico diferido de una anomalía congénita. *An Pediatr (Barc)* 2003;59:396-9. [[Google Scholar](#)]
18. Grethel EJ, Wagner AJ, Clifton MS, Cortes RA, Farmer DL, Harrison MR, Nobuhara KK, Lee H. Fetal intervention for mass lesions and hydrops improves outcome: a 15-years experience. *J Pediatr Surg.* 2007;42:117-23. [[Pubmed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Remiro R, Santana C, Herrera M, Urbón A, Ayala J, Jiménez M, Cuadrado P. Malformación adenomatoidea quística: Dos formas clínicas de presentación. *Bol Pediatr* 2000;40:176-80. [[Google Scholar](#)]
20. Congregado M, Loscertales J, Girón J, Jiménez R, Arroyo A, González R. Tres casos de malformación adenomatoidea quística en el adulto tratados por cirugía videotoroscópica. *Arch Bronconeumol* 2004;40:236-9. [[Google Scholar](#)]
21. Caché-Durán D, Tolosa M. Hemoptisis como manifestación clínica tardía de la enfermedad adenomatoidea quística pulmonar. Caso clínico. *Rev Mex Cir Pediatr* 2005;12:221-7. [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Nasr El Nimer L, Aboultaif Aboultaif L, Jauregui Y, Colmenares T, Godoy Y, Conti T, Álvarez JM, Sierra L, Estudio y manejo de la malformación congénita de la vía aérea pulmonar presentación de cinco casos y revisión de la literatura. *Avan Biomed* 2013;2:16-22.

Las proteínas salivales de los flebotominos en la transmisión de *Leishmania* y su impacto epidemiológico

(Sandflies salivary proteins in the transmission of *Leishmania* and the epidemiological impact)

Elsa Nieves¹✉, Mireya Sánchez¹, Maritza Rondón¹

¹ LAPEX- Laboratorio de Parasitología Experimental, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela

[ARTICULO DE REVISIÓN]

Recibido: 06 de Julio de 2012. Aceptado: 15 de Noviembre de 2012.

Resumen

Los flebotominos son insectos hematófagos transmisores de *Leishmania*, agente causal de la leishmaniasis, enfermedad que presenta un amplio espectro clínico en los humanos. En el presente trabajo se realiza una revisión sobre la saliva de los flebotominos en la transmisión de *Leishmania* y su impacto epidemiológico. Se aborda primeramente el potencial de la saliva de los flebotominos como un coctel farmacológico que interviene en la biología del insecto, en el proceso de infección de *Leishmania*, como posible marcador epidemiológico y fuente proteica para una vacuna contra la leishmaniasis

Palabras clave: saliva, flebotomino, leishmaniasis, transmisión, *Leishmania*-vector

Abstract

The sandflies are haematophagous insects transmitting *Leishmania*, the causative agent of leishmaniasis, a disease that has a broad clinical spectrum in humans. This paper is a review on the saliva of sandflies in the transmission of *Leishmania* and the epidemiological impact. It first addresses the potential of the saliva of sandflies as a drug cocktail that is involved in the insect's biology, in the process of infection with *Leishmania*, their ability to be used as an epidemiological marker and protein source for a vaccine against leishmaniasis

Keywords: saliva, sandflies, leishmaniasis, transmission, *Leishmania*-vector

Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria que presenta diferentes manifestaciones clínicas, reflejo de la compleja relación entre el parásito, el hospedador y el insecto vector (1,2). La leishmaniasis es endémica en 88 países de cuatro continentes y constituye un serio problema de salud en los Andes venezolanos (3-5); es causada por protozoarios parásitos del género *Leishmania* (Kinetoplastida: Trypanosomadidae), cuya variabilidad genética ha sido bien documentada. *Leishmania* es transmitida por flebotominos insectos vectores

(Diptera: Psychodidae) pertenecientes al género *Phlebotomus* y *Lutzomyia* en el viejo y nuevo mundo respectivamente (6,7). La transmisión a los hospedadores mamíferos ocurre durante el proceso de alimentación sanguínea del flebotomino, durante este proceso el parásito *Leishmania* entra junto con la saliva del vector al hospedador en el momento de la picadura (8,9), (ver figura 1).

Muchos estudios se han realizado para entender los mecanismos que conducen a la protección o a la exacerbación de la enfermedad en el hospedador vertebrado, sin embargo, la complejidad de la respuesta inmunológica no se conoció hasta que se evidenció la influencia de la saliva de los

flebotominos en el sistema inmune del hospedador (10-13).



Figura 1. Diseño de flebotomino hembra sobre el hospedador mamífero.

En los últimos años, se ha reportado la importancia de los componentes de la saliva de los flebotominos como un factor determinante entre el sistema inmune del hospedador, en la infectividad del parásito y en el desarrollo de la enfermedad (14-16).

El mecanismo por el cual la saliva del vector potencia la infectividad de *Leishmania* en el hospedador vertebrado aún no se ha aclarado. La saliva de los flebotominos contiene potente actividad antihemostática, vasodilatadora, así como moléculas inmunomoduladoras que pueden directamente inducir cambios en las funciones efectoras de los macrófagos y facilitar el establecimiento de la infección con *Leishmania* en el hospedador vertebrado (17,18).

Estrategia de evasión de *Leishmania* en el hospedador vertebrado

Múltiples componentes de las respuestas inmunes innata y adaptativa participan en la defensa del hospedero vertebrado contra *Leishmania*. La activación clásica de los macrófagos conlleva a la destrucción del parásito, algunas especies de *Leishmania* han desarrollado mecanismos de escape a la respuesta inmune. *Leishmania* es un parásito que ha evolucionado a vivir en el interior de las células del hospedador, la adaptación le ha permitido utilizar múltiples estrategias para evadir el sistema inmune. Estos mecanismos varían según la interacción, especie de *Leishmania*, vector y hospedador, traducándose en distintas formas clínicas de la enfermedad. Entre los diferentes mecanismos para evadir el sistema inmune, se presentan algunos que permiten entender el desarrollo del parásito.

Leishmania persiste gracias a un mecanismo de evasión, en primer término, la sobrevivencia del parásito a la respuesta innata del hospedador

vertebrado es lograda por la capacidad de los promastigotes metacíclicos infectivos a resistir a la lisis por complemento. Esta capacidad es atribuida a la molécula de LPG- Lipofosfoglicano de superficie presente en *Leishmania* y a la glicoproteína 63 (gp63) o Leishmaniolisina o proteasa mayor de superficie de 63 kDa, con un amplio rango de sustratos, que afectan la función del complemento aumentando la resistencia del parásito a la lisis mediada por complemento. La entrada de *Leishmania* a los macrófagos del hospedador vertebrado es facilitada por el propio parásito a través de varios procesos que inducen a la opsonización y fagocitosis; el parásito entra a los macrófagos del mamífero por medio de endocitosis mediada por receptores del LPG, los cuales pueden interactuar y favorecer la fagocitosis sin provocar la activación del macrófago (15,20).

Por otro lado, la sobrevivencia intracelular del parásito ocurre mediante un mecanismo de evasión, modulación e inhibición lítica. El mecanismo de evasión es facilitado por un proceso de transformación del parásito de promastigotes metacíclicos a amastigotes intracelulares. A su vez, el parásito logra establecerse y dividirse en las células del hospedador por un mecanismo de inhibición lítica. *Leishmania* entra al macrófago sin producir IL-1 y previene la producción de IL-12, que bloquean la respuesta Th1 protectora (21). El desarrollo de *Leishmania* continúa gracias a varias moléculas y proteínas de superficie y/o de secreción del parásito, que son especie específica, con diferentes funciones que garantizan su perpetuación. Estas moléculas y proteínas, además de estar involucradas en la unión del promastigote al macrófago, están directamente implicadas en la protección de *Leishmania* a las enzimas lisosomales. Entre estas moléculas y proteínas se destacan la Proteínina C, glicoproteína gp63, el Lipofosfoglicano (LPG), Glicoinositolfosfolípidos (GIPLS), Proteofosfoglicanos (PPGS), Superóxido dismutasa, Peroxidoxina, Cisteína proteasas, histonas, ATPasas, quinasas entre otros (9,22-24).

Los estudios muestran que el gp63 modula múltiples reacciones de señalización, facilita la inactivación de la fracción C3b del sistema de complemento y la interacción con el macrófago del hospedador mamífero. *Leishmania*, también ha desarrollado varios mecanismos para evitar la presentación de antígenos por los macrófagos (25-27). El LPG además puede interactuar con la proteína C reactiva y favorecer la fagocitosis a través del receptor de dicha proteína. Esta entrada es una ventaja para el parásito porque, a pesar de que los macrófagos son

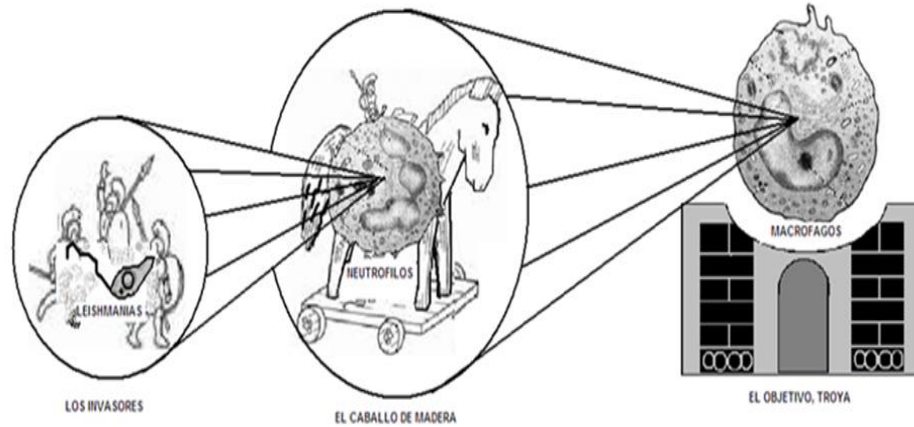


Figura 2. Diseño del mecanismo de camuflaje de *Leishmania* por medio de los neutrófilos, "Guerra Troyana".

potentes células presentadoras de antígenos, este mecanismo no provoca la activación del macrófago. Una vez en el interior del macrófago, los parásitos se transforman en amastigotes, inhiben además la producción de IL-12 por el macrófago y se dividen activamente. Eventualmente, abandonan el macrófago para entrar en otro nuevo (28)

La molécula de lipofosfoglicano (LPG) y la glicoproteína gp63 de *Leishmania* inducen a la producción de citocinas proinflamatorias, como IFN- γ y reduce la IL-12, también inhibe las moléculas coestimuladoras como el CD80 Y CD86 (29,30). *Leishmania* puede utilizar catepsinas para activar al TGF- β , aumenta su concentración para modular la respuesta local de iNOS y los niveles de arginasa. Además induce la presencia de células CD4+ supresoras que son necesarias para regular negativamente la inducción y expansión de células CD8+ protectoras (21,31). Por otra parte, la molécula de LPG, inhibe la fusión fagosoma-lisosoma e interviene en el secuestro de metabolitos tóxicos. El LPG también protege al parásito del estallido respiratorio, mediante el secuestro de aniones superóxido y radicales hidroxilo e inhibe la actividad de la proteína kinasa-C, ocasionado una atenuación de la activación del sistema inmune inducida por IFN- γ . La interacción de LPG con los receptores de superficie TLR9 en células dendríticas y células citotóxicas, que

promueven la producción de IL-12, la cual está relacionada con la respuesta inmune tipo Th1 (15,18,32).

Por otro lado, *Leishmania* puede sobrevivir alterando las señales de transducción del macrófago y otras células, modulando a su favor, inhibe la capacidad del macrófago a producir IL-1 y la capacidad de expresar moléculas del CMH clase II y moléculas coestimuladoras, que a su vez, inhiben la llegada de células dendríticas. Induce el incremento de la IL-10 que hace que los monocitos que llegan al sitio de infección se transformen preferentemente en macrófagos y no en células dendríticas. Previene la activación de óxido nítrico e inhibe muchas citocinas necesarias para una efectiva lisis. *Leishmania* altera múltiples vías de señalización intracelular. Evade los procesos proteolíticos del macrófago por inhibición en la formación del fagolisosoma y enzimas proteolíticas del lisosoma (31,33,34) (ver figura 2).

Leishmania es capaz de romper las células e invadir nuevas células, dividirse y diseminarse de acuerdo a la especie de *Leishmania*. Además, *Leishmania* usa otra estrategia de guerra similar a la "Troyana", mediante la cual el parásito modula a los neutrófilos como un medio de camuflaje para protegerse del medio extracelular tóxico. Los neutrófilos fagocitan el parásito pero no son la célula hospedera definitiva del mismo, estas liberan

quimiocinas favoreciendo la llegada de un mayor número de células. Por otro lado, se ha reportado que el parásito puede modular la apoptosis de los neutrófilos, por interacción transmembranal del factor de necrosis tumoral de los macrófagos. De esta manera, los neutrófilos son utilizados por el parásito como un refugio contra la lisis mediada por complemento hasta el momento de la llegada de más provisión de monocitos/macrófagos, los cuales son las células hospederas definitivas, al sitio de la inoculación. De esta forma, la fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos por parte de los macrófagos no genera una respuesta inflamatoria, así que *Leishmania* utiliza a los neutrófilos como un “caballo de Troya” para entrar a los macrófagos sin despertar una respuesta microbicida. Por su parte, los fibroblastos fagocitan cuerpos apoptóticos de neutrófilos que contengan *Leishmania*; si bien los fibroblastos no permiten al igual que los neutrófilos la replicación de *Leishmania*, son un medio de almacenaje temporal del parásito que permite la latencia de la enfermedad en los órganos (35-38). Las células dendríticas también fagocitan los parásitos para realizar la presentación antigénica. Ellas fagocitan primordialmente amastigotes a través de un receptor distinto al utilizado por los macrófagos. Las células dendríticas utilizan los receptores CD16 y CD64. Esta fagocitosis favorece la activación de las células dendríticas y aumenta la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC-I) y clase II (MHC-II) y de moléculas coestimuladoras. Las células dendríticas son las únicas células con capacidad de procesar el antígeno tanto por la vía del MHC-I como por la vía del MHC-II (39)

Flebotominos y *Leishmania* juntos contra el sistema inmune del hospedador

Gracias al proceso de co-evolución entre *Leishmania* y los flebotominos vectores, mediante la co-adaptación por parte del parásito, a la biología y fisiología del flebotomino, se establece una interacción *Leishmania*-vector que favorece la infección y transmisión del parásito, convirtiéndose en algunos casos en una relación estrecha especie específica (40,41). En términos generales, el parásito con la ayuda del vector, logra superar la barrera primaria y entrar al hospedador vertebrado por medio de la picadura del flebotomino (ver figura 3). A su vez, el traumatismo secundario producido por la picadura del insecto vector induce en el hospedador una respuesta inflamatoria que causa la migración de diferentes células, en especial, macrófagos,

neutrófilos y linfocitos, los cuales son blancos intracelulares del parásito, favoreciéndose así su sobrevivencia y desarrollo (12,38,42).

Los promastigotes metacíclicos de *Leishmania* desarrollados en el sistema digestivo del vector entran al hospedador vertebrado a través de la proboscide del insecto en el sitio de la picadura. Los promastigotes metacíclicos infectivos están capacitados para bloquear y resistir los factores de lisis por complemento y facilitar la ubicación intracelular, para posteriormente ocurrir la transformación de promastigote metacíclico en amastigote intracelular, con capacidad para desarrollarse en el interior de las células del hospedador vertebrado. El promastigote metacíclico es más resistente a la lisis por complemento que el resto de los promastigotes, debido a su grueso glicocálix, los promastigotes metacíclicos contienen cinasas que fosforilan a C3, C5 y C9 provocando su inactivación. Además, el LPG y la gp63 favorecen la unión de C3bi a la superficie del parásito. De esta manera, el parásito favorece su propia opsonización y posterior fagocitosis mediada por los receptores de complemento. A su vez, la activación de complemento favorecen la liberación de las anafilotoxinas C3a y C5a que son potentes agentes quimiotácticos para neutrófilos y monocitos. También en algunas especies de *Leishmania* se han descrito que secreta un factor quimiotáctico para polimorfonucleares (15,28).

Por otra parte, la saliva del flebotomino



Figura 3. Microfotografía de *Lutzomyia migonei* realizando la hematofagia.”.

vector es inoculada junto con los parásitos al momento de la picadura del insecto. A su vez, la saliva está conformada por un conjunto de moléculas con diferentes propiedades farmacológicas (43-45). La saliva de los flebotominos está constituida por sales, iones, minerales, proteínas, enzimas y diferentes

moléculas, con diversas funciones que facilitan la lubricación de las piezas bucales del insecto, el proceso y digestión del alimento rico en carbohidratos y de sangre (1,10,46,47) (ver figura 4). La saliva también influye en la infectividad del parásito (11) y estimula una respuesta humoral y celular en el hospedador vertebrado (15,16).

La saliva de los flebotominos contiene potentes sustancias vasodilatadoras: maxadilán (*Lutzomyia*) o adenosina (*Phlebotomus*), antiagregantes plaquetarios, apirasa y sustancias estimuladoras de la producción de prostaglandina E2. Estos mecanismos utilizados por el insecto para favorecer su alimentación reducen la inflamación y facilitan la transmisión de *Leishmania*. La saliva posee un conjunto de proteínas, identificadas como apirasa e hialuronidasa, entre otras, las mismas tienen actividad anticoagulante, inmunosupresora y vasodilatadora, favoreciendo la sobrevivencia y desarrollo del los promastigotes metacíclicos infectivos en el hospedador vertebrado (48,49).

El maxadilán es el vasodilatador más potente encontrado en la naturaleza, identificado en la saliva de *L. longipalpis*, a su vez incrementa la producción de IL6, IL4, IL10 y PGE2 y disminuye la producción de IL12, IFN- γ , TNF- α y NO. La IL4 por su parte activa a los macrófagos, incrementa IL10 y la inosina, mientras



Figura 4. Microfotografía de las glándulas salivales de *Lutzomyia migonei*. 400X

inhibe IFN- γ , TNF- α y NO, lo cual favorece el establecimiento de la infección y sobrevivencia del parásito (33,37,50).

La saliva también afecta la expresión de moléculas co-estimuladoras sobre la superficie de los monocitos humanos y los macrófagos. Además, se ha observado una disminución de moléculas, tales como el CD80, CD86 y CD11a durante la diferenciación y

maduración de las células dendríticas, después que estos han sido estimulados con saliva (16,19). De la misma manera, estimulando los monocitos humanos con lipopolisacáridos y usando homogeneizados de glándulas salivales de *Lutzomyia intermedia*, se reportó una disminución en la producción de IL-10 sin cambios significativos en IL-6, TNF- α e IL-12p40 (13,37). Las moléculas anticoagulante y vasodilatadora de la saliva facilitan la hemorragia en el sitio de la picada e inhiben la expresión de TNF- α . Por otro lado, se incrementa la expresión de IL-6 por parte de los macrófagos y estimula la producción de quimioquina (32,51).

Las proteínas salivales de los flebotominos están involucradas en la inhibición de la lisis por complemento, asociada con la habilidad de interferir varias funciones de las células presentadoras de antígeno, facilita la fagocitosis, inhibe a las células asesinas naturales (del inglés, Natural Killer o NK), estimula la sobrevivencia de los macrófagos, estimula la producción de fibrosis, la resistencia por péptidos antimicrobiales, la degradación de proteínas citotóxicas y de fibroblastos (19,46,52).

Se ha demostrado que las primeras células que llegan al sitio de la picada en los primeros 30 segundos posterior a la picada, son los neutrófilos y éstos llegan al sitio de la infección mediante diapédesis (35,37,51). En las dos primeras horas, los neutrófilos son la mayor línea celular en el sitio de la infección. Este reclutamiento específico se da gracias a ciertas proteínas presentes en la saliva del vector que estimulan la producción de la quimioquina CXCL1, la cual es crítica para el reclutamiento de neutrófilos por diapédesis, facilitando así, la estrategia "Troyana" de *Leishmania*, permitiéndole camuflajearse en los neutrófilos (39,53).

La saliva de los flebotominos como marcador epidemiológico y vacuna

La saliva de los flebotominos posee un repertorio de proteínas que facilitan la transmisión del parásito al hospedador vertebrado, proporcionando un excelente microambiente para *Leishmania* (11,54-55). También, se ha demostrado el desarrollo de anticuerpos anti saliva en animales experimentales, silvestres y en humanos expuestos a las picadas de los flebotominos (15,32,44,56-59). Proponiéndose el uso de la saliva de los flebotominos como un posible marcador epidemiológico o de riesgo (12,59,60). Un estudio experimental con las dos principales especies de flebotominos vectores en la región de los andes venezolano, como son *Lutzomyia migonei* y *L. ovallesi*,

demonstraron la presencia de anticuerpos anti-saliva en ratones BALB/c previamente inmunizados con las picaduras de ambas especies de flebotominos, además, se identificaron proteínas anti-saliva especies específicas. También se detectaron proteínas con reacción cruzada entre las dos especies, soportando la idea de que los polipéptidos anti-saliva podrían ser usados como posibles marcadores epidemiológicos. Sin embargo, cuando se enfrenta la saliva de ambas especies con sueros de humanos provenientes de personas con leishmaniasis y sin leishmaniasis, no se logró evidenciar diferencias (61-63). En un estudio similar, con sueros de humanos provenientes de zonas endémicas y no endémicas en Brasil, por el método de ELISA, muestran que pueden existir o no diferencias entre los niveles de anticuerpos anti-saliva de flebotominos en sueros de humanos (58,64). Aunque estos resultados podrían mejorarse utilizando antígeno salival recombinante, como ocurre en áreas endémicas del viejo continente con vectores de leishmaniasis visceral (64), es poco probable el éxito de las proteínas salivales como marcador epidemiológico en las zonas tropicales con leishmaniasis tegumentaria, debido a la riqueza en la flebotomofauna en las zonas endémicas y a las posibles reacciones cruzadas con otros insectos hematófagos abundantes en los trópicos como son los mosquitos, que pueden interferir en la respuesta (44,65,66). Además, el hospedador vertebrado presenta diferentes tipos de respuesta inmune, humoral o celular, de acuerdo al tiempo de exposición e intensidad de exposición a las picadas y especies de flebotominos presentes en una área particular (49,67).

Por otra parte, todavía no se ha logrado elaborar una vacuna efectiva para brindar protección específica y duradera contra la leishmaniasis. Se han utilizado diversos abordajes para tal fin, entre ellos, se considera el uso de las proteínas salivales como blanco de una vacuna. Se ha demostrado que la respuesta asociada con la producción de anticuerpos anti-saliva, también estimulan una respuesta celular principalmente del complejo mayor de histocompatibilidad que se ha evidenciado es desfavorable contra *Leishmania* (13,35,54). Esta

respuesta está caracterizada por la producción de IFN- γ , que es crítica para la estimulación de una respuesta tipo Th1 determinante para una respuesta contra el parásito en el sitio de la picadura (10,37,57,67). En ratones, pre expuestos a proteínas salivales muestran un efecto protector contra la infección; este efecto protector esta correlacionado a una fuerte respuesta de hipersensibilidad retardada e incremento de IFN- γ y IL-12 en el sitio de inoculación (12,53). En *Lutzomyia longipalpis* se han identificado 2 de 35 proteínas anti-saliva que producen una fuerte respuesta celular contra *Leishmania*. Recientes estudios in vitro e in vivo con proteínas recombinantes han mostrado la eficiencia de éstas como posible blanco de vacuna contra *Leishmania chagasi* (syn. *Leishmania infantum*), causante de la leishmaniasis visceral en las américas, cuya transmisión es limitada a *Lutzomyia longipalpis* o *Lutzomyia evansi* (16,31,32). En humanos la inmunidad celular contra la saliva ha sido poco estudiada y es dominada por la activación de linfocitos que producen IL-10 e IFN- γ , de ahí la importancia de identificar la proteína salival que activa estos linfocitos para el desarrollo de una vacuna a partir de saliva de los flebotominos (16). Aunque todos estos estudios sugieren la posibilidad de prevenir la leishmaniasis, a partir de las proteínas salivales de los flebotominos como posible blanco de una vacuna, todavía faltan estudios para comprender el papel de la saliva de los flebotominos en el mecanismo de transmisión de *Leishmania*, principalmente de la leishmaniasis tegumentaria (65). Aunque se han realizados estudios con tecnologías imagenológicas que abren la posibilidad de monitorear el proceso de interacción *Leishmania*- célula, en tiempo real desde el primer momento de la entrada del parásito durante la picadura del flebotomino vector (52,68), es necesario la integración de técnicas moleculares de avanzada, que permitan entender el mecanismo inmunopatogénico que induce la saliva, y que su vez, permitan el uso de la saliva como posible marcador epidemiológico o como fuente proteica blanco para una vacuna contra la leishmaniasis.

Referencias

- Oliveira F, Lawyer PG, Kamhawi S, Valenzuela JG. Immunity to distinct sand fly salivary proteins primes the anti-*Leishmania* immune response towards protection or exacerbation of disease. PLoS Negl Trop Dis. 2008;2:e226 [PubMed] [Google Scholar]
- Sakthianandeswaren A, Foote SJ, Handman E. The role of host genetics in leishmaniasis. Trends Parasitol. 2009; 25: 383-91. [PubMed] [Google Scholar]
- Herwaldt, BL. Leishmaniasis. Lancet. 1999; 354: 1191-9. [PubMed]
- Rodríguez N, Carrero J, De Lima H, Sandoval I, Fernández A, Barrios M. Impacto de fenómenos naturales (deslaves y vaguadas) sobre la epidemiología de la leishmaniasis cutánea en zonas del estado Mérida, Venezuela. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. 2007. 11: 43-47. [Google Scholar]

5. Nieves E, Villareal N, Rondón M, Sánchez M, Carrero J. Evaluación de conocimientos y Prácticas sobre Leishmaniasis tegumentaria en un área endémica de Venezuela. *Biomédica.* 2008; 28: 347-56. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. OMS, (World Health Organization). Leishmaniasis. 2010. Disponible en: <http://www.who.int/leishmaniasis>
7. PAHO, Leishmaniasis en Venezuela (destacado). Ofic. Reg OMS. 2010. (Disponible en: http://www.paho.org/Spanish/DD/AIS/cp_862.htm)
8. Bates PA. Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. *Int J Parasitol.* 2007; 37: 1097-106. [[PubMed](#)]
9. Bates PA. *Leishmania* sand fly interaction: progress and challenges. *Curr Opin Microbiol.* 2008; 11: 340-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Titus RG, Ribeiro JM. Salivary gland lysates from the sand fly *Lutzomyia longipalpis* enhance *Leishmania* infectivity. *Science* 1988;239:1306-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Ribeiro JM. Blood-feeding arthropods: live syringes or invertebrate pharmacologists? *Infec Agents Dis.* 1995; 4: 143-52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Belkaid Y, Kamhawi S, Modi G, Valenzuela J, Noben-Trauth N, Rowton E, Ribeiro J, Sacks DL. Development of a natural model of cutaneous leishmaniasis: powerful effects of vector saliva and saliva preexposure on the long – term outcome of *Leishmania major* infection in the mouse ear dermis. *J Exp Med.* 1998; 188: 1941-53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Marzouki S, Ben Ahmed M, Boussoffara T, Abdeladhim M, Ben Aleya-Bouafif N, Namane A, Hamida NB, Ben Salah A, Louzir H. Characterization of the antibody response to the saliva of *Phlebotomus papatasi* in people living in endemic areas of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84: 653-61. [[PubMed](#)]
14. Charlab R, Ribeiro JM. Cytostatic effect of *Lutzomyia longipalpis* salivary gland homogenates on *Leishmania* parasites. *Am J Trop Med Hyg.* 1993; 48: 831-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Andrade BB, Teixeira RC, Barral A, Barral-Netto M. Haematophagous arthropod saliva and host defense system: a tale of tear and blood. *An Acad Bras Cien.* 2005; 77: 665-93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Abdeladhim M, Ben Ahmed M, Marzouki S, Belhadj HN, Boussoffara T, Belhadj HN, Ben SA, Louzir H. Human cellular immune response to the saliva of *Phlebotomus papatasi* is mediated by IL-10-producing CD8+ T cells and Th1-polarized CD4+ lymphocytes. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5: 1-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Hall LR, Titus RG. Sand fly vector saliva selectively modulates macrophage functions that inhibit killing of *Leishmania major* and nitric oxide production. *J Immunol.* 1995;155:3501-350 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Waitumbi J, Warburg A. *Phlebotomus papatasi* saliva inhibits protein phosphatase activity and nitric oxide production by murine macrophages. *Infect Immun.* 1998; 66: 1534-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Lodge R, Descoteaux A. Modulation of Phagolysosome Biogenesis by the lipophosphoglycan of *Leishmania*. *Clin Immunol.* 2005; 114: 256-65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Becker I, Salaiza N, Aguirre M, Delgado J, Carrillo-Carrasco N, Kobeh LG, Ruiz A, Cervantes R, Torres AP, Cabrera N, González A, Maldonado C, Isibasi A. *Leishmania* lipophosphoglycan (LPG) activates NK cells through toll-like receptor-2. *Mol Biochem Parasitol.* 2003; 130: 65-74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Costa DJ, Favali C, Clarêncio J, Afonso L, Conceição V, Miranda JC, Titus RG, Valenzuela J, Barral-Netto M, Barral A, Brodskyn CI. *Lutzomyia longipalpis* Salivary Gland Homogenate Impairs Cytokine Production and Costimulatory Molecule Expression on Human Monocytes and Dendritic Cells. *Infect Immun.* 2004; 72: 1298-305. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Chaudhuri G, Chaudhuri M, Pan A, Chang KP. Surface acid proteinase (gp63) of *Leishmania mexicana*. A metalloenzyme capable of protecting liposome-encapsulated proteins from phagolysosomal degradation by macrophages. *J Biol Chem.* 1989; 264: 7484-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Ilg T. Proteophosphoglycans of *Leishmania*. *Parasitol. Today.* 2000; 16: 489-97. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Liu X, Chang KP. Extrachromosomal genetic complementation of surface metalloprotease (gp63)-deficient *Leishmania* increases their binding to macrophages. *Proc Natl Acad Sci.USA.* 1992; 89: 4991-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Brittingham A, Chen G, McGwire BS, Chang KP, Mosser DM. Interaction of *Leishmania* gp63 with cellular receptors for fibronectin. *Infect Immun.* 1999. 67: 4477-84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. McGwire BS, Chang KP, Engman DM. Migration through the extracellular matrix by the parasitic protozoan *Leishmania* is enhanced by surface metalloprotease gp63. *Infect Immun.* 2003; 71: 1008-10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Collin N, Gomes R, Teixeira C, Cheng L, Laughinghouse A, Ward JM, Elnaïem DE, Fischer L, Valenzuela JG, Kamhawi S. Sand fly salivary proteins induce strong cellular immunity in a natural reservoir of visceral leishmaniasis with adverse consequences for *Leishmania*. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000441 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Olivier M, Gregory DJ, Forget G. Subversion mechanisms by which *Leishmania* parasites can escape the host immune response: a signaling point of view. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:293-305. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Chakraborty R, Mukherjee S, Lu HG, McGwire BS, Chang KP, Basu MK. Kinetics of entry of virulent and avirulent strains of *Leishmania donovani* into macrophages: a possible role of virulence molecules (gp63 and LPG). *J Parasitol.* 1996;82: 632-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Lodge R, Descoteaux A. Modulation of phagolysosome biogenesis by the lipophosphoglycan of *Leishmania*. *Clin Immunol.* 2005;114: 256-65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Rohoušová I, Hostomská J, Vlková M, Kobets T, Lipoldová M, Volf P. The protective effect against *Leishmania* infection conferred by sand fly bites is limited to short-term exposure. *Int J Parasitol.* 2011 Apr;41:481-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Norsworthy NB, Sun J, Elnaïem D, Lanzaro G, Soong L. Sand fly saliva enhances *Leishmania amazonensis* infection by modulating interleukin-10 production. *Infect Immun.* 2004;72: 1240-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Ghosh M, Bandyopadhyay S. Interaction of *Leishmania* parasites with dendritic cells and its functional consequences. *Inmunobiol.* 2004; 209: 173-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Silva F, Gomes R, Prates D, Miranda J, Andrade B, Barral-Neto M, Barral A. Inflammatory Cell Infiltration and High antibody production in Balb/c mice caused by natural exposure to *Lutzomyia longipalpis* bites. *Am J Trop Med.* 2005; 72: 94-8. [[PubMed](#)]
35. Vinhas V, Andrade BB, Paes F, Bomura A, Clarencio J, Miranda JC, Bafica A, Barral A, Barral-Neto. Human anti-saliva immune response following

- experimental exposure to the visceral leishmaniasis vector, *Lutzomyia longipalpis*. Eur J Immunol. 2007;37: 3111–21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. de Moura TR, Oliveira F, Rodrigues GC, Carneiro MW, Fukutani KF, Novais FO, Miranda JC, Barral-Netto M, Brodskyn C, Barral A, de Oliveira CI. Immunity to *Lutzomyia intermedia* Saliva Modulates the Inflammatory Environment Induced by *Leishmania braziliensis*. PLoS Negl Trop Dis. 2010; 4:1-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Prates DB, Araujo-Santos T, Brodskyn C, Barral-Netto M, Barral A, Borges VM. New insights on the inflammatory role of *Lutzomyia longipalpis* saliva in Leishmaniasis. J Parasitol Res. 2012, 643029:1-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Cunningham AC. Parasitic Adaptive Mechanisms in Infection by *Leishmania*. Exp Mol Pathol. 2002; 72: 132-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Rios YJM, Sousa O. Inmunología en la infección por *Leishmania*: conceptos actuales. Rev Méd Cient. 2010, 23:19-31. [\[Google Scholar\]](#)
40. Akopyants NS, Kimblin N, Secundino N, Patrick R, Peters N, Lawyer P, Dobson DE, Beverley SM, Sacks DL.. Demonstration of genetic Exchange during cyclical development of *Leishmania* in the sand fly vector. Science. 2009; 324: 265-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Nieves E, Rondon M. Sobrevivencia del parásito *Leishmania* en el insecto vector: interacciones moleculares. Rev Soc Venezolana Microbiol. 2007; 27:66-72.
42. Champagne DE, Valenzuela JG. Pharmacology of Haematophagous arthropod saliva. In: Wikell, S.K (Ed.), the Immunol. Host-ectoparasitic Arthrop. Relations. CAB Internat. Walling. Ox. U.K. 1996: 107-130. [\[Google Scholar\]](#)
43. Charlab R, Valenzuela J, Rowton ED, Ribeiro JM. Toward an understanding of the Biochemical and Pharmacological Complexity of the saliva of a Haematophagous Sand Fly *Lutzomyia longipalpis*. Euro Biol Lab. 1999; 96: 15155-60. [\[PubMed\]](#)
44. Nieves E, Buevas N, Rondón M, Gonzalez N. The salivary glands of two sand flies vectors of *Leishmania*: *Lutzomyia migonei* and *Lutzomyia ovallesi* (Diptera:Psychodidae). Biomedica. 2010; 30: 401-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
45. Warburg A, Saraiva E, Lanzaro GC, Titus RG, Neva F. Saliva of *Lutzomyia longipalpis* Sibling Species Differs in its Composition and Capacity to Enhanced Leishmaniasis. Phil Trans Biol Sci. 1994. 345: 223-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
46. Kamhawi S. Phlebotomine sand flies and *Leishmania* parasites: friends or foes? Trends Parasitol. 2006;22:439–45. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
47. Wahba M, Riera C. Salivary gland composition of some Old World vector sand fly. J. Egypt Soc.. Parasitol. 2006; 36: 289–96. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
48. Oliveira F, Jochim RC, Valenzuela JG, Kamhawi S.. Sand flies, *Leishmania*, and transcriptome-borne solutions. Parasitol Int. 2009; 58: 1–5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
49. Morris RV, Shoemaker CB, David JR, Lanzaro GC, Titus RG. Sandfly maxadilan exacerbates infection with *Leishmania* major and vaccinating against it protects against L. major infection. J Immunol. 2001;167:5226–30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
50. Menezes MJ, Costa DJ, Clarêncio J, Miranda JC, Barral A, Barral-Netto M, Brodskyn C, de Oliveira CI. Immunomodulation of human monocytes following exposure to *Lutzomyia intermedia* saliva. BMC Immunol. 2008; 9:1-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
51. Donnelly KB, Lima HC, Titus RG. Histologic characterization of experimental cutaneous Leishmaniasis in mice infected with *Leishmania braziliensis* in the presence or absence of sand fly vector salivary gland lysate. J Parasitol. 1998; 84: 97-103. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
52. Peters NC, Egen JG, Secundino N, Debrabant A, Kimblin N, Kamhawi S, Lawyer P, Fay MP, Germain RN, Sacks D. In vivo imaging reveals an essential role for neutrophils in Leishmaniasis transmitted by sand flies Science. 2008 15; 321: 970–4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
53. Belkaid Y, Valenzuela JG, Kamhawi S, Rowton E, Sacks DL, Ribeiro JM. Delayed-type hypersensitivity to *Phlebotomus papatasi* sand fly bite: an adaptive response induced by the fly? Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97: 6704–9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
54. Wahba M, Riera C, Abdel-Hamid YM, Kamal H. Immunomodulatory properties of sand fly saliva and its role on vertebrate host. J Egypt Soc Parasitol. 2005; 35(3 Suppl):1135-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
55. Laurenti MD, Silveira VM, Secundino NF, Corbett CE, Pimenta PP. Saliva of laboratoryreared *Lutzomyia longipalpis* exacerbates *Leishmania (Leishmania)* amazonensis infection more potently than saliva of wild-caught *Lutzomyia longipalpis*. Parasitol Int. 2009; 58: 220-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
56. Valenzuela JG, Belkaid Y, Garfield MK, Mendez S, Kamhawi S, Rowton ED, Sacks DL, Ribeiro JM. Toward a defined anti-*Leishmania* vaccine targeting vector antigens: characterization of a protective salivary protein. J Exp Med. 2001; 194: 331–42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
57. Rohousova I, Ozensoy S, Ozbel Y, Volf P. Detection of species-specific antibody response of humans and mice bitten by sandflies. Parasitol. 2005; 130: 493-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
58. Teixeira C, Gomes R, Collin N, Reynoso D, Jochim R, Oliveira F, Seitz A, Elnaiem DE, Caldas A, de Souza AP, Brodskyn CI, de Oliveira CI, Mendonca I, Costa CH, Volf P, Barral A, Kamhawi S, Valenzuela JG. Discovery of markers of exposure specific to bites of *Lutzomyia longipalpis*, the vector of *Leishmania infantum chagasi* in Latin America. PLoS Negl Trop Dis. 2010; 4: e638. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Barral A, Honda E, Caldas A, Costa J, Vinhas V, Rowton ED, Valenzuela JG, Charlab R, Barral-Netto M, Ribeiro JM. Human immune response to sand fly salivary gland antigens: a useful epidemiological marker? Am J Trop Med Hyg. 2000; 62: 740–5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Gomes RB, Brodskyn C, de Oliveira CI, Costa J, Miranda JC, Caldas A, Valenzuela JG, Barral-Netto M, Barral A. Seroconversion against *Lutzomyia longipalpis* saliva concurrent with the development of anti-*Leishmania chagasi* delayed-type hypersensitivity. J Infect Dis. 2002; 186: 1530–4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Buevas, N. Estudio Comparativo de las Glándulas Salivales de *Lutzomyia ovallesi* y *Lutzomyia migonei*, Flebotominos vectores de *Leishmania*. Tesis, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes-Venezuela. 2007.
62. Sánchez Y. Estudio de la saliva de *Lutzomyia ovallesi* (Ortiz, 1952) (Diptera: Psychodidae) como marcador de riesgo de transmisión de *Leishmania*. Tesis, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Universidad de Los Andes-Venezuela, 2010: 56 pp.
63. Guillen G. Proteínas salivales de *Lutzomyia migonei* (Diptera: Psychodidae): evaluación de la presencia de anticuerpos anti-saliva en sueros humanos y el impacto de la saliva en la metaciclogenesis de *Leishmania*. Tesis. Departamento de Biología, Facultad de Ciencias-Universidad de Los Andes, 2011.
64. Clements MF, Gidwani K, Kumar R, Hostomska J, Dinesh DS, Kumar V, Das P,

- Müller I, Hamilton G, Volfova V, Boelaert M, Das M, Rijal S, Picado A, Volf P, Sundar S, Davies CR, Rogers ME. Measurement of recent exposure to *Phlebotomus argentipes*, the vector of Indian visceral Leishmaniasis, by using human antibody responses to sand fly saliva. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 82: 801-7. [\[PubMed\]](#)
65. Nieves E, Sánchez Y, Sánchez H, Rondón M, González N., Carrero J. Sand fly saliva of *Lutzomyia ovallesi* (Diptera: Psychodidae) as a possible marker for the transmission of *Leishmania* in Venezuela Andes región. *J Vector Borne Dis.* 2012; 49:8-14. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
66. Kamhawi S, Belkaid Y, Modi G, Rowton E, Sacks D. Protection against cutaneous leishmaniasis resulting from bites of uninfected sand flies. cell-mediated immune response and a delayed-type hypersensitivity to the salivary antigens. *Science.* 2000; 290: 1351-4. [\[PubMed\]](#)
67. Gomes R, Teixeira C, Teixeira MJ, Oliveira F, Menezes MJ, Silva C, de Oliveira CI, Miranda JC, Elnaïem DE, Kamhawi S, Valenzuela JG, Brodskyn CI. Immunity to a salivary protein of a sand fly vector protects against the fatal outcome of visceral leishmaniasis in a hamster model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105: 7845-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
68. Hoffman RM. Cellular and subcellular imaging in live mice using fluorescent proteins. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13:537-44. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Nieves E, Sánchez M, Rondón M. Las proteínas salivales de los flebotominos en la transmisión de *Leishmania* y su impacto epidemiológico. *Avan Biomed* 2013; 2: 23-31



Linfoma primario de páncreas en un paciente de 27 años de edad. Reporte de un caso (Primary Lymphoma of Pancreas in a 27 year-old patient. A case report)

Andrea Fargier-Paoli ¹✉, Estrella Uzcátegui ², Fabiana Noboa ², José Plata ²

¹ Médico Interno en Cirugía General, IAHULA, Mérida-Venezuela. ² Médico Especialista en Cirugía General, Adjunto del Servicio de Cirugía General, IAHULA. Mérida-Venezuela.

[CASO CLINICO]

Recibido: 09 de Febrero de 2012. Aceptado: 03 de Mayo de 2012.

Resumen

Los linfomas representan una pequeña fracción de todas las neoplasias malignas de páncreas, siendo inferior al 1 o 2%, y es aún más extremadamente extraño en individuos menores de 35 años, por lo que presentamos caso de linfoma primario de páncreas en un paciente de 27 años de edad, que presentó ictericia y dolor abdominal, como única sintomatología. El ultrasonido abdominal solo reportó litiasis biliar mixta, por lo que se programó cirugía electiva para colecistectomía y exploración biliar. El hallazgo intraoperatorio inesperadamente indicó una tumoración a nivel de cabeza del páncreas, y se procedió a realizar una biopsia de la lesión, colecistectomía e inserción de tubo de Kher en la vía biliar principal, ante la imposibilidad de manejo endoscópico posterior con endoprotesis. Adicionalmente, se inició un protocolo de estudio postoperatorio, hacia la búsqueda de marcadores tumorales y tomografía axial computarizada (TAC) abdomino-pélvica, esta última evidenció tumoración en cabeza de páncreas sin infiltración a órganos vecinos o estructuras vasculares. El estudio histopatológico mostro un linfoma de páncreas, por lo que se complementaron los estudios de extensión e inició tratamiento a base de quimioterapia. En la actualidad tiene 6 meses de tratamiento con adecuada respuesta al mismo, dada por una disminución en el tamaño del tumor corroborada por tomografía y desaparición de la ictericia. Debido a los pocos casos reportados de linfoma primario de páncreas en individuos menores de 35 años, decidimos reportar este caso a fin evidenciar la importancia de un diagnóstico preoperatorio correcto, para evitar terapéuticas inadecuadas.

Palabras clave

Linfoma, páncreas, ictericia.

Abstract

Pancreatic lymphomas is a rare (less than 1-2%) pancreatic malignant neoplasms, but is extremely rare in under 35 years-old. A rare case of Primary Lymphoma of Pancreas in a 27 years old patient is described, who was initially treated for abdominal pain and jaundice. Ultrasonographic images showed a mixt biliary stone disease, and he was taken to operation room for elective cholecystectomy and biliary exploration. We found a large tumor in pancreatic head, and we decided to take a biopsy specimen retrieval, cholecystectomy and Kher tube insertion in chodelocus. A serum oncologic markers and CT scan was performed as a postoperative studies. A pancreatic head tumor without any evidence of adjacent or vascular structures infiltration was found. Pathology report showed a primary pancreatic lymphoma and adjuvant chemotherapy was initiated. Six months after surgery and chemotherapy treatment, a diminished size of the tumor was showed by CT and no jaundice was reported. Because of the exceedingly rare in patients younger than 35 year-old, we decided to report it, in order to accurate preoperative diagnosis and treatment.

Keywords

Lymphoma, pancreas, jaundice.

Introducción

Los linfomas en páncreas representan un pequeño porcentaje dentro de las neoplasias malignas de páncreas siendo sólo de 1 a 2% y menor al 1% de la forma extranodal del linfoma no Hodgkin (1-2). Se conocen como la forma extranodal del linfoma siendo la menos frecuente el páncreas, ya que lo que usualmente ocurre es una infiltración de la glándula por enfermedad avanzada (3). La obstrucción biliar secundaria a tumores malignos es un problema clínico frecuente, pero la misma es raramente causada por procesos linfoproliferativos (3). Estos generalmente se presentan como una masa solitaria a nivel de la cabeza del páncreas indistinguible macroscópicamente del adenocarcinoma primario (4). Desde el punto de vista de los síntomas, la imagen tomográfica y los marcadores tumorales el linfoma pueden simular un adenocarcinoma pancreático de allí la importancia de un diagnóstico preoperatorio adecuado, pero los linfomas son mucho más susceptibles a tratamiento no quirúrgico (5) y con mejor respuesta al tratamiento adyuvante aún en los casos muy avanzados (13). Debido a los pocos casos encontrados de linfoma primarios de páncreas en la literatura, especialmente en pacientes menores de 35 años (6) presentamos el caso y revisamos la literatura.

Caso clínico

Paciente masculino de 27 años de edad, sin antecedentes personales patológicos de importancia quien consulta por presentar ictericia cutáneo-mucosa

progresiva de 1 mes de evolución, acolia, coluria con prurito generalizado, sin pérdida de peso acompañado de dolor abdominal de leve intensidad a nivel de epigastrio. Al examen físico se encuentra en aparente buen estado general, siendo solo positivo la presencia de tinte icterico en piel y mucosas además de leve dolor a la palpación en hipocondrio derecho. En la paraclínica solicitada a nivel de laboratorio se reporta en Hematología: Hb 14 gr%, Hto 43%, leucocitos 9000 mm³, plaquetas 450.000 mm³, glicemia 110 mg/dL, creatinina 0,9 mg/dL. Bilirrubina total 12 mg/dL con directa en 10 mg/dL e indirecta en 2 mg/dL y fosfatasa alcalina en 270 U/L. El test de Elisa para HIV fue negativo. La ecografía abdominal informa litiasis biliar mixta. Vías biliares intra y extrahepatica dilatadas con coledocolitiasis, vesícula biliar dilatada con imágenes hiperrefringentes que dejan sombra acústica posterior, litiasis renal bilateral (Fig. 1a y 1b). Siendo la impresión diagnóstica de ingreso: Ictericia obstructiva secundaria a litiasis biliar mixta. Programándose en forma electiva para colecistectomía convencional mas exploración biliar en vista de la no disponibilidad de manejo endoscópico para el momento. Se practica laparotomía subcostal derecha evidenciándose vesícula biliar aumentada de tamaño de 12cms de longitud, de paredes engrosadas con múltiples litos en su interior, tumoración a nivel de cabeza pancreática de consistencia pétreo, aspecto blanquecino de 8x4 cms de diámetro aproximadamente, sin infiltración a estructuras vasculares ni circundantes, vísceras macizas como bazo e hígado sin lesiones macroscópicas, vísceras huecas, peritoneo parietal, fondo de saco de Douglas libres de lesiones al igual que retroperitoneo no palpándose adenopatías

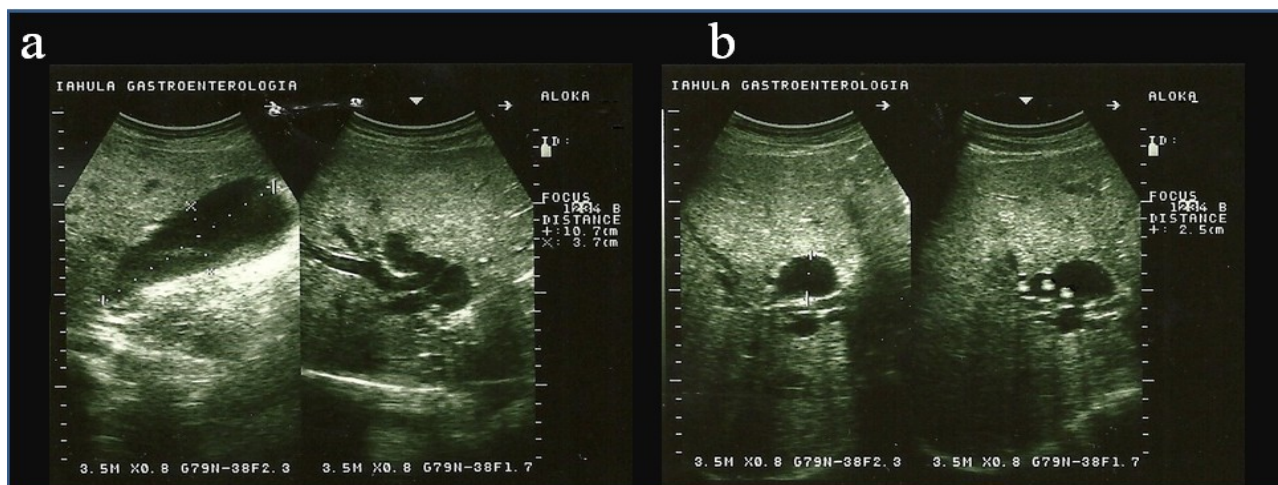


Figura 1. Ecografía abdominal. 1a: Reporta vesícula aumentada de tamaño con litiasis en su interior y dilatación de la vía biliar intra y extrahepatica. 1b: Se evidencia coledocolitiasis.



Figura 2. Tomografía Axial Computarizada (TAC). 2a: Se aprecia dilatación de la vía biliar. 2b: Se evidencia gran tumoración de 10x8cms de diámetro a nivel de cabeza pancreática retroperitoneo normal.

paraaorticas hasta donde lo permitió la incisión abdominal. Por lo que se procede a realizar colecistectomía, inserción de tubo de Kher en vía biliar principal mas toma de biopsia incisional a nivel de cabeza pancreática. En vista de los hallazgos operatorios que no coincidieron con el diagnóstico presuntivo preoperatorio se inician estudios complementarios como tomografía abdomino-pelvica y marcadores tumorales en espera de reporte histopatológico. Al confirmarse el diagnóstico de linfoma, se solicito TAC de cuello y tórax como protocolo de oncología médica no reportándose alteraciones.

La tomografía Axial Computarizada (TAC) abdomino- pélvica, evidencio dilatación de la vía biliar principal intra y extrahepática secundaria a compresión extrínseca. Presencia de tumoración sólida de 6.3 x 6.4 cm a nivel de cabeza pancreática compatible en primer lugar con carcinoma, sin afección de la grasa peripancreática ni evidencia de adenopatías. Hígado, bazo y retroperitoneo sin alteraciones (Fig. 2a y 2b). Sin adenopatías retroperitoneales paraorticas, presencia de drenaje a nivel de colédoco, status postcolecistectomía. Mientras que la TAC de Tórax, muestra proceso intersticial difuso a predominio anterior del lóbulo medio en segmento superior. Engrosamiento peribronqueal impresiona ser de patología reactiva. TAC de cuello normal.

Marcadores tumorales Ca 19-9 y ACE, muestran elevación solo de Ca 19.9, con valores de 210 U/mL característico en las obstrucciones biliares de tipo tumoral.

El reporte de estudio histopatológico e inmunohistoquímica, mostro a nivel de vesícula colecistitis crónica con litos en su interior. Páncreas: los cortes histológicos del material examinado corresponden a tejido pancreático con neoplasia maligna de estirpe epitelial, constituida por células con moderada a escasa cantidad de citoplasma, núcleos con marcado pleomorfismo, algunos hiper cromáticos, otros con cromatina en grumos, reforzamiento de la membrana nuclear y presencia de mitosis atípicas (Fig.3) con diagnostico presuntivo de adenocarcinoma poco diferenciado por lo que se solicita Inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico que a su vez reporta: a.- tejido pancreático con abundante infiltrado linfocitario atípico difuso inmunoreactivo al antígeno común leucocitario(CD45/LCA) y marcadores de células B (CD20/L26 y CD79a), b.-los marcadores de diferenciación epitelial: citoqueratina de amplio espectro (CK AE1/AE3) y el antígeno de membrana epitelial (EMA) fueron negativos, lo cual descarta el diagnostico de carcinoma. Siendo los hallazgos inmunohistopatologicos compatibles con síndrome linfoproliferativos de células B (linfoma no Hodgkin).

Discusión

Los linfomas primarios de páncreas son raros como localización extranodal, reportándose cerca de 150 casos en los últimos 50 años (1). La edad de presentación también es inusual en nuestro caso ya que el promedio en el linfoma es de 59 años, según la serie más grande de pacientes (5), el sexo masculino

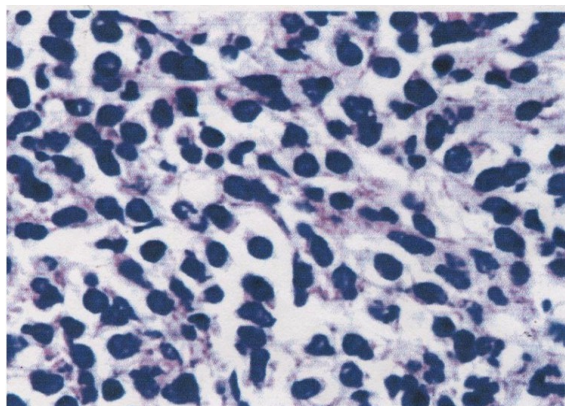


Figura 3. Muestra el tejido pancreático con neoplasia maligna las células con moderada a escasa cantidad de citoplasma, núcleos con marcado pleomorfismo, algunos hiper cromáticos, otros con cromatina en grumos, reforzamiento de la membrana nuclear y presencia de mitosis atípicas.

esta considerablemente más afectado siendo la relación de 2:1, aunque en pacientes menores de 35 años esta relación disminuye.

Revisando la literatura en publicaciones como la de Grimison (4), Boddie (7), Shtamler (8) y Joly (9) encontramos, un predominio en el sexo masculino, con una duración de la enfermedad entre las 4 a 6 semanas y en edades comprendidas entre los 23-44 años, siendo su clínica predominante la ictericia, la pérdida de peso y dolor abdominal. Los estudios complementarios evidencian lesiones siempre mayores a los 5 cms. El cuadro clínico se presenta con ictericia en el 35% (10) de los casos, aunque autores como Arangón (1) lo reporta con del 100%, siendo en la mayoría de los casos el motivo de consulta ocasionada por el efecto compresivo de masa tumoral sobre la vía biliar, características que se encuentran en nuestro caso excepto por la pérdida de peso.

El diagnóstico preoperatorio puede ser realizado con métodos no invasivos, como la ecografía o TAC (1) que permite una biopsia guiada con aguja fina, es una técnica útil pero que requiere de radiólogos experimentados y patólogos para obtener un diagnóstico de una pequeña cantidad de tejido y cuando no disponemos de ellos sólo se harán diagnósticos presuntivos a diferencia de la ecoendoscopia que permite realizar una PAAF dirigida que dará el diagnóstico de certeza y ha mejorado considerablemente la precisión del diagnóstico por la obtención de tejidos adecuados (5,15). La CPRE cumple un rol terapéutico mas no diagnóstico en todas las ictericias obstructivas extrínsecas que permite colocar una prótesis biliar que mejorara el cuadro

obstructivo mientras se espera la terapia adyuvante en el caso reportado no se realizo dicho procedimiento por no disponerse de él.

Estos estudios no fueron realizados preoperatoriamente ya que su diagnóstico presuntivo de ingreso fue una litiasis biliar mixta. Sin embargo está establecido que ninguno de los diferentes métodos por imágenes son lo suficientemente específicos como para establecer el diagnóstico diferencial entre la infiltración linfomatosa del páncreas y un tumor sólido, así como de otras entidades incluidas en el diagnóstico diferencial de masas pancreáticas como es la pancreatitis crónica o las formas nodulares autoinmunes (2).

Una vez obtenido el diagnóstico definitivo se procedió al protocolo de estudio como fue determinación de marcadores tumorales Ca19-9 y ACE, TAC de cuello y tórax, estudio de inmunohistoquímica de la pieza operatoria e inicio de adyuvancia con quimioterapia según esquema implementado por oncología médica siendo clasificado en un estadio IE ya que presenta afección de un solo órgano extralinfático afectado. El Ca19-9 es un marcador tumoral que se eleva en patologías malignas del área biliopancreático condiciones donde coexiste ictericia obstructiva. Estos valores deben correlacionarse con la clínica y niveles de bilirrubina ya que también puede elevarse en patologías benignas pero estos niveles son mucho mas elevados en los casos tumorales (12) además de que al drenarse la bilis estos niveles disminuyen en todos los casos benignos y sólo en algunos malignos (14).

Debemos saber que para que un linfoma gastrointestinal sea considerado primario debe contar con los siguientes criterios clínicos presentados por Behrns y col (11): a.- ausencia de linfadenopatía superficial o ganglios linfáticos mediastinales en la radiografía de tórax, b.- conteo normal de leucocitos en la sangre periférica, c.- masa principal en el páncreas con compromiso linfático confinado a la región peripancreática, d.- ausencia de compromiso hepático o esplénico. Criterios que se cumplen en el caso presentado.

Lo ideal es realizar el diagnóstico sin llegar a procedimientos invasivos y de envergadura como el Whipple, pero en ocasiones esto es difícil ante la similitud macroscópica con un carcinoma de páncreas (4,16) haciéndose el diagnóstico en la mayoría de los casos a través del estudio histopatológico. En nuestro caso se realizó una biopsia quirúrgica sin resección lo que evito la morbimortalidad de la cirugía radical, la cual se realiza hasta en un 21% de los casos por errores diagnósticos preoperatorios (4).

Referencias

1. Aragón Carrasco V, Vegas Navarro G, Rivas Miño L, Carayhua Pérez D. Linfoma Primario de Páncreas. Rev Gastroenterol Peru. 2006; 26:390-4. [\[pubmed\]](#) [\[Google Shcolar\]](#).
2. Naito Y, Okabe Y, Kawahara A, Taira T, Yamaguchi T, Abe H, Arikawa S, Nakayama M, Yasumoto M, Eriguchi N, Naito H, Kage M, Yano H. Guide to diagnosing primary pancreatic lymphoma, B-cell type: Immunocytochemistry improves the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography -guided fine needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol. 2011 Mar 17 doi:10.1002/dc.21662. [\[pubmed\]](#)
3. Paissan A, Wachs A, Arias M, Abeldaño A, Frider B. Ictericia obstructiva asociada a linfoma de Burkitt en un adulto inmunocompetente. Acta Gastroenterol Latinoam 2007;37: 246-9. [\[pubmed\]](#) [\[Google Shcolar\]](#)
4. Murrieta Gonzalez H, Villalobos Prieto A, García Correa S. Linfoma: Aspectos clínicos y de imagen. Anales de Radiología México 2009;1:81-97.
5. Grimison PS, Chin MT, Harrison ML, Goldstein D. Primary pancreatic lymphoma--pancreatic tumours that are potentially curable without resection, a retrospective review of four cases. BMC Cáncer 2006; 6: 117-25. [\[pubmed\]](#) [\[Google Shcolar\]](#)
6. Hart MJ, White TT, Brown PC, Freeny PC Potentially curable masses in the pancreas.. Am J Surg 1987;154:134-6. [\[pubmed\]](#) [\[Google Shcolar\]](#)
7. Boddie AW Jr, Eisenberg BL, Mullins JD, Schlichtemeier AL The diagnosis and treatment of obstructive jaundice secondary to malignant lymphoma: a problem in multidisciplinary management. J Surg Oncol 1980;14:111-23. [\[pubmed\]](#) [\[Google Shcolar\]](#)
8. Shtamler B, Bickel A, Manor E, Ben Shahar M, Kuten A, Suprun H Primary lymphoma of the head of the pancreas. J Surg Onc 1988;38:48-51. [\[pubmed\]](#) [\[Google Shcolar\]](#)
9. Joly I, David A, Payan MJ, Sahel J, Sarles H A case of primary non-Hodgkin's lymphoma of the pancreas. Pancreas 1992;7: 118-20. [\[pubmed\]](#)
10. Serin KR, Güven K, Ozden I, Doğan O, Gök K, Demir C, Emre A Curative Chemoradiotherapy of Primary Pancreatic Lymphoma with Vertebral Metastasis: Palliation of Persistent Biliary Stricture by Roux-en-Y Hepaticojejunostomy. Case Rep Gastroenterol. 2011;5: 642-7. [\[pubmed\]](#) [\[Google Shcolar\]](#)
11. Behrns KE, Sarr MG, Strickler JG. Pancreatic lymphoma: is it a surgical disease?. Pancreas. 1994;9: 662-7. [\[pubmed\]](#) [\[Google Shcolar\]](#)
12. Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. Eur J Surg Oncol. 2000; 26:474-9. [\[pubmed\]](#) [\[Google Shcolar\]](#)
13. Selfa Muñoz A, López Segura Rdel P, Quintero Fuentes D, Mundi Sánchez-Ramade JL, Salmerón J Linfoma primario de páncreas diagnosticado por ecoendoscopia. Gastroenterol Hepatol. 2011; 34:721-2. [\[pubmed\]](#) [\[Google Shcolar\]](#)
14. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, Pinto E, Roviello F CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant condition. Am J Surg. 2009;198: 333-9. [\[pubmed\]](#)
15. Gimeno-García AZ, Alonso MM, García Castro C, Nicolás Pérez D, Quintero E Linfoma pancreático primario diagnosticado mediante punción aspiración con aguja guiada por ultrasonografía endoscópica Gastroenterol Hepatol. 2010;33: 638-42 [\[pubmed\]](#) [\[Google Shcolar\]](#)
16. Mulkeen A, Yoo P, Cha Ch. Less common neoplasms of the pancreas World J Gastroenterol 2006; 12: 3180-5 [\[pubmed\]](#) [\[Google Shcolar\]](#)

Como citar este artículo: Fargier-Paoli A, Uzcátegui E, Noboa F, Plata J, Linfoma primario de páncreas en un paciente de 27 años de edad. Reporte de un caso. *Avan Biomed* 2013; 2: 32-6

Carcinoma urotelial primario de la trompa uterina, una patología infrecuente: reporte de un caso

(Primary Carcinoma of the uterine tube, an unusual malignant pathology: case report)

Stefano Pozzobon-Borregales ¹✉, Jesús Rico-Castillo ¹, Pierina Petrosino-Tepedino ², Melisse Milano ², Julio Cesar Lacruz ³

¹ Estudiante de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida-Venezuela. ² Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Mérida-Venezuela. ³ Servicio de Oncología, Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela

[CASO CLINICO]

Recibido: 08 de Abril de 2012. Aceptado: 17 de Julio de 2012.

Resumen

El carcinoma primario de la trompa uterina es una patología maligna infrecuente que ocurre entre el 0,1% al 1,8% de todos los tumores malignos del organismo, siendo aun menos frecuente el tipo histológico transicional o urotelial que representa el 10% de los tumores malignos de trompa uterina. Se presentan principalmente entre la 5ta y 7ma décadas de la vida, y clínicamente se manifiesta, en el 18% de los casos, con la triada de masa palpable y/o distensión abdominal, dolor pélvico y metrorragia. Presentamos el caso de una paciente de 44 años de edad quien inicia enfermedad actual en diciembre del 2010, con antecedente de dolor pélvico y sangrado genital continuo. En la resonancia magnética se apreció un lesión ocupante de espacio parauterina derecha, sugestiva de neoplasia maligna de ovario derecho. El reporte del marcador tumoral Ca 125 mostró valores elevados, acompañado de clínica y paraclínica sugestiva enfermedad tumoral maligna. Se decidió realizar laparotomía ginecológica en la que se evidenció tumoración en trompa uterina derecha. El estudio histológico se concluyó como carcinoma con diferenciación urotelial. Posteriormente se realizó cirugía de estadiaje, que incluyó lavado peritoneal, histerectomía total, salpingooforectomía izquierda, omentectomía subcolónica, apendicectomía y linfadenectomía bilateral selectiva. El reporte de biopsia de dichas piezas operatorias resultaron negativas para malignidad. La paciente se encuentra actualmente libre de enfermedad. Dado lo infrecuente de la patología se reporta este caso.

Palabras clave

Trompa uterina, carcinoma urotelial, primario, patología, cancer, maligno.

Abstract

Primary Carcinoma of the uterine tube is an unusual malignant pathology that occurs between the 0,1% and the 1,8% of all malignant tumors, being the urothelial histological type even less frequent, which represents 10% of malignant tumors of the uterine tubes. These tumors usually appear in women between the 5th and 7th decades, and in 18% of the cases they become clinically manifest with the following triad: palpable mass and/ or abdominal distention, pain, and metrorrhagia. We present a case of a 44 year old woman who began current pathology in December 2010 with pelvic pain and continuous genital bleeding. The magnetic resonance reported a lesion that occupied the right parauterine space, and suggested a malignant neoplasia of the right ovary. The report of Ca-125 tumor marker showed high values, along with symptoms and paraclinic results that suggested a malignant disease. A gynecologic laparotomy was performed, with evidence of a right Fallopian tube tumor. The histological study was concluded as a Carcinoma with Urothelial differentiation. Afterwards, a staging surgery was performed, which included peritonea washing out, total hysterectomy, left salpingo-oophorectomy, omentectomy, appendicectomy, and selective, bilateral lymphadenectomy. The biopsy report from the surgical pieces was negative for malignancy. Actually, the patient is disease-free. This case was reported given the unusual of the pathology.

Keywords

Uterine tube, urothelial carcinoma, pathology, cancer, malignant.

Introducción

El carcinoma primario de la trompa uterina es una de las patologías ginecológicas más infrecuentes, con una incidencia aproximada de un 0,1 a 1,8% (1-3). Según la bibliografía mundial, el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma en un 90% de los casos, y el carcinoma urotelial en un 10%. La edad de presentación tiene un rango amplio, pero principalmente se presenta en edades postmenopausicas entre los 50 y 70 años de vida (5). Para considerar un carcinoma como primario de trompa uterina, éste se debe encontrar macroscópicamente dentro de la misma, y el ovario y útero no deben presentar tumor, o en caso de existir, debe ser claramente distinto (4). La sintomatología esta caracteriza por sangrado vaginal, dolor pélvico y tumoración pélvica palpable, aunque esta tríada es considerada patognomónica del carcinoma tubárico su incidencia en baja (5), en muchos casos los síntomas son vagos e inespecíficos por lo que generalmente el estudio se orienta a patologías de útero y ovario, por tal motivo el diagnóstico de carcinoma de trompa uterina es realizado con poca frecuencia antes de la cirugía y se concluye de forma transoperatorias o posterior a los estudios anatomopatológicos. Los estudios que se usan como apoyo diagnóstico son: citología cervicovaginal, legrado uterino instrumental, histeroscopia, biopsia de endometrio, ultrasonido pélvico, tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear (6). Debido a la rareza de la enfermedad no existen protocolos de tratamiento controlados, empleándose las estrategias de tratamiento para el carcinoma epitelial de ovario (7).

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) aceptó en 1991, un sistema de estadificación para el cáncer de trompa uterina, lo que facilita el manejo, diagnóstico, la etapificación quirúrgica y la fijación de criterios terapéuticos (1,2).

Caso clínico

Paciente femenina de 44 años de edad quien consulto al servicio de ginecológica en diciembre del 2010, por presentar dolor en fosa ilíaca derecha de 2 meses de evolución, el cual aumentó en intensidad y que no calmó con analgésicos comunes, además refería trastornos menstruales con sangrado continuo, el cual había respondido al tratamiento médico con medroxiprogesterona.

Entre los antecedentes personales se destacan, menarquía a los 12 años, ciclos regulares hasta septiembre del 2010, Fecha de ultima menstruación el 20/09/2010, niega uso de anticonceptivos orales y fue intervenida en marzo de 2009 de una mastectomía parcial en mama izquierda por microcalcificaciones, con reporte histopatológico de hiperplasia ductal sin atipias. Entre los antecedentes familiares se encuentra el de madre fallecida por cáncer gástrico. Al examen físico ginecológico presentaba anexo derecho doloroso a la palpación con aumento de tamaño. Anexo izquierdo no palpable. Se solicitaron los siguientes estudios en diciembre de 2010: 1) Citología vaginal: normal; 2) Resonancia magnética: reporte útero con diámetros normales, línea endometrial normal, Lesión ocupante de espacio en región parauterina derecha, sugestiva de cistoadenocarcinoma de ovario derecho; 3) Rectosigmoidoscopia: normal y 4) Marcadores tumorales: CEA normal, Ca 125 = 856,6 U/mL (VN: 0-35 U/mL); En base a los hallazgos clínicos y paraclínicos, sugestivos de de tumor pélvico maligno de origen ovárico, se realizó laparotomía ginecológica oncológica con biopsia extemporánea. Los hallazgos quirúrgicos fueron los siguientes: tumoración bilobulada en trompa uterina derecha de \pm 20 cm de largo y 8 cm de diámetro, de consistencia firme en su tercio distal, vascularizada y que impresionaba comprometer la región ampular de la trompa uterina; torción del pedículo infundibulopélvico derecho; resto de la trompa uterina con necrosis hasta la unión con el cuerno uterino derecho; \pm 5 cc de líquido serohemático en cavidad pélvica; ambos ovarios normales, útero normal, trompa uterina izquierda normal y resto de órganos pélvicos y abdominales macroscópicamente sin lesiones sugestivas de malignidad. Se practicó salpingectomía total derecha y se envió la muestra para biopsia extemporánea, con reporte diferido, no concluyente de malignidad, por lo que se decidió esperar el estudio anatomopatológico definitivo.

El informe de biopsia definitivo reportó pieza quirúrgica de trompa uterina de 10 cm de longitud. El extremo distal (ampular), se encontraba deformado, de aspecto tumoral, de 6,5 cm de diámetro, pardo vinoso alternado con áreas pardo claras. Al corte, dicha lesión era de consistencia semifirme con superficie de corte pardo vinoso de aspecto hemorrágico, alternando con áreas blanco-grisáceas de aspecto tumoral (Figura 1). Resto de la trompa uterina con luz dilatada con aplanamiento de los pliegues y luz ocupada con abundante liquido de

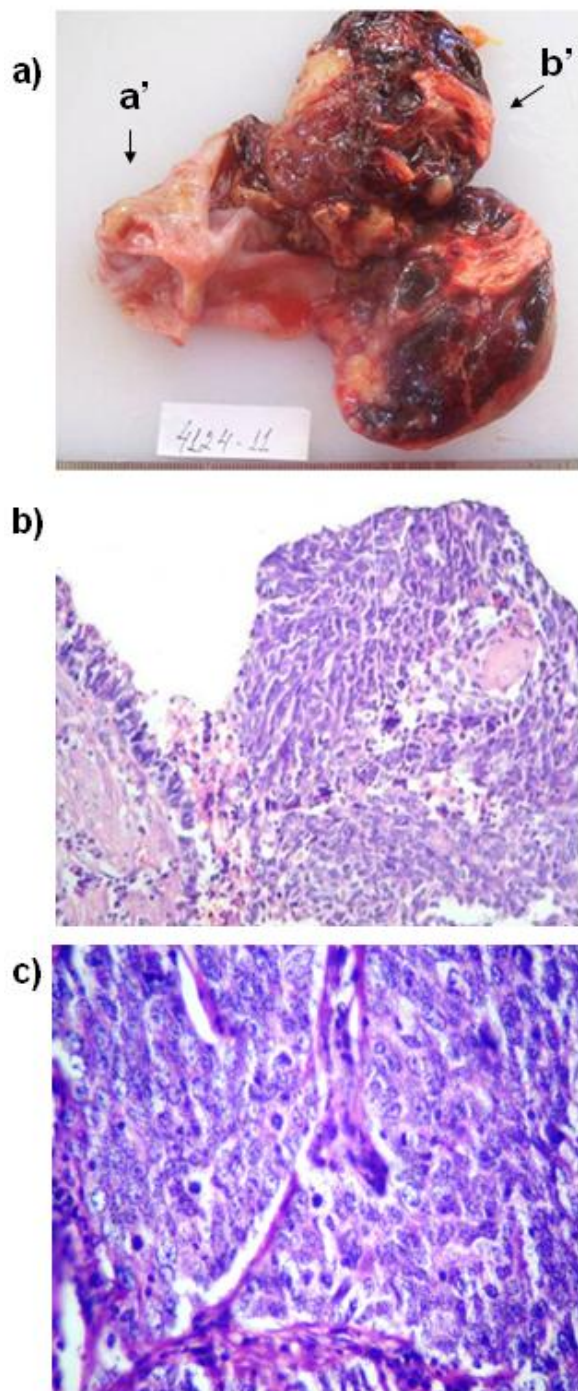


Figura 1. a) Trompa uterina mostrando el borde quirúrgico de resección (a') y la lesión tumoral sólida pardo rosada de 6,5 cm de diámetro en el extremo distal (b') b) Transición entre epitelio tubárico y carcinoma transicional (Hematoxilina-Eosina 200X). c) Neoplasia maligna de estirpe epitelial de aspecto transicional (urotelial), constituida por células con moderada cantidad de citoplasma, núcleos pleomórficos con cromatina en grumos, nucleolos evidentes y abundantes mitosis atípicas (Hematoxilina-Eosina 400X).

aspecto hemático. El estudio microscópico reportó neoplasia maligna de estirpe epitelial con diferenciación urotelial (células transicionales), constituida con proliferación de células con moderada cantidad de citoplasma mal definido, núcleos pleomórficos con cromatina en grumos, reforzamiento de la membrana nuclear, nucléolos evidentes y abundantes mitosis atípicas. Dichas células se disponen en masas y nidos irregulares delimitados por delicados tabiques de tejido conectivo, focos de necrosis tumoral focal y borde quirúrgico de resección negativo para malignidad. Concluyéndose como Carcinoma tubárico con diferenciación urotelial. En abril del 2011, se realizó cirugía de estadiaje, realizándose lavado peritoneal, hysterectomía total, salpingo-ooforectomía izquierda, omentectomía subcolónica, apendicectomía y linfadenectomía bilateral selectiva con reporte histopatológico negativo para malignidad, y clasificada como Estadio I. La paciente fue referida al servicio de oncología médica, actualmente se encuentra en período libre de enfermedad y asintomática para patologías neoplásicas del tracto urinario.

Discusión

Los tumores malignos primarios de la trompa uterina son una de las patologías ginecológicas más infrecuentes, representando el 0.3% de todos los cánceres del aparato genital femenino (8). Entre los tipos histológicos, el más frecuente es el adenocarcinoma con un 90% (11). El caso presentado correspondió al tipo histológico transicional (urotelial), el cual representa el 10% de los tumores de trompa uterina, junto al tipo endometriode .

Los criterios histopatológicos que se emplean desde 1950 para diferenciar las neoplasias de trompa uterina de otras neoplasias ginecológicas son: 1) macroscópicamente el tumor principal debe estar en la trompa uterina, 2) microscópicamente la mucosa de la trompa uterina debe estar afectada, 3) se debe demostrar la transición de epitelio benigno a maligno en dicha trompa (5). Estos criterios más otros estudios de extensión nos ayudan al diagnóstico diferencial de otras patologías como son carcinoma primario de ovario o metastásico, salpingitis crónica, salpingitis tuberculosa, salpingitis ístmica nudosa y artificios por cauterización.

En el presente caso, la paciente tenía 44 años para el momento del diagnóstico, edad por debajo de la reportada en la literatura, donde se establece que es más frecuente en pacientes postmenopausicas,

Tabla 1. Clasificación modificada de la FIGO para el carcinoma de las trompas de Falopio (1998) (11).

Clasificación y descripción
Etapa 0: Carcinoma in situ (limitado al epitelio de la trompa).
Etapa I: Progresión limitada a la trompa.
Etapa IA: Progresión limitada a una trompa sin extensión a la serosa, ascitis conteniendo células malignas o lavado peritoneal positivo.
Etapa IA-0: Progresión limitada a una trompa sin extensión a la lámina propia.
Etapa IA-1: Progresión limitada a una trompa con extensión a la lámina propia, pero sin extensión a la muscularis.
Etapa IA-2: Progresión limitada a una trompa sin extensión a la muscularis.
Etapa IB: Progresión limitada a ambas trompas sin extensión a la serosa, ascitis conteniendo células malignas o lavado peritoneal positivo.
Etapa IB-0: Progresión limitada a ambas trompas sin extensión a la lámina propia.
Etapa IB-1: Progresión limitada a ambas trompas sin extensión a la lámina propia, pero sin extensión a la muscularis.
Etapa IB-2: Progresión limitada a ambas trompas con extensión a la muscularis.
Etapa IC: Tumor de cualquiera etapa IA o IB, pero sin extensión a la serosa o con ascitis conteniendo células malignas o con lavado peritoneal positivo.
Etapa I (F): Tumor limitado a la fimbria terminal de las trompas sin invasión a la pared de las trompas.
Etapa II: Tumor que envuelve a una o ambas trompas con extensión a la pelvis.
Etapa IIA: Extensión y/o metástasis al útero y/o ovarios.
Etapa IIB: Extensión a otros órganos de la pelvis.
Etapa IIC: Tumor de cualquier etapa IIA o IIB con ascitis conteniendo células malignas o lavado peritoneal positivo.
Etapa III: Tumor que envuelve una o ambas trompas con implantes peritoneales fuera de la pelvis, incluyendo metástasis superficial del hígado y/o ganglios positivos retroperitoneales o inguinales. Tumor limitado a la pelvis, excepto con extensión histológica probada al intestino delgado y epilón.
Etapa IIIA: Tumor grueso limitado a la pelvis con ganglios negativos, pero con confirmación histológica microscópica de siembras en la superficie peritoneal del abdomen.
Etapa IIIB: Tumor que envuelve una o ambas trompas con implantes gruesos visibles, confirmado histológicamente en la superficie peritoneal del abdomen, ninguno excediendo 2 cm de diámetro. Ganglios linfáticos negativos.
Etapa IIIC: Implantes abdominales >2 cm de diámetro y/o ganglios inguinales o retroperitoneales positivos.
Etapa IV: La progresión envuelve una o ambas trompas con metástasis distante. Si está presente efusión pleural, con líquido positivo de células malignas y metástasis en el parénquima hepático.

nulíparas y entre los 50 y 70 años de edad. Actualmente, estudios de biología molecular han revelado que el carcinoma de trompa de Falopio se caracteriza por un genotipo altamente mutable en el

patrón de ploidia de DNA y frecuentes alteraciones del gen P53, con sobreexpresión (80%). Se ha propuesto que los carcinomas serosos de la pelvis, incluido el de ovario, el de trompa de Falopio y el peritoneal, tienen

una causa común, a raíz de la observación de pacientes con cáncer de mama y mutaciones BRCA-1 y BRCA-2 (9).

Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas, presentándose la tríada de Latzko en un 15%, caracterizada por sangrado vaginal, dolor pélvico y tumoración palpable pélvica (10), cumpliendo nuestra paciente dos de estos parámetros. También se pueden encontrar dolor tipo cólico con descarga vaginal, abdomen agudo con peritonitis por descarga del contenido de la trompa hidrópica tumoral en la cavidad peritoneal. Otra forma de presentación es polaquiuria y constipación por la compresión de la vejiga y el recto por la masa tumoral (11). Por ser el cáncer primario de trompa uterina una neoplasia muy rara y, por otra parte, por cursar con síntomas y signos similares a los de otras enfermedades pélvicas, su diagnóstico suele ser difícil antes de la cirugía, realizándose durante el acto quirúrgico o posterior al estudio anatomopatológico. En mujeres asintomáticas, se descubre de manera incidental cuando se realiza otro tipo de cirugías como histerectomía vaginal y salpingo-ooforectomía.

La estadificación se establece luego de la cirugía, según la clasificación FIGO, y en 40 a 50% de los casos, las pacientes se encuentran en Estadío III, en el caso presentado, nuestra paciente se encontraba en Estadío I, pues el tumor se encontraba limitado a la trompa uterina, sin extensión a otros órganos pélvicos (Tabla 1) (11). En algunos reportes se menciona que la supervivencia a cinco años con tumores en Estadío I es del 64%, en estadío II del 42%, en estadío III del 32% y en estadío IV del 17% (6), actualmente nuestra paciente se encuentra en control oncológico y libre de enfermedad.

Para sustentar el diagnóstico, se sugieren numerosos estudios complementarios preoperatorios como la citología cervicovaginal, legrado uterino instrumental, histeroscopia, biopsia de endometrio, ultrasonido pélvico, tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear (6).

A la paciente del presente caso, se le practicaron la citología vaginal, resonancia magnética, rectosigmoidoscopia y el marcador tumoral CEA sin alteraciones, sin embargo, el valor preoperatorio del Ca 125, se encontraba por encima de los valores referenciales. El antígeno Ca 125 en valores mayores de 65 U/mL está relacionado con malignidad en ovario, peritoneo y trompa uterina, con una sensibilidad del 98% y una especificidad de 75%. Sin embargo, condiciones benignas pueden elevar el Ca 125 incluyendo endometriosis, embarazo y enfermedad inflamatoria pélvica. El Ca 125 no es un predictor de enfermedad, ni establece diagnóstico de malignidad (10), sin embargo, tiene un valor predictivo en cuanto a la respuesta de la paciente a la quimioterapia.

El tratamiento del carcinoma transicional de trompa uterina es quirúrgico, igual al del Carcinoma ovárico de origen epitelial. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica extensa con estadiaje quirúrgico previa histerectomía total con salpingectomía bilateral y omentectomía, toma de muestra del líquido peritoneal si existe y si no, un lavado peritoneal para citología (11).

En primera instancia, se realiza una laparotomía ginecológica con criterios oncológicos, y biopsia extemporánea, si reporta malignidad, se realiza el protocolo oncológico en el mismo tiempo quirúrgico, sin embargo, como en nuestro caso la biopsia extemporánea no fue concluyente, se practicó una cirugía de estadiaje en un segundo tiempo quirúrgico, luego del diagnóstico histopatológico definitivo de Carcinoma de trompa uterina con diferenciación urotelial. Se realizó lavado peritoneal, histerectomía total, salpingo-ooforectomía total izquierda, omentectomía subcolónica, apendicectomía y linfadenectomía bilateral selectiva, reportando dichas piezas operatorias negativas para malignidad.

Ante la presencia de una paciente con dolor abdominal y metrorragia no se debe descartar el Carcinoma de trompa uterina dentro de los posibles diagnósticos, porque esto podría ser la clave para realizar un diagnóstico en estadíos iniciales.

Referencias

1. Alvarez-Santín C, Sica A. Cytopathology of ovarian lesions: the intraoperative approach. *Monogr Clin Cytol.* 2011;20:60-76. [\[PubMed\]](#)
2. Giménez M, Bracho G, Borges A, García G. Adenocarcinoma primario de trompa uterina, a propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Venez Oncol* 2005; 6: 1-7. [\[Google Scholar\]](#)
3. Sanchez M, Sanchez Diaz E, Marrupe Gonzalez D, Albo Castaño MI, Viana Alonso A, Juárez Ucelay F. Un caso de carcinoma de trompa de Falopio. *An Med Interna* 2006; 23: 83-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Herran E, Lopez A, Barredo I, Estelez I, Martínez A, Murga I, Alvarez L, Ganboa L. Carcinoma primario de trompa uterina. [INTERNET] 2007. [Citado en septiembre 2011] Disponible en: <http://www.conganat.org/9congreso/tra-bajos.asp?tipo=2&tema=31>.
5. Escalona Veloz R, López Rodríguez C, Núñez Quintana A, Rizo Revé R.

- Carcinoma primario en la trompa de Falopio. MEDISAN 2010; 14: 112-4 [\[Google Scholar\]](#)
6. Monge AH, Pineda RP, del Rocio Estrada Hernandez M, Juárez EG, García JC. Adenocarcinoma Invasor primario de trompa de Falopio concomitante con enfermedad pélvica inflamatoria aguda. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. Ginecol Obstet Mex 2008; 76: 118-24 [\[PubMed\]](#)
 7. Gimenez M, Bracho G, Borges A, Garcia G, Ramos S, Caleiras E. Adenocarcinoma primario de trompa uterina: A propósito de un caso y revisión de la literatura. Rev Venez Oncol 2005; 98-102. [\[Google Scholar\]](#)
 8. Berek J. Ginecología de NOVAK. 13ª Edición. Mc Graw Hill 2004.
 9. González-López A, Aguilar VE, Alpuente A, Sánchez-Hipólito L, E. Adsuar E y Haya J, Carcinoma primario de trompa de Falopio ¿Incidencia infraestimada?. Tokogin Pract, 2009; 68: 167-72 [\[Google Scholar\]](#)
 10. Gehrig P, Alvarez A. Gynecologic Oncology. Landes Bioscience Vademecum. Texas 2009.
 11. Pérez M. Ginecología oncológica pelviana. La Habana. Editorial EciMed. 2006.

Como citar este artículo: Pozzobon-Borregales S, Rico-Castillo J, Petrosino-Tepedino P, Milano M, Lacruz JC, Carcinoma urotelial primario de la trompa uterina, una patología infrecuente: reporte de un caso. *Avan Biomed* 2013; 2: 37-42

Derrame pleural en enfermedad de Milroy (Pleural effusions in Milroy's disease)

Juan José Celis-Jiménez¹✉, María Daniela Barrios-Morales¹, Lorena Verónica Martínez-Zamora¹, Sara Inés Briceño-Berbesi¹, José David Betancourt-Salinas¹, Francisco Cammarata-Scalisi²

¹ Estudiante de Pregrado de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

² Profesor de la Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes

[CASO CLÍNICO]

Recibido: 06 de Junio de 2012. Aceptado: 10 de Octubre de 2012.

Resumen

La enfermedad de Milroy, también conocida como linfedema congénito primario, fue descrita inicialmente en 1892 por William Forsyth Milroy. Es una afección que se presenta generalmente en el nacimiento, o bien durante la infancia, de origen genético con patrón de herencia autosómico dominante, causada por un defecto en el receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular *VEGFR3*, lo que conlleva a hipoplasia o aplasia de vasos linfáticos, mayormente de miembros inferiores hecho que se manifiesta por aumento de volumen de las mismas. Esta condición en ocasiones extraordinarias se complica con derrame pleural, motivo por el cual reportamos el caso de paciente femenino, de 39 años de edad, diagnosticada a través de clínica y paraclínica, y revisión de la literatura con el propósito de establecer formas de presentación, complicaciones presentes, diagnóstico diferencial y terapéutica

Palabras clave

Enfermedad de Milroy, *VEGFR3*, derrame pleural, complicación.

Abstract

Milroy's disease, also known as primary congenital lymphedema, was described in 1892 by William Forsyth Milroy, and is an affection, that usually occurs at birth, or during the infancy, genetic with autosomal dominant inheritance, caused by a defects in caused by mutation in vascular endothelial growth factor receptor 3 (*VEGFR3*), leading to aplasia or hypoplasia of lymphatic vessels, mainly in the lower limbs, fact manifested by swelling thereof. This entity sometimes extraordinary complicated with pleural effusion, which is why we report a case of a Female patient, 39 years old, diagnosed through clinical and paraclinical, review the literature in order to establish ways of presentation, present complications, differential diagnosis and therapy

Keywords

Milroy disease, *VEGFR3*, differential diagnosis, pleural effusion, complication.

Introducción

La enfermedad de Milroy (EM, OMIM 153100), también conocida como linfedema hereditario IA, enfermedad de Nonne-Milroy, descrita inicialmente en 1892, por William Milroy, es un trastorno autosómico dominante, que se presenta desde el nacimiento y se acompaña de historia familiar (1) Su incidencia es de 1 en 6000 y se presenta con

más frecuencia en el sexo femenino con una relación mujer: hombre 3:1 (2).

La causa de esta entidad tiene su origen en una mutación del gen *FLT4*, también llamado *VEGFR3* cuyo locus se encuentra en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35.3) (1-3) Este gen codifica un receptor de tirosin quinasa 4, específico para vasos linfáticos y es responsable de participar en procesos esenciales de la angiogénesis y linfangiogénesis, por lo que, su defecto lleva a la hipoplasia o aplasia de vasos linfáticos, principalmente de miembros inferiores.

Cuando esta condición se presenta de forma unilateral, la pierna no afectada puede continuar en estado de latencia durante años antes de expresar dicho fenotipo, lo mismo aplica para el linfedema a nivel de miembros superiores. Clínicamente se caracteriza por un aumento de volumen, debido al paso de proteínas al espacio extracelular, causando por ende extravasación de líquidos hacia el mismo y suele cursar sin dolor (4,5) Existe un signo patognomónico de Linfedema, positivo cuando hay incapacidad para pellizcar un pliegue de piel entre el segundo y tercer dedo en el dorso del pie, denominado signo de Kaposi-Stemmer, que no ha reportado falsos positivos (2).

Con la cronicidad, es común que se presente hipertrofia del tejido y fibrosis, que puede complicarse con celulitis (1). En otras ocasiones, puede acompañarse de ascitis y/o derrame pleural, como resultado del drenaje defectuoso de los vasos linfáticos por hipoplasia de los mismos.

El presente trabajo reporta el caso de paciente femenino, de 39 años de edad, con enfermedad de Milroy (EM) complicada con derrame pleural, diagnosticada a través de clínica y paraclínica, y hacemos revisión de la literatura con el propósito de establecer formas de presentación, complicaciones presentes, diagnóstico diferencial y terapéutica

Caso clínico

Paciente femenino de 39 años de edad, quien acude a la institución por sintomatología respiratoria de una semana de evolución, dada por dolor torácico de predominio izquierdo, y disnea a medianos esfuerzos que evoluciona a ortopnea. Como antecedentes personales refiere aumento de volumen en miembros inferiores desde el nacimiento, que a lo largo del tiempo continuó con aumento de volumen progresivo lento, jamás tratado; lo cual ocasionaba problemas sólo en la estética de la paciente además de en la compra de calzado y en algunas oportunidades dolor moderado que dificulta la deambulacion. Niega asma o afecciones respiratorias consecutivas. Antecedentes ginecoobstétricos presentó menarquía a los 11 años de edad; gestación simple, sin complicaciones a los 32 años de edad, en la que se obtuvo a través de cesárea segmentaria a recién nacido masculino a término. Actualmente con 7 años de edad, quién presenta un examen físico dentro de límites normales, extremidades eutróficas sin edema. No refirió ningún

otro caso similar en la familia, conformada por 11 hermanos, todos aparentemente sanos.

Al examen físico de ingreso, se encuentra en regulares condiciones generales, afebril, hidratada, tórax asimétrico, hipoexpansibilidad a predominio izquierdo, murmullo vesicular audible en hemitórax derecho y en tercio superior de hemitórax izquierdo, disminuido en dos tercios inferiores izquierdo; extremidades: aumento de volumen de ambos miembros inferiores que abarca pie, tobillo y pierna, regiones glúteas simétricas (figura 1a); genitales femeninos sin alteraciones. A la exploración cambios tróficos de "piel de naranja", las mediciones circunferenciales reportaron: tobillo izquierdo 17 cm; tobillo derecho 21 cm; pierna izquierda 35cm; pierna derecha 42 cm; además de pulsos pedios, poplíteos y femorales presentes; llenado capilar digital normal y uñas sin alteraciones; signo de Hoffmann negativo, presencia de signo de Kaposi-Stemmer. (Figura 1b).

Entre los exámenes complementarios: hemograma con aumento de la formula blanca $15.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ a expensas de segmentados 77.4%, radiografía de tórax que muestra derrame pleural en hemitórax izquierdo, (Figura 2), el estudio de líquido pleural obtenido por toracocentesis mostró exudado rico en triglicéridos y bacilos Gram negativos, polimorfonucleares moderados por campo, y desarrollo moderado de *Pseudomona aeruginosa* en el cultivo de dicho exudado, se realiza bioquímica, inmunoglobulinas, perfil tiroideo, proteinograma, orina, filarias en sangre, radiografía de miembros inferiores, ECO-Doppler de región poplíteo y ecocardiograma dentro de la normalidad.

Por las características del cuadro clínico se efectuó diagnóstico presuncional de quilotórax y elefantiasis.

Discusión

El linfedema puede ser primario o secundario, el primario de aparición espontánea o tras un desencadenante, por ausencia congénita del tejido linfático o anomalía en el desarrollo del mismo. Puede ser hereditario, enfermedad de Milroy, presente desde el nacimiento y asociado a herencia autosómica dominante con historia familiar; o no hereditario, linfedema precoz, que se presenta después del nacimiento pero antes de los 35 años de edad, con inicio en la adolescencia, en relación con la menarquía; linfedema tardío, que ocurre después de los 35 años (6); y linfedema secundario, causado por obstrucción o interrupción del sistema linfático. La

causa más frecuente es posquirúrgica. Otras causas son las neoplasias, el flebolinfedema y las infecciones.

En nuestro caso se hace una historia clínica completa indagando antecedentes tanto personales,



Figura 1. Linfedema de miembros inferiores (a), más evidente en miembro izquierdo, con cambios tróficos en piel (b)

Fisiopatológicamente el linfedema primario, se caracteriza, por desdiferenciación de los vasos linfáticos, produciendo una dilatación y tortuosidad, lo cual lleva a aumento de volumen del tejido blando debido a la obstrucción del drenaje linfático, principalmente por el incremento de proteínas extravasculares en el espacio intersticial, proliferando fibroblastos, y desarrollando la sensación de madera e hinchazón de la extremidad. Las bacterias entran al espacio subcuticular debido a que se abren canales intertegumentarios disminuyendo las defensas del huésped mientras que aumenta el riesgo de celulitis en la extremidad (6).

En la génesis de la enfermedad de Milroy se ha reportado defecto de un receptor específico de tirosinquinasa en los vasos linfáticos, la cual no puede ser fosforilada de manera correcta. El gen de esta enfermedad es un factor del receptor 3 de crecimiento endotelial vascular (*VEGFR3*) siendo expresado en el endotelio de los vasos linfáticos de adultos normales. Es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta (7). La mayoría de los pacientes con linfedema pueden ser diagnosticados a través de la historia clínica completa, examen físico y paraclínica; los parámetros de interrogatorio familiar, personal, epidemiológicos y las modificaciones clínicas concretas son suficientes para el diagnóstico, sin necesidad de recurrir a pruebas complementarias, sin embargo, es relevante mencionar que la realización de PCR y de la secuenciación directa del gen *VEGFR3*, darían con el diagnóstico definitivo de esta entidad (8).

como familiares, se realizó historia genética, la cual no refiere ningún otro caso similar en la familia, una revisión hasta la segunda generación ascendente donde ambos abuelos, maternos y paternos, padres de la paciente y hermanos de estos no fueron considerados con anomalías en extremidades superiores e inferiores, por lo que la genealogía es relevante de un caso debutante. Si bien la historia familiar y las características fenotípicas desempeñan un rol importante en el diagnóstico de la EM, la detección del gen *VEGFR3* ayudaría a establecer si se trata de un caso de novo, de herencia dominante o incluso recesiva, lo primero descrito por

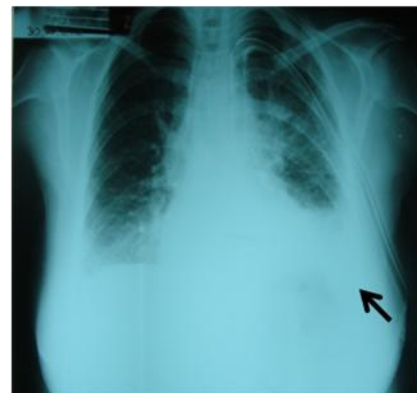


Figura 2. Radiografía PA de tórax. Derrame pleural

Ghalamkarpour y col en el 2006, reportaron el caso de cuatro pacientes con linfedema congénito esporádico (7), y este mismo autor descubrió en el 2009 que

algunas alteraciones del gen *VEGFR3* pueden dar casos aislados de linfedema congénito recesivo (9).

Se concluye que el linfedema se presenta desde el nacimiento, se presenta en miembros inferiores por debajo de la rodilla de manera bilateral, jamás fue tratado y tiene evolución progresiva por lo que encaja en el diagnóstico. Es importante descartar patología secundaria que puede causar linfedema. Para descartar patología vascular se efectuó ecosonograma dúplex venoso de miembros inferiores, el cual reportó no haber evidencia de trombosis venosa superficial o profunda además de reportar insuficiencia venosa superficial en ambos miembros inferiores, para rechazar la posibilidad de patología infecciosa se realizó prueba para filarias linfática, obteniendo resultados negativos.

En cuanto a los diagnósticos diferenciales de origen genético se descarto el síndrome de Turner, que puede presentarse con linfedema al nacer en el sexo femenino, en vista de que la paciente no presenta las anomalías fenotípicas características de la entidad, tal como: fascie peculiar, cuello ancho, implantación posterior baja del cabello, ni tórax ancho con pezones muy separados, además, los antecedentes ginecoobstétricos y los estudios de imagen ya comentados, excluyen cualquier malformación renal o cardiovascular que se presentan frecuentemente en este síndrome. El linfedema congénito está asociado con una característica de doble fila de pestañas que no estuvo presente en la paciente. La ptosis adquirida y el síndrome de uñas amarillas fueron excluidos, la enfermedad de Meige otra patología dentro del grupo de linfedema primario, también fue descartada, teniendo en cuenta que el edema de miembros inferiores es desde el nacimiento no asociado con la menarquía, características importantes en esta patología. En la tabla numero 1 se muestran diferentes síndromes genéticos que pueden cursar con linfedema como sintomatología y deben tenerse en cuenta en los diagnósticos diferenciales.

En cuanto a las medidas terapéuticas son fundamentalmente paliativas, y son exitosas en la mayoría de los pacientes, cuya función es mejorar la calidad de vida; evitar la bipedestación prolongada y elevar el miembro afectado, acompañado de cuidados de la piel, es suficiente para casos leves de linfedema. Un énfasis particular sobre el cuidado de la piel es importante para reducir el riesgo de celulitis y linfangitis, se cuenta también con drenaje linfático manual donde se evaluará la necesidad de realizar un vendaje del miembro enfermo con vendas de baja extensibilidad con el fin de lograr crear una contrapresión sobre los tejidos para disminuir la

ultrafiltración de los capilares. Además de compresión externa esto pretende potencializar el efecto de bomba muscular y reducir la filtración capilar. La intervención quirúrgica es indicada como la última opción (10, 11).

Tabla 1. Síndromes genéticos que pueden cursar con linfedema en su presentación clínica. OMIM (17).

Entidad	OMIM
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber	149000
Síndrome linfedema-distiquiasis	153400
Síndrome de Noonan	163950
Síndrome de Buschke-Ollendorff	166700
Síndrome de German	231080
Talla baja Homeobox	312865
Enfermedad de Kanzaki	609242
Linfedema congénito recesivo	247440
Síndrome de Turner	-
Síndrome de hipotricosis-linfedema telangiectasia	607823
Linfedema primario con mielodisplasia Embergerz	614038
Linfedema, microcefalia y corioretinopatía	152950
Síndrome de colestasis-linfedema Aagaens	214900

En un estudio llevado por Brice G y colaboradores (12), en el que estudiaron a individuos con parentesco familiar, asociaron comorbilidades en los portadores del gen, y reportan que en la muestra de 71 individuos, 16 pacientes, (22%), presentaban aumento del diámetro de las venas en miembros inferiores, además otras entidades menos frecuentes como papilomatosis, celulitis e hidrocele (masculinos). Como se describió previamente, la paciente cuenta con un ecosonograma dúplex venoso de miembros inferiores, que reporta en extremidad derecha, la vena safena interna dilatada y en insuficiencia, en extremidad izquierda, también se demuestra la dilatación, sin embargo, no hay disminución de su función, por lo que esta paraclínica alterada demuestra mas similitudes con este síndrome y refuerza la orientación diagnóstica. Con poca frecuencia se asocia la enfermedad de Milroy con entidades como linfaectacia intestinal, derrame pleural, cambios tróficos de la piel, linfangiosarcoma, hemangioepitelioma o angiosarcoma cutáneo (2, 13), en el caso de nuestra paciente, el motivo real de consulta al servicio de emergencia de la institución fue por sintomatología respiratoria asociada. En este síndrome podemos plantear dos posibilidades según la literatura: Derrame pleural y/o quilotorax (2, 13), este último en casos excepcionales, suele aparecer entre los 20 y 40 años como patología crónica o reagudizada, acompañada de proceso infeccioso o no, el estudio de liquido pleural tanto químico como microbiológico de la toracocentesis realizada demostró quilotorax y exudado, se inicio el protocolo estándar

de derrame pleural que principalmente se basa en extracción de líquido pleural y tratamiento de la causa, por lo que se administro antibioticoterapia (ciprofloxacina 400 mg cada 12h) pensando en un proceso infeccioso paralelo y drenaje torácico, para la EM ningún fármaco ha sido demostrado y el tratamiento con diurético no debe ser usado para mejorar la sintomatología de EM (14). La predisposición genética de la enfermedad de Milroy juega un papel fundamental en esta complicación ya que aumenta la acumulación de líquido pleural por falla linfática (2, 13, 15). La progresión del derrame pleural en nuestro caso incremento la disnea situándola en clase IV según la Escala NYHA (New York Heart Association). Tratando de detener la progresión de la sintomatología se inició diuréticos y toracocentesis repetidas mostrando mejoría

significativa, si bien es imposible tratar la disfunción linfática, en el fallo del tratamiento farmacológico y derrames recurrentes se debe considerar la pleurodesis (13, 15, 16) ya que esta evitaría la acumulación de líquido entre ambas pleuras, en el caso de la paciente no fue necesario por mejoría clínica. Con el consecuente diagnóstico de derrame pleural como previamente se ha descrito, si bien la literatura indica mas reportes de esta complicación asociado a síndrome de uñas amarillas y enfermedad de Meige, se han reportado casos específicos en cuanto al síndrome de Milroy. La presentación de derrame pleural en la EM es excepcional y el manejo requiere la colaboración de genetistas, internistas, dermatólogos y cirujano de tórax.

Referencias

- Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, Kimak MA, Levinson KL, McTigue MA, Alitalo K, Finegold DN. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphedema. *Nat Genet.* 2000; 25: 153-9 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Choudhury M, Hassan M, Ratan M, Bhuyia M, Kabir F, Safiuddin M, Hakim F. Lymphoedema Presenting with Pleural Effusion: A Case Report. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal, North America*; 3: 40-3 [[Google Scholar](#)]
- Wananukul S, Jittitaworn S. Primary congenital lymphedema involving all limbs and genitalia. *J Med Assoc Thai.* 2005; 88: 1958-61 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Allevato M, Bilevich E. Linfedema. *Act Terap Dermatol.* 2008; 31: 294-301. [[Google Scholar](#)]
- Martínez-Blanco J, Ramos-Díaz JC, Cañuelo-Ruiz O, Morales-Acevedo MJ, Mora-García E, Fernández-Gómez E. Linfedema Primario. A propósito De Un Caso. *Vox Paediatrica.* 1999; 7: 36-8. [[Google Scholar](#)]
- Domínguez-Carrillo LG, Armenta-Flores R, Domínguez-Gasca LG. Linfedema congénito, enfermedad de Milroy. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2011; 9: 149-54. [[Google Scholar](#)]
- Ghalamkarpour A, Morlot S, Mulliken JB, Raas-Rothschild A, Utkus A, Mulliken JB, Boon LM, Vikkula M. Hereditary lymphedema type I associated with VEGFR3 mutation: the first de novo case and atypical presentations. *Clin Genet* 2006; 70:330-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Connell FC, Ostergaard P, Carver C, Brice G, Williams N, Mansour S, Mortimer PS, Jeffery S; Lymphoedema Consortium. Analysis of the coding regions of VEGFR3 and VEGFC in Milroy disease and other primary lymphoedema. *Hum Genet* 2009; 124:625-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ghalamkarpour A, Holthoner W, Saharinen P, Boon LM, Mulliken JB, Alitalo K, Vikkula M. Recessive primary congenital lymphoedema caused by a VEGFR3 mutation. *J Med Genet* 2009; 46:399-404. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Echenique-Elizondo M, Soto J. Linfangiosarcoma sobre linfedema congénito familiar (enfermedad de Milroy). *Med Clin (Barc).* 2003; 121: 121-60.
- Farrelly I. The importance and function of footwear in managing lymphoedema. *Br J Community Nurs* 2008; 13: S10-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Brice G, Child AH, Evans A, Bell R, Mansour S, Burnand K, Sarfarazi M, Jeffery S, Mortimer P. Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype. *J Med Genet* 2005; 42: 98-102 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ross JD, Reid KD, Ambujakshan VP, Kinloch JD, Sircus W. Recurrent pleural effusion, protein-losing enteropathy, malabsorption, and mosaic warts associated with generalized lymphatic hypoplasia. *Thorax.* 1971; 26: 119-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphoedema. Consensus document of the international society of lymphology. *Lymphology* 2003; 36: 84-91. [[PubMed](#)]
- Koegelenberg CF, Theron J, Brundyn K, Bolliger CT, Marais AD, Diacon AH. Patient with a persistent pleural effusion respiration. *Respirec* 2006; 73:120-3 [[PubMed](#)]
- Herbert FA, Bowen PA. Hereditary late-onset lymphedema with pleural effusion and ledema. *Arch Intern Med.* 1983; 143: 913-5 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- McKusick V. OMIM: online Mendelian inheritance in man [internet]. 2012 [cited 2010 June 04]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Como citar este artículo: Celis-Jiménez JJ, Barrios-Morales MD, Martínez-Zamora LV, Briceño-Berbesí SI, Betancourt-Salinas JD, Cammarata-Scalisi F. Derrame pleural en enfermedad de Milroy. *Avan Biomed* 2013; 2: 43-7

Instrucciones a los autores

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

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

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

Tipos de publicación y distribución:

- **Artículo Original:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, cuando aplique. Máximo 5 figuras y/o fotos y 2 tablas.
- **Artículo de Revisión y "estado actual del problema":** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Manuscrito, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias: 5.000. Máximo 5 figuras y/o fotos y 2 tablas.
- **Casos Clínicos:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias: 3.000. Máximo 2 figuras y/o fotos y 1 tabla Se aceptan fotos con edición de la cara del paciente (pixelado ó barra sobre los ojos).
- **Comunicaciones Rápidas:** la primera pagina debe incluir: Título en inglés y español (máx. 20 palabras), autores con sus afiliaciones, título

corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (150 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (150 palabras máx.) y 5 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 2.500. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 3 figuras y/o fotos y 1 tablas.

- **Cartas al editor** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

Referencias:

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

Revistas:

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

Libros:

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

Sitio web:

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

Declaración de los autores y transferencia de derechos

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

Sistema de arbitraje

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

Instructions for authors

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

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

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

Types of publication and distribution:

- **Original article:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies. Figures or pictures: Up to 5. Table: 3.
- **Review articles and state of the art:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Maximum of 5 figures and pictures and 2 tables.
- **Case reports:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references: 3.000. Maximum of 2 figures and pictures and 1 table. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixed or with black bars covering the eyes).
- **Short communications:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion;

Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references: 2.500. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Up to 3 figures or pictures and one table.

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

References:

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

Journals:

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

Books:

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

Web site:

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

Author's declaration and Copyright transfer

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

Arbitrage system

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



Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 2(1), Ene-Abr 2013
Copyright: © ULA 2013
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Depósito Legal: PPI201102ME3935

ISSN: 2244-7881

Repositorio Institucional de la Universidad de Los Andes

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



Tabla de contenido

EDITORIAL

1-2 **Papel de las universidades en la promoción de la investigación en los estudiantes de pregrado**

Joselyn Rojas, Luisa Barboza

ARTÍCULOS ORIGINALES

3-9 **Concentraciones plasmáticas de proteína c reactiva en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos**

Plasma concentrations of C-reactive protein in obese and non obese women with polycystic ovary syndrome

Jorly Mejía Montilla, Eduardo Reyna Villasmil, Duly Torres Cepeda, Joel Santos Bolívar, Nadia Reyna Villasmil, Alfonso Bravo Henríquez

10-15 **Patrón de inmunoblotting y niveles de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en suero y humor acuoso de pacientes con lesiones de toxoplasmosis ocular**

Aqueous humor and serum immunoblotting profiles and anti-toxoplasma gondii antibodies in patients with toxoplasmosis-induced retinal lesions

Morella Bouchard Pereira, Daisy León de Bracho, Nacarid Alfonso Flores, Joselyn Rojas, María Isabel Gómez, María Gladys Bottaro

16-22 **Estudio y manejo de la malformación congénita de la vía aérea pulmonar presentación de una serie de cinco casos y revisión de la literatura.**

Study and management of congenital pulmonary airway malformation presenting of a series of five cases and review of the literature

Liliana Aboultaif Aboultaif, Yoleida Jauregui, Tamara Colmenares, Yamil Godoy, Tomasina Conti, Juan Manuel Álvarez, Luis Sierra

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

23-31 **Las proteínas salivales de los flebotominos en la transmisión de Leishmania y su impacto epidemiológico**

Sandflies salivary proteins in the transmission of Leishmania and the epidemiological impact

Elsa Nieves, Mireya Sánchez, Maritza Rondón

CASOS CLÍNICOS

32-36 **Linfoma primario de páncreas en un paciente de 27 años de edad. Reporte de un caso**

Primary Pancreatic Lymphoma of in a 27 year-old patient. Case report

Andrea Fargier Paoli, Estrella Celeste Uzcátegui Paz, Fabiana Noboa, Jose L. Plata Patiño



Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 2(1), Ene-Abr 2013
Copyright: © ULA 2013
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

37-42 **Carcinoma urotelial primario de la trompa uterina, una patología infrecuente: reporte de un caso**

Primary Carcinoma of the uterine tube, an unusual malignant pathology: case report

Stefano Pozzobon Borregales, Jesús Rico Castillo, Pierina Petrosino Tepedino, Melisse Milano Molina, Julio César Lacruz Uzcátegui

43-47 **Derrame pleural en enfermedad de Milroy**

Pleural effusions in Milroy's disease

Juan José Celis Jiménez, María Daniela Barrios Morales, Lorena Verónica Martínez Zamora, Sara Inés Briceño Berbesí, José David Betancourt Salinas, Francisco R. Cammarata Scalisi

48 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

49 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**