

Avances Biomedicina



abril 2017 volumen 6 número 1

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



Depósito Legal: ppi201102ME3935

ISSN: 2477-9369



Sobre la Portada

La portada resalta algunas frases clave del Editorial de la revista, escrito por la Dra. Patricia Rosenzweig Levy, Vicerrectora Académica de la Universidad de Los Andes, referente a la reciente discusión sobre el **acceso abierto**, que se llevó a cabo en los espacios académicos y científicos de nuestra Universidad.

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 Andrés

Secretaría

Dr. Gerardo Tovitto

Decano de la Facultad de Medicina

Dra. Siham Salmen Halabi

Directora del Instituto de Inmunología Clínica

Consejo Editorial

Director Editorial

Siham Salmen Halabi, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Editores Adjuntos

Lisbeth Berrueta Carrillo, Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Boston MA, USA

Guillermo Terán-Ángel, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Comité Editorial

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

Joselyn Rojas Quintero, Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Boston MA, USA

Morella Bouchard, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Nubia H Silva, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Yelibeth Méndez, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Comisión de Arbitraje

Carmen Mazei de Dávila, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Darrell L Peterson, Virginia Commonwealth University,
Richmond, VA, USA

Diego F Dávila Spinetti †, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Jesús Alfonso Osuna, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

José H Donis, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Librado Ortiz-Ortiz, Hospital General del Centro Médico Nacional,
México DF, México

Comité de Redacción y Estilo

Astrid Cantor, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Javier Salinas, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Juan Carlos Gabaldón, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela

Victoria Bellorín, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

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, con una periodicidad cuatrimestral y cuenta con las siguientes secciones: Revisiones, artículos originales, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones rápidas; y dos secciones destinadas a los investigadores 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 el área, seleccionados por el Consejo Editorial.

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

Indizada en:

1. Repositorio Institucional de la Universidad de los Andes – SABER-ULA.
2. REVENCYT código: RV A040.
3. National Library of Medicine (NLM) Catalog.
4. ISI-WEB of Science de Thomson Reuters.
5. Emerging Sources Citation Index.
6. Directory of Open Access Journals (DOAJ).
7. Index Copernicus International.
8. Redalyc.
9. Latindex.
10. Inbiomed.
11. REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico).
12. DIALNET.
13. Directory of Research Journal Indexing (DRJI).
14. Periódica (base de datos bibliográfica de revistas de ciencias y tecnología).
15. SHERPA/RoMEO.

VOLUMEN 6, N°1, ABRIL 2017

DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935

ISSN: 2477-9369

Red:

Correos electrónicos:

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

Acceso online:

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

<http://www.revencyt.ula.ve>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>

<http://science.thomsonreuters.com>

<https://doaj.org>

<http://journals.indexcopernicus.com>

<http://www.redalyc.org>

<http://www.latindex.org>

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

<https://www.redib.org>

<https://dialnet.unirioja.es>

<http://www.worldcat.org>

<http://sjournals.net>

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo>

Agradecimiento:

Financiada parcialmente por **CDCHT-ULA**.

Instituto de Inmunología Clínica:

Dirección: Edificio Louis Pasteur, al lado del 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 **Algunas precisiones sobre la discusión en torno al “Acceso Abierto” y la “Propiedad Intelectual**
Patricia Rosenzweig Levy

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 3-9 **Calciuria en 24 horas en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia**
24-hour calciuria in second trimester of pregnancy as predictor of preeclampsia
Juan Dupuy-Castillo, Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejía-Montilla, Joel Santos-Bolívar, Duly Torres-Cepeda, Andreina Fernández-Ramírez, Nadia Reyna-Villasmil.
- 10-21 **Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en individuos adultos de la ciudad de Cuenca-Ecuador**
Prevalence of type 2 diabetes mellitus and risk factors in adult individuals of Cuenca - Ecuador
Luisa Cecilia Altamirano Cordero, María A. Vásquez C, Gabriela Cordero, Robert Álvarez, Roberto J. Añez, Joselyn Rojas, Valmore Bermúdez.
- 22-28 **Mononitrato de isosorbide o misoprostol vaginal antes de realizar la biopsia de endometrio**
Vaginal isosorbide mononitrate or misoprostol before performing endometrial biopsy
Darvis Amaya-Ordóñez, Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Andreina Fernández-Ramírez.
- 29-36 **Análogo de tejido conectivo injertado en recesiones gingivales inducidas en ratas Wistar**
Analogous connective tissue grafted in induced gingival recessions in Wistar rats
Karla Padrón, Lorena Dávila, Daniela Oláñez, Siham Salmen, Lisbeth Sosa, Susana Arteaga, Rosalba Florido, Eduvigis Solórzano.
- 37-47 **Experiencia quirúrgica en aneurismas cerebrales intervenidos en el IAHULA, Mérida Venezuela, entre Enero de 2008 a Diciembre de 2015**
Surgical experience in cerebral aneurysms treated in the IAHULA, Merida Venezuela, between January of 2008 until December of 2015
Luigi Romano Flores, Angela Nieto, María Corti, Daniela Salas, David Zumztein, Douglas Almeida, Pablo Vasconez.

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 48-58 **Citopatología del cáncer en pacientes pediátricos. Revisión bibliográfica**
Cytopathology of cancer in pediatric patients. Bibliographic review
Andrés Eduardo Duque Prieto.



CASOS CLÍNICOS

- 59-62 **Teratoma quístico maduro del fondo de saco de Douglas**
Mature cystic teratoma of Douglas' pouch
Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Ismael Suarez-Torres.
- 63-69 **Prenatal diagnosis of fetal bowel obstruction with complicated mi associated with cystic fibrosis**
Diagnóstico prenatal de obstrucción intestinal fetal con íleo meconial complicado asociado a fibrosis quística
Jorge Cea García, Isabel Corrales Gutiérrez, Belén García Monte, Inmaculada Rodríguez Jiménez
- 70-74 **Adenocarcinoma gástrico metastásico en el embarazo. Reporte de caso**
Metastatic gastric adenocarcinoma in pregnancy. Case report
José Prieto-Montaño, Eduardo Reyna-Villasmil, Martha Rondon-Tapia.
- 75-79 **Diagnóstico prenatal de aneurisma de la vena de Galeno**
Prenatal diagnosis of Galen vein aneurysm
Marta Rondón Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil
- 80-81 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 82-83 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 84-85 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**

Editorial

Algunas precisiones sobre la discusión en torno al “Acceso Abierto” y la “Propiedad Intelectual”



Recientemente, ha circulado a través de diversos medios de “acceso abierto” de la Universidad de Los Andes, un documento intitulado: **“ALGUNOS CONFLICTOS DE LA**

ACTIVIDAD UNIVERSITARIA EN LA ULA CON LA PROPIEDAD INTELECTUAL”, suscrito por la Profa. Astrid Uzcátegui, coordinadora general de la Unidad de Gestión de Intangibles (UGIULA). En tal sentido quisiera, en mi calidad de Vicerrectora Académica de la Universidad de Los Andes, hacer algunas precisiones que son necesarias para aclarar algunos conceptos y supuestos que el documento ha generado:

1) Este documento, según asevera la Profa. Uzcátegui, responde a un requerimiento del Equipo Rectoral; sin embargo, en mi calidad de Vicerrectora Académica, debo señalar que nunca conocí de tal solicitud, y por lo tanto nunca la suscribí. Por otro lado, en ningún momento se pidió opinión al Vicerrectorado Académico sobre la necesidad de elaborar ese informe, especialmente cuando el tema involucra aspectos académicos de altísimo interés para el desarrollo del quehacer universitario. Y si ese fuera el caso, nuestra opinión seguramente habría tomado otra dirección, decantando por abrir un espacio de consulta a todos los niveles con académicos propios y foráneos, para dar luces sobre los diversos temas que se contabilizan en ese documento.

2) Ahora quisiera entrar a hacer algunas precisiones sobre los temas desarrollados en el documento. En cuanto a la sección sobre “Las cuestiones planteadas alrededor de las revistas académicas de la ULA”, y que se refiere al uso que las revistas venezolanas han dado a los términos: “Editor” y “Publisher”, debo comenzar por señalar que en el documento se hace una interpretación altamente subjetiva y discutible, que confunde y puede llevar al error. Traduciendo correctamente del inglés, el término “Editor” hace referencia al responsable de lo que se publica, mientras

que el término “Publisher”, alude al patrocinador de la revista; esto es, el que la financia. Realizando una revisión en las revistas científicas españolas, mexicanas, argentinas, colombianas o chilenas, encontramos que el término “Editor” generalmente se mantiene como en referencia directa a la persona responsable de la revista y, por su parte, el “Publisher” aparece identificando en el copyright a la “Institución Editora” o con la frase: “Revista editada por ...”.

En todo caso, está muy claro que el término “Editor” utilizado en las revistas institucionales nunca se confunde con el “Publisher”, son dos cosas diferentes, y así lo han venido haciendo las revistas de la Universidad de Los Andes. Por lo tanto, los profesores que han dedicado todo su trabajo por años a las revistas de la ULA, están en todo su derecho de usar la denominación de “Editores”, sin que ello se encuentre en contradicción con el derecho y la responsabilidad que tiene la ULA como casa o institución editora; es decir, como “Publisher” de esas mismas revistas. Reitero, en la ULA, los Editores de las revistas tienen muy claro las funciones que cumplen como responsables de los procesos editoriales de las revistas, y nunca han usurpado el papel del “Publisher” o “Entidad Editora”, reservado exclusivamente para la Universidad de Los Andes. En conclusión, no se puede quitar la denominación de “Editor” a los académicos que vienen dirigiendo las revistas en la ULA, esto traería una grave confusión, especialmente en el ámbito internacional, y causaría un daño irreparable a las revistas.

3) En el caso del “Acceso Abierto” a las revistas, no se entiende la razón de plantear una controversia sobre esta posibilidad, especialmente cuando los propios autores, la mayoría de ellos profesores universitarios, tienen la posibilidad, y así lo están haciendo, de agregar sus artículos en la modalidad de acceso abierto en sitios como ResearchGate, Academia.edu o Google Scholar, que son utilizados por diversas fundaciones o instituciones, como indicador para cuantificar la visibilidad de un investigador o una institución. Por otra parte, se propone un debate entre los alcances de las Declaraciones de Budapest, Berlín y Bethesda, que plantean el “acceso abierto” y el “conocimiento libre”, y lo que la ULA viene asumiendo como política en esta materia. Merece la pena destacar que el libre

acceso ha sido para los investigadores, y por ende para las instituciones a las que pertenecen, una oportunidad para:

a) Difundir sus publicaciones sin tener que esperar meses y años para que sean conocidas en el mundo y reconocidos como autores de éstas.

b) Aumentar el impacto y valoración científica de los autores.

c) Mejorar el ranking de la universidad.

d) Ejercer el acceso libre y gratuito a muchas publicaciones de elevada calidad científica.

Luego, contrario a la opinión expuesta en el mencionado documento, el libre acceso permite a los autores tener un mejor control sobre sus publicaciones y sus derechos de autor.

4) La alusión que se hace en el documento de UGIULA a Redalyc, merece especial atención, pues existen imprecisiones y opiniones que no se ajustan a la realidad. Redalyc ha sido para la ULA una ventana hacia el mundo, especialmente para nuestras revistas, pues se ha preocupado porque éstas mejoren sus procesos editoriales y por ende crezca el impacto que tienen a nivel internacional. Adicionalmente, Redalyc se ha preocupado por prestar asesoría a editores. Además, las revistas de la ULA solo se han beneficiado de la interacción con esta plataforma y han mejorado su nivel de indización y su visibilidad. La relación de la ULA con Redalyc siempre ha sido beneficiosa, lo cual se ha demostrado inclusive con argumentos desde la cienciometría, tal y como se desprende del libro: “Informe sobre la producción científica de Venezuela en revistas iberoamericanas de acceso abierto en redalyc.org (2005-2011)”, el cual fue premiado en la VIII convocatoria del Premio Nacional del Libro (2012-2013).

5) Se hace una mención a “La aparente adhesión de algunas autoridades y profesores de la ULA a la cultura libre y el acceso abierto”; aquí, se debería tener mucho cuidado sobre las afirmaciones que se están realizando, pues este punto atenta contra la libertad y el derecho que tienen los universitarios de pertenecer a sociedades científicas, o a

iniciativas mundiales que tienden a favorecer la investigación y el desarrollo de las naciones.

6) Sobre la cuestión de “La visibilidad de los artículos de las revistas académicas de la ULA”, encontramos una de las mayores confusiones del documento, pues se está mezclando el tema “visibilidad” con el tema de “mejorar el impacto de la producción académica” y, por otro lado, con el tema de “mejorar la rigurosidad científica”. Se dicen cosas en el documento como que: “Cuando se produce ciencia de calidad, más vale andar solo que mal acompañado”, una expresión que abre un conjunto de polémicas, y cuyos alcances son discutibles, especialmente en un momento histórico en el cual todos los apoyos que se puedan dar a la ciencia venezolana no sobran, sino que hacen falta.

En conclusión, el documento despierta una serie de polémicas cuya prioridad es discutible, especialmente cuando una profunda crisis agobia a las universidades venezolanas y, adicionalmente, los temas allí tratados requieren una “discusión abierta”, tanto dentro de la ULA como fuera de ella, pues las decisiones que en esta materia se tomen, repercutirán, por ejemplo, en la actividad de las revistas de la ULA. Este es un debate que debe producirse sin afectar ni descalificar las iniciativas de libre acceso, que, por otro lado, le han brindado tantas oportunidades a la ULA y le han dado tanta visibilizada a su producción científica y a sus investigadores.

Dra. Patricia Rosenzweig Levy, PhD
Vicerrectora Académica de la Universidad de Los Andes
Email: vicerecutora.academica@ula.ve

Como citar éste artículo: Rosenzweig Levy P. Algunas precisiones sobre la discusión en torno al “Acceso Abierto” y la “Propiedad Intelectual”. *Avan Biomed* 2017; 6: 1-2



Calciuria en 24 horas en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia

(24-hour calciuria in second trimester of pregnancy as predictor of preeclampsia)

Juan Dupuy-Castillo¹, Eduardo Reyna-Villasmil¹✉, Jorly Mejia-Montilla¹, Joel Santos-Bolívar¹, Duly Torres-Cepeda¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Nadia Reyna-Villasmil¹

¹. Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso" Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 24 de Agosto de 2016

Aceptado: 6 de Enero de 2017

Publicación online: 26 de Enero de 2017

[TRABAJO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(16)00002-O

Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de los valores de calciuria en 24 horas en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia. La investigación fue prospectiva y observacional en 504 pacientes nulíparas con embarazos simples entre 17 y 20 semanas quienes asistieron al Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela fueron incluidas en el estudio. Todas las embarazadas recolectaron una muestra de orina en 24 horas. Se evaluaron las características generales, valores de calciuria en 24 horas y eficacia pronóstica. Cuarenta y un embarazadas desarrollaron preeclampsia (grupo A) y las restantes 463 embarazadas fueron consideradas como controles (grupo B). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, edad gestacional y presión arterial al momento de la realización del examen ($p = ns$). La edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de 35,0 +/- 3,2 semanas. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores de calciuria en 24 horas entre las pacientes del grupo A (199,6 +/- 81,9 mg) y del grupo B (264,1 +/- 75,5 mg; $p < 0,0001$). Un valor de corte de 200 mg presentó un valor por debajo de la curva de 0,72 y sensibilidad de 58,4%, especificidad del 71,9%, valor predictivo positivo del 15,5% y valor predictivo negativo del 95,1%. Se concluye que los valores de calciuria en 24 horas en el segundo trimestre no son útiles en la predicción del desarrollo de preeclampsia.

Palabras clave (español)

Calciuria; Preeclampsia, Predicción.

Abstract (english)

The objective of the research was to establish the usefulness of 24-hours calciuria values in the second trimester of pregnancy as a predictor of the development of preeclampsia. A prospective and observational research was done in 504 nulliparous pregnant women between 17 and 20 weeks who assisted at Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela were enrolled in the study. All pregnant women recollected a 24-hour urine sample. General characteristics, 24-hours calciuria values, and prognosis efficacy were evaluated. Forty-one pregnant women who develop preeclampsia (Group A) and the remaining 463 pregnant women were considered as controls (Group B). There were not found significant differences in maternal age, gestational age and blood pressure at the moment of evaluation ($p = ns$). Gestational age at the moment of diagnosis of preeclampsia in group A was 35.0 +/- 3.2 weeks. There was found a significant difference in 24-hours calciuria value between patients in group A (199.6 +/- 81.9 mg) and group B (264.1 +/- 75.5 mg; $p < 0.0001$). A cut-off point of 200 mg had a value under the curve of 0.72, sensitivity of 58.4%, specificity of 71.9%, positive predictive value of

15.5% and negative predictive value of 95.1%. It is concluded that 24-hours calciuria values in the second trimester are not useful to predict the development of preeclampsia.

Keywords (english)

Calciuria; Preeclampsia; Prediction.

Introducción

La preeclampsia es una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal cuya etiología es desconocida. La alteración de la placentación con persistencia de la capa muscular de las arterias espirales, acompañado de ausencia de cambios en el calibre de esta son las posibles causas del aumento de la resistencia vascular y disminución de la perfusión útero-placentaria (1).

Los signos y síntomas de la preeclampsia generalmente aparecen al final del segundo trimestre en estadios avanzados de la enfermedad. Para intervenir en el proceso de aparición de la enfermedad en estadios iniciales o prevenir las complicaciones, especialmente en pacientes predispuestas a desarrollar el síndrome, se han propuesto el uso de diferentes predictores (2). Varios informes sugieren que no existe una prueba única en la actualidad que cumpla todos los criterios establecidos para un buen predictor del desarrollo de la preeclampsia (3).

La homeostasis del calcio esta alterada en las preeclámpticas. Diferentes sustancias permiten que el calcio libre intracelular sea secuestrado por el retículo endoplásmico, lo que lleva a pérdida de la capacidad contráctil del músculo liso vascular (4). Por otra parte, la disminución de la adenosina trifosfatasa en los eritrocitos de las preeclámpticas indica una reducción de la actividad in vivo de la bomba de calcio, lo que incrementaría las concentraciones de calcio libre intracitoplasmático (5). Por todo lo anterior, la preeclampsia en su fase clínica produce un estado de hipocalciuria y se ha reportado que la disminución de las concentraciones de calcio en orina predice el desarrollo de la preeclampsia (6). Sin embargo, su eficacia y aplicación clínica en la predicción de la aparición y desarrollo del síndrome durante el segundo trimestre están aún en debate.

El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de los valores de calciuria en 24 horas en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia.

Materiales y métodos

Características de la investigación y selección de pacientes. Se realizó un trabajo prospectivo, observacional en embarazadas nulíparas con embarazos simples que fueron atendidas en la consulta prenatal ambulatoria del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, entre enero de 2012 y julio de 2016. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital antes del inicio de la investigación y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación postnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedad cardiaca, hematológicas, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional, hábito tabáquico, aquellas embarazadas en las cuales no se pudo obtener muestras de sangre y en las que hayan utilizado medicamentos que alteren los valores de calciuria en 24 horas. También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

La preeclampsia se definió como la presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más, o presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más, confirmada por 6 h o más de diferencia. Mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 min de descanso usando un esfigmógrafo de mercurio estándar con un manguito de 14 cm. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Korotkoff) se ubicó con relación al punto de 2 mm de Hg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión arterial sistólica. Las presiones arteriales sistólica y diastólica

se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo.

Recolección de la muestra y determinación de los valores de calciuria. Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y gineco-obstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre) y valores de calciuria en 24 horas. La edad gestacional se calculó sobre la fecha de la última menstruación y se corrigió por ultrasonido si las mediciones durante el primer trimestre mostraban una diferencia de más de 7 días. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto, y se catalogaron de acuerdo al desarrollo de preeclampsia (casos; grupo A) o no (controles; grupo B).

A todas las pacientes se les solicitó recolectar las muestras de orina de 24 horas. La recolección de la muestra se realizó de la siguiente forma: al despertar la paciente, la primera orina de la mañana fue descartada y se inició la recolección de orina a partir de la segunda micción del día. La muestra final fue la primera micción del día siguiente. El valor de calciuria en 24 horas fue determinado utilizando un método colorimétrico con un semi-autoanalizador y el valor fue estimado por espectrofotometría manual a 575 nm basada en su reacción con el azul de metiltimol en medio alcalino (Biosystem®, España). La fórmula utilizada para estimar el valor de calcio en orina (mg/dL) = (lectura del material de prueba / lectura del estándar) x estándar de la concentración (10 mg/dL). El coeficiente de variación interensayo fue menor del 3% para un valor de calciuria de 200 mg/24 horas.

Análisis estadístico. Los valores obtenidos se presentaron como promedio +/- desviación estándar.

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos ($p > 0,05$). La prueba de la t de Student para muestras no relacionadas se utilizó para el análisis de los grupos y para comparar las variables continuas. La precisión de las determinaciones de calciuria en 24 horas para la predicción de la aparición de preeclampsia se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

Se obtuvo los resultados de las mediciones de 504 embarazadas primigestas, de las cuales 41 pacientes (8,1%) desarrollaron preeclampsia (grupo A) y 463 embarazadas (91,9%) fueron consideradas como controles (grupo B). Las características generales de los 2 grupos de embarazadas se muestran en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, edad gestacional y presión arterial sistólica y diastólica al momento de la realización de la ecografía ($p = ns$). La edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de 35,0 +/- 3,2 semanas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del parto, presión arterial sistólica y diastólica al momento del parto, proteinuria en 24 horas y peso del recién nacido al nacer entre los 2 grupos de embarazadas ($p < 0,0001$).

En la figura 1 se muestran los valores de los valores de calciuria en 24 horas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio entre las pacientes del grupo A

Tabla 1. Características generales.

	GRUPO A Casos (n = 41)	GRUPO B Controles (n = 463)	p
Edad materna, años	22,9 +/- 2,5	22,6 +/- 2,2	ns
Índice de masa corporal, Kg/m ²	28,6 +/- 4,5	27,2 +/- 4,4	ns
Edad gestacional al momento del examen, semanas	18,3 +/- 0,9	18,5 +/- 0,8	ns
Presión arterial sistólica al momento del examen, mm de Hg	110,5 +/- 5,3	111,7 +/- 5,1	ns
Presión arterial diastólica al momento del examen, mm de Hg	77,5 +/- 4,2	77,2 +/- 3,8	ns
Edad gestacional al momento del parto, semanas	35,0 +/- 3,2	38,4 +/- 1,4	< 0,001
Presión arterial sistólica al momento del parto, mm de Hg	139,9 +/- 14,4	115,8 +/- 7,1	< 0,001
Presión arterial diastólica al momento del parto, mm de Hg	98,6 +/- 5,7	74,1 +/- 7,8	< 0,001
Proteinuria, g/24 horas	4,30 +/- 1,60	0,24 +/- 0,03	< 0,001
Peso del recién nacido al nacer, gramos	2757 +/- 900	3595 +/- 350	< 0,001

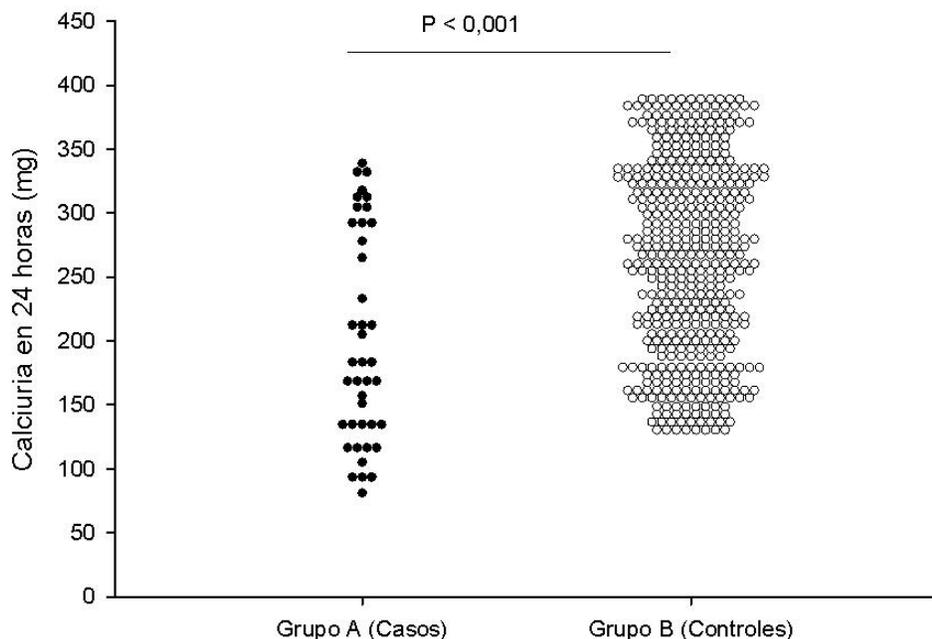


Figura 1. Valores de calciuria en 24 horas en el segundo trimestre en cada uno de los grupos

(199,6 +/- 81,9 mg) y las pacientes del grupo B (264,1 +/- 75,5 mg; $p < 0,0001$).

En la figura 2 se muestra la curva operador-receptor para la precisión de los valores de calciuria en 24 horas en la predicción de la preeclampsia. Un valor de corte de 200 mg presentó un valor bajo la curva de 0,72 (intervalo de confianza de 95% [IC 95%], 0,55 - 0,88) y tuvo una sensibilidad de 58,4% (IC 95%; 42,1 - 73,6), especificidad de 71,9% (IC 95%; 67,5 - 75,9), valor predictivo positivo de 15,5% (IC 95%; 10,2 - 22,2) y valor predictivo negativo de 95,1% (IC 95%; 92,3 - 97,1) con una razón de probabilidad positiva de 2,08 (IC 95%; 1,49 - 2,71). La exactitud pronostica fue de 70,8%.

Discusión

El pronóstico del desarrollo de preeclampsia se basa en la detección de factores de riesgo y marcadores bioquímicos. Sin embargo, algunas embarazadas sin factores de riesgo desarrollan preeclampsia, lo que demuestra la necesidad de encontrar marcadores bioquímicos que puedan ayudar a predecir la aparición de esta condición (5). La importancia de predecir cuáles mujeres desarrollarán preeclampsia se basa en la necesidad de cuidados

médicos adicionales y diferentes medidas de prevención que permitan prolongar el embarazo y disminuir los riesgos maternos y fetales (7). Los resultados de la investigación demuestran que los valores de calciuria en el segundo trimestre son menores en las embarazadas que posteriormente desarrollan preeclampsia comparado con las embarazadas normotensas sanas. Por otra parte, estos valores no son útiles para la predicción de esta complicación del embarazo.

La tasa de filtración glomerular y el aumento del flujo plasmático renal durante el embarazo normal son de 40 - 65% y 50 - 85%, respectivamente. La excreción renal de calcio se incrementa durante el embarazo normal y los valores de calciuria aumentan como consecuencia del aumento de la tasa de filtración glomerular (8,9). Uno de los eventos tempranos en la preeclampsia es la expansión excesiva del volumen extracelular, lo cual se acompaña de alteraciones en la circulación de diferentes factores que modifican la remodelación de la vasculatura decidual y evitan la placentación normal (10). Varios estudios han sugerido que el volumen plasmático es significativamente menor en las preeclámpticas que en las embarazadas controles sanas (11). Ya que los riñones tienen un papel importante en la regulación de

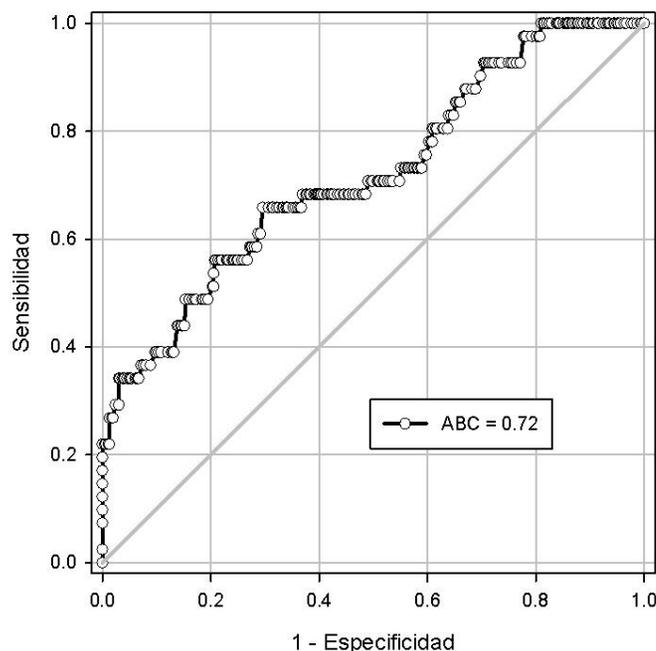


Figura 2. Curva operador-receptor de los valores de calciuria en 24 horas en la predicción de preeclampsia.

la presión arterial, del volumen extracelular y de la excreción de agua – electrolitos, los riñones tienen un papel importante en la regulación de la presión arterial, del volumen extracelular y de la excreción de agua - electrolitos. Estudios previos han demostrado que los anticuerpos contra el receptor tipo 1 de la angiotensina II están presentes en el suero de las preeclámpticas y se ha demostrado que el gen de este receptor está aumentado en la decidua de las preeclámpticas (12). Esto sugiere que la autoinmunidad materna tiene la capacidad de activar estos receptores que podrían estar implicados en los cambios observados en la preeclampsia (13).

Los valores de calciuria han sido estudiados en el diagnóstico de la preeclampsia y su diagnóstico diferencial con la hipertensión crónica. Se ha descrito que la excreción urinaria de calcio tiende a aumentar en las embarazadas sanas, probablemente debido al incremento de la tasa de filtración glomerular (14). Sánchez-Ramos y col. (15) sugirieron que las preeclámpticas tienen valores más bajos de calciuria total en 24 horas que lo observado en las embarazadas normotensas o en las pacientes con hipertensión inducida por el embarazo. Se ha encontrado valores significativamente más bajos de calciuria en pacientes con preeclampsia y en pacientes con hipertensión

crónica con preeclampsia sobre-agregada que en pacientes con hipertensión crónica, hipertensión gestacional y embarazadas normotensas sanas (2). Otros investigadores han propuesto que las mediciones de calciuria en 24 horas son útiles en embarazadas con hipertensión arterial crónica para realizar el diagnóstico (16). También se ha demostrado que la calciuria es significativamente menor en las preeclámpticas que en las pacientes con restricción del crecimiento intrauterino del feto (17). Estos hallazgos pueden ser explicados por el incremento de la reabsorción de calcio, más que por la disminución de la filtración glomerular, debido a que se han reportado valores de depuración de creatinina similares en ambos grupos de pacientes.

La calciuria también ha sido estudiada como una prueba predictora del desarrollo de preeclampsia. A diferencia de los resultados de esta investigación, Sánchez-Ramos y col. (8) encontraron un riesgo relativo de 9,4 para la predicción de la preeclampsia cuando las pacientes presentaban un valor de calciuria menor de 195 mg en 24 horas. Sirohiwal y col. (18) demostraron disminución en la calciuria en 24 horas e incremento de la proteinuria entre las 20 y 28 semanas del embarazo, describiendo que el área bajo la curva para la calciuria era de 0,84, un valor superior al

observado en la presente investigación (área bajo la curva de 0,72). También encontraron que un valor de corte de 220 mg en 24 horas tenía una sensibilidad y especificidad de 81% y valores predictivos positivo y negativo de 33% y 97%, respectivamente. Los resultados de esta investigación son apoyados por el informe de Conde-Agudelo y col. (19) que establecieron que los valores de calciuria llevaron a resultados no concluyentes y contradictorios para la predicción de preeclampsia. Kazerooni y col. (6) tampoco demostraron valores predictivos significativos de la relación creatinina / calcio en relación con el diagnóstico de preeclampsia. De la misma forma, Pal y col. (20) encontraron que las embarazadas que posteriormente desarrollaron preeclampsia presentaban a las 20 semanas de embarazo valores de calciuria significativamente menores que aquellas que no desarrollaban el síndrome. Sin embargo, al igual que en esta investigación, los valores de calciuria en a las 24 horas no eran útiles para ayudar en la predicción de la aparición del síndrome.

La patogénesis de esta disminución de los valores de calcio urinario en la preeclampsia es controversial y, en teoría, puede ser debida a disminución de la absorción intestinal, aumento de la captación de calcio por el feto o de la reabsorción tubárica renal. Las concentraciones de parathormona son menores debido al incremento de la absorción renal de calcio, y por lo tanto alcanza valores de normocalcemia asociada con concentraciones bajas de parathormona (9). También se ha demostrado que la excreción fraccionada de calcio estaba disminuida en el tercer trimestre en las preeclámpticas comparado con las embarazadas normotensas. Debido a que la parathormona y la calcitonina no están alterados en las preeclámpticas, por lo que las diferencias en el metabolismo y excreción de calcio no son parecen ser dependientes de estas hormonas (21). En la mayoría de las preeclámpticas, la disminución leve a moderada de la filtración glomerular parece ser secundaria a la disminución del volumen plasmático. Los cambios renales intrínsecos causados por el vaso-espasmo severo pueden causar una marcada disminución en la tasa de filtración glomerular en algunos casos y ser la causa de la disminución de los valores de calciuria en 24 horas en estos casos.

Por otra parte, los cambios en los valores de calciuria parecen ser reflejo de las alteraciones de la homeostasis de calcio. Normalmente existe un incremento en las concentraciones de calcio intracelular durante el embarazo. Este efecto es exagerado en la preeclampsia debido al aumento

significativo en el contenido de calcio en las membranas (22). Se ha demostrado que el suero de las preeclámpticas y ejerce cambios característicos del metabolismo celular del calcio en las células de músculo liso vascular normal (23). Estos efectos sugieren la presencia de algún factor sérico no identificado. Se ha considerado que en las preeclámpticas, este factor tiene efectos supresores sobre el calcio y sus funciones celulares, funcionando como mecanismo de defensa contra la vasoconstricción directa característica del síndrome. Este factor está ausente en el embarazo normal, lo cual permite el aumento del calcio y sus señales intracelulares, por lo tanto no afecta la resistencia vascular periférica (22).

Normalmente los iones de calcio son liberados desde la fuente intracelular en respuesta a la administración de algún agonista. Es posible que el suero de las preeclámpticas ejerza un efecto inhibitorio sobre los efectos de este agonista. Más aún, la liberación de calcio inducida por varios agonistas desde las fuentes internas potencie el influjo de captación del calcio extracelular a través de la membrana plasmática (24). Sobre la base de estos fenómenos se puede especular que la disminución de los valores de calciuria por el suero de las preeclámpticas puede estar directamente relacionado con la inhibición de la salida / entrada intracelular de calcio.

Los resultados del estudio demuestran que los valores de calciuria se encuentran disminuidos ya en el segundo trimestre del embarazo antes de la aparición clínica de la preeclampsia. Esto puede ser resultado de la compleja alteración de la homeostasis del calcio desde el nivel celular. Aunque los valores pueden ser medidos en forma conveniente, sencilla y económica. Esta investigación demostró la falta de utilidad de la calciuria en 24 horas para ser utilizada como un elemento de predicción del desarrollo de preeclampsia (valor del área bajo la curva menor de 0,75). Las diferencias entre los resultados de esta investigación y otras investigaciones previas pueden deberse a diferentes diseños de estudio, momento de recolección de la muestra, prevalencia de inflamación subclínica, características subyacentes de las poblaciones en estudio y control incompleto de los factores de confusión.

Se concluye en base a los hallazgos de la investigación que aunque los valores de calciuria en 24 horas en el segundo trimestre están significativamente disminuidos en las embarazadas que posteriormente desarrollan preeclampsia comparado con las

embarazadas normotensas sanas, no son útiles en la predicción de la aparición del síndrome.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Conflicto de Interés

Referencias

1. Staff AC, Dechend R, Redman CW. Review: Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses. *Placenta*. 2013; 34: 573-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Gasnier R, Valério EG, Vettorazzi J, Martins-Costa SH, Barros EG, Ramos JG. Natriuria and calciuria levels in preeclampsia: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2013; 131: 106-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Inversetti A, Smid M, Candiani M, Ferrari M, Galbiati S. Predictive biomarkers of pre-eclampsia and effectiveness of preventative interventions for the disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014; 14: 1161-73 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Herrera JA, Arévalo-Herrera M, Shahabuddin AK, Ersheng G, Herrera S, Garcia RG, López-Jaramillo P. Calcium and conjugated linoleic acid reduces pregnancy-induced hypertension and decreases intracellular calcium in lymphocytes. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 381-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Carlin Schooley M, Franz KB. Magnesium deficiency during pregnancy in rats increases systolic blood pressure and plasma nitrite. *Am J Hypertens*. 2002; 15: 1081-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Kazerooni T, Hamze-Nejadi S. Calcium to creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003; 80: 279-83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011; 123: 2856-69. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Sanchez-Ramos L, Jones DC, Cullen MT. Urinary calcium as an early marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1991; 77: 685-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Frenkel Y, Barkai G, Mashiach S, Dolev E, Zimlichman R, Weiss M. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. *Obstet Gynecol*. 1991; 77: 689-91. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Puschett JB. The role of excessive volume expansion in the pathogenesis of preeclampsia. *Med Hypotheses*. 2006; 67: 1125-32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Anim-Nyame N, Gamble J, Sooranna SR, Johnson MR, Steer PJ. Microvascular permeability is related to circulating levels of tumour necrosis factor-alpha in pre-eclampsia. *Cardiovasc Res*. 2003; 58: 162-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Yu T, Khraibi AA. Natriuretic response to direct renal interstitial volume expansion (DRIVE) in pregnant rats. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 851-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Fedorova OV, Simbirtsev AS, Kolodkin NI, Kotov AY, Agalakova NI, Kashkin VA, Tapilskaya NI, Bzhelyansky A, Reznik VA, Frolova EV, Nikitina ER, Budny GV, Longo DL, Lakatta EG, Bagrov AY. Monoclonal antibody to an endogenous bufadienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition and lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension. *J Hypertens*. 2008; 26: 2414-25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Xie Y, Zhang G, Liu X, Qiu W, Li W, Li M. Urinary calcium excretion in patients with pregnant hypertension syndrome. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1995; 26: 94-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Sanchez-Ramos L, Sandroni S, Andres FJ, Kaunitz AM. Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1991; 77: 510-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Skweres T, Preis K, Ciepluch R, Miśkiewicz K. The value of a urine protein-to-creatinine ratio assessment in a single voided urine specimen in prediction of 24-hour proteinuria in pregnancy induced hypertension. *Ginekol Pol*. 2006; 77: 415-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Ozcan T, Kaleli B, Ozeren M, Turan C, Zorlu G. Urinary calcium to creatinine ratio for predicting preeclampsia. *Am J Perinatol*. 1995; 12: 349-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Sirohiwal D, Dahiya K, Khaneja N. Use of 24-hour urinary protein and calcium for prediction of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009; 48: 113-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Conde-Agudelo A, Lede R, Belizán J. Evaluation of methods used in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1994; 49: 210-22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Pal A, Roy D, Adhikary S, Roy A, Dasgupta M, Mandal AK. A prospective study for the prediction of preeclampsia with urinary calcium level. *J Obstet Gynaecol India*. 2012; 62: 312-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Pedersen EB, Johannesen P, Kristensen S, Rasmussen AB, Emmertsen K, Møller J, Lauritsen JG, Wohler M. Calcium, parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1984; 18: 156-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Kosch M, Hausberg M, Louwen F, Barenbrock M, Rahn KH, Kisters K. Alterations of plasma calcium and intracellular and membrane calcium in erythrocytes of patients with preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2000; 14: 333-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Wimalasundera RC, Thom SA, Regan L, Hughes AD. Effects of vasoactive agents on intracellular calcium and force in myometrial and subcutaneous resistance arteries isolated from preeclamptic, pregnant, and nonpregnant woman. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 625-32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Dupuy-Castillo J, Reyna-Villasmil E, Mejía-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil N. Calciuria en 24 horas en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia. *Avan Biomed* 2017; 6: 3-9.



Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en individuos adultos de la ciudad de Cuenca- Ecuador

(Prevalence of type 2 diabetes mellitus and risk factors in adult individuals of Cuenca - Ecuador)

Luisa Cecilia Altamirano Cordero ¹✉, María A. Vásquez C ¹, Gabriela Cordero ², Robert Álvarez ¹, Roberto J. Añez ³, Joselyn Rojas ^{3,4}, Valmore Bermúdez ³

¹ Facultad de Medicina. Universidad de Católica de Cuenca Extensión Azogues, Ecuador.

² Facultad de Medicina. Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Guayaquil. Ecuador.

³ Centro de investigaciones Endócrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. La Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela.

⁴ Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.

Recibido: 18 de Octubre de 2016

Aceptado: 24 de Enero de 2017

Publicación online: 16 de Febrero de 2017

[TRABAJO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(16)00003-O

Resumen (español)

La presente investigación tiene por objetivo determinar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y sus factores asociados en la población adulta de Cuenca – Ecuador, 2014. Se realizó un estudio descriptivo y transversal, con muestreo aleatorio multietápico en 317 individuos adultos de ambos sexos. Las variables cuantitativas se expresaron en media±DE, las cualitativas en frecuencias absolutas y relativas, con prueba de Chi cuadrado para asociación entre variables, se realizó un modelo de regresión logística múltiple para DM2 ajustado por sexo, grupos etarios, IMC, antecedente familiar de Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial, Hábito Alcohólico, Hábito Tabáquico y condición laboral. La prevalencia de DM2 fue de 5,7%; (Femenino: 5,5%; Masculino: 5,9%). El riesgo para DM2 aumentó progresivamente según la edad, para el grupo de 40-59 años (OR: 9,63; IC95%:1,72-53,78; p=0,010) y 60 años más (OR: 10,66; IC95%:1,54-73,40; p=0,011). Presentar el antecedente familiar de Diabetes Mellitus aumenta el riesgo para DM2 (OR: 3,51; IC95%:1,11-11,09; p=0,032). Según el IMC se evidenció que la obesidad presentó un riesgo de 4,57 veces para padecer DM2 (OR: 4,57; IC95%:1,05-19,84; p=0,042). La DM2 tiene una prevalencia acorde a la observada a nivel mundial, manteniendo una estrecha relación con la edad, índice de masa corporal y antecedente familiar de Diabetes Mellitus, por lo que estos factores deben ser tomados en cuenta para implementar políticas de prevención primaria que permitan la disminución de la prevalencia de esta enfermedad.

Palabras clave (español)

Diabetes Mellitus tipo 2, enfermedades crónicas no transmisibles, obesidad, síndrome metabólico, factores de riesgo.

Abstract (english)

The objective of this investigation was to determine the prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and related factors in the adult population in Cuenca - Ecuador, 2014. An analytical cross-sectional, and randomized study in 317 adults of both sexes was performed. Quantitative variables were expressed as mean±SD, qualitative in absolute and relative frequencies, with Chi squared test for association between variables, and a multiple logistic regression model for T2DM adjusted by sex,

✉ **Autor de correspondencia:** Luisa Cecilia Altamirano Cordero, MD, MgSc. Universidad Católica de Cuenca sede Azogues, calle Luis Manuel González s/n paralela a la Avenida Andrés Fernando Córdova, Azogues, Cañar, Ecuador. Teléfono: +593998208513; Email: lcaltamiranoc@hotmail.com

age groups, BMI, family history of Diabetes Mellitus and Hypertension, Alcohol habits, smoking habits and employment status. The prevalence of T2DM was 5,7%; (Women: 5,5%; Male: 5,9%). The risk for type 2 diabetes increased progressively with age, for the group of 40-59 years (OR: 9,63; 95%CI:1,72-53,78; $p=0,010$) and ≥ 60 years (OR: 10,66; 95%CI:1,54-73,40; $p=0,011$). Family history of diabetes mellitus increases the risk for T2DM (OR: 3.51; 95%CI:1,11-11,09; $p=0,032$). According to BMI showed that obesity presented a 4.57 times risk for developing T2DM (OR: 4,57; 95%CI:1,05-19,84, $p=0,042$). T2DM has a prevalence consistent with the observed globally, maintaining a close relationship with age, body mass index and family history of Diabetes Mellitus, these factors should be taken into account to implement primary prevention policies that allow decreasing the prevalence of this disease.

Keywords (english)

Type 2 Diabetes Mellitus, chronic noncommunicable diseases, obesity, metabolic syndrome, risk factors

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad endocrino-metabólica con un severo impacto multidimensional, desde su alarmante panorama epidemiológico, hasta las modificaciones en la calidad de vida de cada uno de los pacientes afectados (1). La prevalencia de este trastorno ha incrementado dramáticamente, de 108 millones de individuos a nivel mundial en el año 1980, hasta aproximadamente 422 millones para el año 2014, representando una prevalencia de 8,5% (2). Asimismo, se estima que anualmente, aproximadamente 1,5 millones de muertes son directamente producidas por la DM2 y hasta 2,2 millones son atribuibles a alguna forma de hiperglicemia (2).

Más allá de esto, la DM2 una de las principales causas de ceguera, enfermedad renal, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, neuropatías, y amputaciones no traumáticas, lo cual se traduce en una carga pesada en la vida cotidiana de los pacientes (3). Además, implica altos gastos económicos directos e indirectos, que oscilan entre \$1.000-10.000 por persona por año en diferentes localidades (4); y más de \$300.000 anualmente para los servicios de salud pública en territorios latinoamericanos (5).

Ecuador no escapa a esta situación: En territorio ecuatoriano, la DM2 fue la primera causa de mortalidad para el año 2013, correspondiendo a 4695 muertes, 7,44% del total anual (6). La rápida evolución de este patrón epidemiológico se vincula estrechamente con el auge de las enfermedades crónicas degenerativas en los países en vías de desarrollo, en el marco del fenómeno de transición epidemiológica (7). En este sentido, el acelerado crecimiento económico y demográfico experimentado por Ecuador en años recientes podría ser uno de los principales factores vinculados con la prominencia de la DM2 en nuestro país, en virtud de transiciones nutricionales, envejecimiento de la población,

redistribución de los ingresos económicos y mayor occidentalización de la rutina diaria (8).

A la luz de esta problemática, se hace necesario caracterizar el comportamiento epidemiológico de la DM2 en cada comunidad, con el fin de diseñar e implementar estrategias de prevención adecuadas a los rasgos propios de cada población. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue describir la prevalencia y factores asociados a la DM2 en la población de Cuenca, Ecuador.

Materiales y métodos

Consideraciones éticas. Para la ejecución del presente estudio se contó con la aprobación del comité de bioética del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP). Además, se tomó en consideración los aspectos reflejados en la declaración de Helsinki para la elaboración de estudios en humanos, donde todos los individuos firmaron un consentimiento informado para la participación en el estudio previo al examen físico, aplicación de cuestionarios e historia clínica y los análisis de laboratorio.

Diseño de estudio y selección de individuos. Se realizó un estudio descriptivo y transversal en las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca, Ecuador; cuya población adulta corresponde a 223.798 habitantes, según los datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (9). El tamaño muestral fue de 318 individuos adultos, calculado según la fórmula de Sierra Bravo. La estimación se ejecutó con base en una prevalencia esperada de DM2 de 8,5%, con una precisión absoluta entre 1% y 5%, nivel de confianza de 95%, y un valor de efecto del diseño de 2. El criterio de inclusión fue tener 18 años o más y los de exclusión: embarazo y cualquier enfermedad aguda durante la ejecución del estudio. Para la selección de los sujetos, se consideraron las parroquias urbanas de Cuenca: San Sebastián, Bellavista, Batán, Yanuncay, Sucre, Huayna Cápac, Gil Ramírez, Sagrario, San Blas, El Vecino, Cañaribamba, Totoracocha, Monay,

Machángara y Hermano Miguel. En cada parroquia se seleccionaron al azar sectores, los cuales a su vez se dividieron al azar en manzanas y posteriormente se escogieron al azar las viviendas. Se seleccionaron a los participantes de ambos sexos hasta obtener el tamaño muestral. Cada individuo seleccionado firmó un consentimiento informado de participación voluntaria en el estudio, previa a la aplicación de cuestionarios, historia clínica, examen físico o de laboratorio.

Evaluación de los individuos. A todos los sujetos se les realizó historia clínica completa por personal médico capacitado, recogiendo los datos de identificación del individuo, así como antecedentes personales y familiares de enfermedades crónicas, cardiovasculares, endócrino-metabólicas, entre otras. El grupo étnico fue clasificado en mestizo, blanco y otros (afro-ecuatoriano, mulato, montubio). El estrado socioeconómico fue evaluado mediante la Escala de Graffar (10), la cual estratifica a los sujetos en 5 estratos: Clase Alta (Estrato I), Media Alta, (Estrato II), Media (Estrato III), Obrera (Estrato IV) y Extrema Pobreza (Estrato V).

Evaluación de la actividad física. El Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) fue aplicado para determinar el grado de actividad física de los sujetos estudiados, reportándose un patrón de actividad física Baja, Moderada o Alta (11). Dentro de los análisis del IPAQ fueron excluidos 19 individuos, ya que no cumplieron con los criterios de depuración del IPAQ durante los análisis de determinación del patrón de actividad física a través del Scoring IPAQ.

Evaluación de la presión arterial. La presión arterial fue determinada por medio de un esfigmomanómetro manual previamente calibrado y un estetoscopio en el brazo izquierdo, llevado a cabo por personal médico, posterior a 10 minutos de reposo y con la persona sentada, con los pies tocando el suelo y el brazo descansando a la altura del corazón. La presión arterial sistólica (PAS) fue cuantificada en el primer sonido de Korotkoff y la presión arterial diastólica (PAD) en el quinto sonido de Korotkoff (12).

Evaluación nutricional. Para el estudio del patrón nutricional de los sujetos, se aplicó el Recordatorio de 24 horas, el cual registró los datos de la ingesta de alimentos del día anterior tanto en el desayuno, almuerzo, cena y sus respectivas meriendas; donde un equipo de nutricionistas realizó el procesamiento de los datos para la determinación de las kilocalorías consumidas diariamente por los individuos en estudio.

Evaluación Antropométrica. El examen físico de los participantes involucró la determinación del

índice de Masa Corporal (IMC), calculándose a partir del peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros (13). Para ello, se determinó el peso mediante una balanza antropométrica de plataforma y pantalla grande (Camry®, modelo DT602, China), así como la talla a través de un tallímetro (Seca® 217, Alemania). La circunferencia abdominal fue determinada con el paciente en posición de pie al final de una espiración normal, con los brazos relajados, por medio de una cinta métrica no elástica, colocada horizontalmente en el punto equidistante entre el punto más alto de la cresta ilíaca y la parte inferior de la última costilla (14).

Análisis de laboratorio. Para el análisis de laboratorio, se extrajo sangre por venopunción de cada sujeto, con ayuno no mayor de 12 horas. Con respecto al procesamiento de las muestras para el estudio bioquímico, se utilizó el equipo automatizado Mindray® b 88, semiautomatizado, Korea. Para la determinación de la glicemia, colesterol total, triglicéridos y LDL-C (lipoproteína de baja densidad) se utilizó un kit enzimático-colorimétrico de (Reactlab®). Para la cuantificación de HDL-C (lipoproteína de alta densidad) se utilizó un kit enzimático-colorimétrico comercial (Human Frisonex®). Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) fueron determinadas a partir de los Triglicéridos.

Diagnóstico de síndrome metabólico. Se utilizaron los criterios de Síndrome Metabólico (SM) establecidos por el consenso de IDF/NHLBI/AHA-2009, los cuales incluyen a los siguientes (15): **1)** Circunferencia abdominal elevada (Hombres ≥ 90 cm; Mujeres ≥ 80 cm), **2)** Triglicéridos altos (≥ 150 mg/dL), o recibir tratamiento específico; **3)** HDL-C bajas (Hombres < 40 mg/dL; Mujeres < 50 mg/dL), o recibir tratamiento específico; **4)** Glicemia elevada (≥ 100 mg/dL), o presentar antecedente de diabetes mellitus tipo 2; **5)** Presión arterial elevada (PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 85 mmHg), o presentar antecedente de hipertensión arterial. La presencia de 3 o más criterios hace el diagnóstico de SM (15).

Definición de Diabetes Mellitus tipo 2. De la muestra estudiada se consideraron como diabéticos a aquellos individuos que presenten alguno de los siguientes criterios: **1)** Diagnóstico previo de DM2, **2)** Aquellos que no presentaban el antecedente personal de DM2, reportando niveles de glicemia en ayuno iguales o mayores a 126 mg/dL en 2 mediciones distintas (16). De igual forma, se clasificaron a los individuos no diabéticos en: **1)** Normoglicémicos (NG), aquellos sujetos que presentasen glicemia en ayuno < 100 mg/dL. **2)** Glicemia Alterada en Ayuno (GAA), a aquellos con glicemia entre 100-125,99 mg/dL (16). En

el presente estudio se encontró una prevalencia de antecedente de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) de 0,3% (n=1); y antecedente de DM2 4,4% (n=14). Por otra parte, de acuerdo al segundo criterio de la ADA previamente mencionado con glicemia ≥ 126 mg/dL, se reportó que el 100% de dichos casos presentó una glicemia basal ≥ 126 mg/dL en una segunda ocasión, reportándose un 1,3% (n=4) del total de casos como nuevo diagnóstico de DM2, unificándose el antecedente de DM2 con el nuevo diagnóstico para los análisis estadísticos. El único caso con antecedente de DM1 fue excluido de los análisis posteriores, obteniéndose una muestra final de 317 individuos.

Análisis estadístico. Los datos fueron analizados en el programa estadístico SPSS 21 (IBM, SPSS Inc., Chicago, IL) para Windows. Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), los porcentajes fueron comparados estadísticamente mediante la prueba Z de proporciones. Se aplicó la prueba de Chi cuadrado de Pearson (χ^2) para establecer asociaciones. Las variables cuantitativas presentaron distribución normal siendo presentadas en Medias \pm Desviaciones estándar. Las comparaciones de medias entre dos grupos fueron realizadas a través de la prueba T de Student. Se realizó un modelo de regresión logística binaria para determinar DM2, el cual fue ajustado por: Sexo, Grupos etarios, IMC, Antecedente familiar de Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial, Hábito Alcohólico, Hábito Tabáquico y condición laboral. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Características generales de la muestra. La muestra estuvo conformada por 317 individuos, de los cuales el 57,1% (n=181) correspondió al sexo femenino y un 42,9% (n=136) al sexo masculino. La edad promedio fue de $42,7 \pm 15,3$ años. Los grupos etarios más prevalentes fueron el de 40 a 49 años con 22,7%, seguido del grupo de 30 a 39 años (20,5%) y 20 a 29 años con 20,2%. El estrato socioeconómico más frecuente fue el Estrato IV con un 52,7%, seguido por el Estrato III con un 30,0%. Los mestizos fueron el grupo étnico más prevalente con un 96,2%. Por otra parte la clasificación del IMC por la OMS reportó que la categoría más frecuente fue el Sobrepeso con un 39,7% (n=126), seguido de la categoría Normopeso 35,3% (n=112) y Obesidad 23,7% (n=75), [Obesidad 1: 16,7% (n=53); Obesidad 2: 5,7% (n=18) y Obesidad 3: 1,3%

(n=4)]. En la tabla 1 se muestran las características generales de la muestra estudiada de acuerdo al sexo.

Prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2. La prevalencia de DM2 fue de 5,7% (n=18); con un comportamiento similar para el sexo (Femenino: 5,5%; n=10; Masculino: 5,9%; n=8). En la figura 1 se muestra la prevalencia de DM2 por sexo, asimismo la frecuencia de glicemia alterada en ayuna, donde se observa un 12,2% (n=22) para las mujeres y un 12,5% (n=17) para los hombres; con una frecuencia de normoglicemia de 82,3% para el sexo femenino y 81,6% para el sexo masculino. Las características clínicas y parámetros de laboratorio evaluados según la presencia o no de Diabetes Mellitus tipo 2 se muestran en la tabla 2, presentándose diferencias estadísticamente significativas entre individuos con y sin diagnóstico de DM2 en todas las variables de estudio, salvo en el consumo de calorías; TAG; VLDL-C; HDL-C y presión arterial sistólica.

Por otra parte, se observó que a medida que se incrementa la edad se muestra un ascenso de la prevalencia de DM2, desde una ausencia de casos en los individuos más jóvenes (<20 años) hasta un 17,6% de prevalencia de DM2 en los sujetos del grupo etario de 70 años o más, encontrándose una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=15,320$; $p=0,018$). La tabla 3 muestra el comportamiento de la prevalencia de DM2 según el grupo etario y variables socioeconómicas y metabólicas de la población general.

Factores de riesgo para Diabetes Mellitus tipo 2 en Cuenca. En el modelo de regresión logística se observa como la edad, antecedente familiar de DM2 y el IMC son los factores de riesgo de mayor relevancia en el padecimiento del DM2 en nuestra población, tabla 4. A medida que se incrementa la edad el riesgo para DM2 también aumenta progresivamente, siendo estadísticamente significativo en el grupo de 40-59 años (OR: 9,63; IC95%: 1,72-53,78; $p=0,010$) y 60 años más (OR: 10,66; IC95%: 1,54-73,40; $p=0,011$). Asimismo, el presentar el antecedente familiar de Diabetes Mellitus aumenta 3,5 veces el riesgo de ocurrencia para DM2 (OR: 3,51; IC95%: 1,11-11,09; $p=0,032$). Según el IMC se evidenció que la obesidad presentó un riesgo de 4,57 veces para padecer DM2 (OR: 4,57; IC95%: 1,05-19,84; $p=0,042$).

Discusión

La DM2 es una enfermedad caracterizada por la presencia de hiperglicemia debida a defectos en la secreción o actividad de la insulina, resultando de

numerosos mecanismos fisiopatológicos como el desarrollo de resistencia a la señalización insulínica, disfunción y muerte de las células beta pancreáticas, entre muchos otros (17). Si bien las manifestaciones de este trastorno afectan a todos los órganos en medida variable, la DM2 ha sido identificada como uno de los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, tal como ha sido reflejado en el emblemático Framingham Heart Study (18). Además, la DM2 tiende a aparecer en conjunto

con múltiples otros trastornos metabólicos que contribuyen de manera sinérgica para magnificar el riesgo cardiovascular, como dislipidemias e hipertensión arterial (19). Al considerar que las enfermedades cardiovasculares ocupan el segundo lugar en mortalidad en Ecuador, detrás de la DM2 per se (6), así como el primer lugar a nivel mundial (20), se hace evidente la necesidad de caracterizar el comportamiento epidemiológico de la DM2 en cada localidad, en el contexto de los rasgos autóctonos

Tabla 1. Características generales de los individuos adultos de la ciudad de Cuenca, Ecuador 2014.

	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Grupos Etarios						
Menos de 20 años	6	3,3	7	5,1	13	4,1
20 a 29 años	35	19,3	29	21,3	64	20,2
30 a 39 años	43	23,8	22	16,2	65	20,5
40 a 49 años	42	23,2	30	22,1	72	22,7
50 a 59 años	26	14,4	26	19,2	52	16,4
60 a 69 años	19	10,5	15	11,0	34	10,7
70 años y más	10	5,5	7	5,1	17	5,4
Estrato Socioeconómico						
Estrato I	0	0	2	1,5	2	0,6
Estrato II	15	8,3	28	20,6	43	13,6
Estrato III	59	32,6	36	26,5	95	30,0
Estrato IV	103	56,9	64	47,0	167	52,7
Estrato V	4	2,2	6	4,4	10	3,1
Grupos Étnicos						
Mestizo	177	97,7	128	94,1	305	96,2
Blanco	3	1,7	5	3,7	8	2,5
Otros	1	0,6	3	2,2	4	1,3
IMC (OMS)						
Bajo Peso	2	1,1	2	1,5	4	1,3
Normopeso	64	35,4	48	35,3	112	35,3
Sobrepeso	65	35,9	61	44,9	126	39,7
Obesidad 1	35	19,3	18	13,2	53	16,7
Obesidad 2	13	7,2	5	3,6	18	5,7
Obesidad 3	2	1,1	2	1,5	4	1,3
Consumo de Alcohol						
No	155	85,6	83	61,0	238	75,1
Si	26	14,4	53	39,0	79	24,9
Antecedente familiar Diabetes Mellitus						
Ausente	124	68,5	85	62,5	209	65,9
Presente	57	31,5	51	37,5	108	34,1
Antecedente personal HTA						
No	153	84,5	117	86,0	270	85,2
Si	28	15,5	19	14,0	47	14,8
Actividad Física**						
Baja	13	7,6	18	14,3	31	10,4
Moderada	54	31,4	37	29,4	91	30,5
Alta	105	61,0	71	56,3	176	59,1
Síndrome Metabólico*						
No	86	47,5	68	50,0	154	48,6
Si	95	52,5	68	50,0	163	51,4
Total	181	100,0	136	100,0	317	100,0

IMC: Clasificación del índice de masa corporal por la OMS; HTA: Hipertensión Arterial; * Síndrome Metabólico definido por el consenso de IDF/NHLBI/AHA-2009. ** Patrones de Actividad Física según IPAQ.

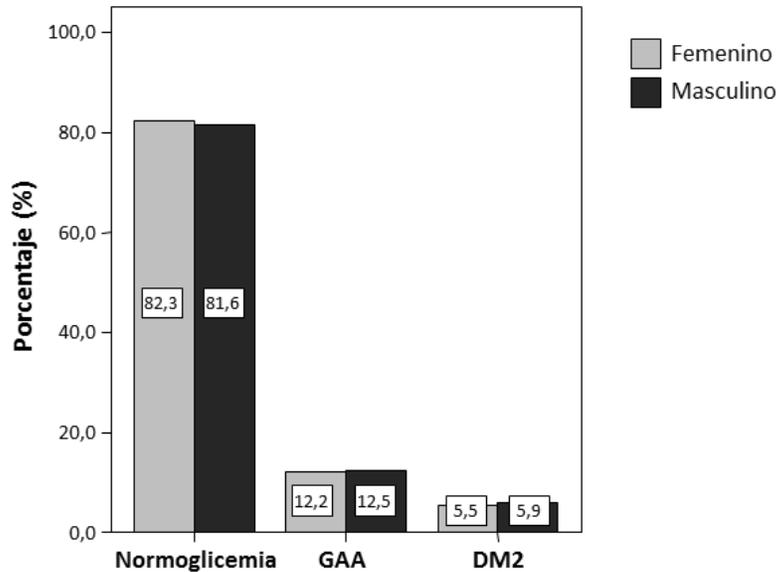


Figura 1. Comportamiento del Estatus Glicémico y Diabetes Mellitus tipo 2 según el sexo en individuos adultos de la ciudad de Cuenca, Ecuador 2014. Normoglicemia: Glicemia <100mg/dL; GAA: Glicemia Alterada en Ayuno: 100 a 125,99 mg/dL; DM2: Antecedente personal de DM2 y/o Glicemia basal \geq 126mg/dL en dos ocasiones según criterio ADA.

biológicos, demográficos y socioculturales.

En nuestra muestra, la prevalencia de DM2 fue de 5,5% en hombres y 5,9% en mujeres, sin diferencias entre sexos. Esto coincide con las estimaciones de la Federación Internacional de Diabetes, quienes estiman una prevalencia general de DM2 de 5,5% en la población ecuatoriana (21). Sin embargo, nuestra prevalencia difiere de la estimada por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2013, donde se registró una prevalencia de 2,7% en la población general (9). Esto podría deberse a discrepancias en la composición de las muestras, donde el estudio del ENSANUT incluyó individuos de hasta 10 años de edad, mientras que en nuestro estudio sólo se incluyeron sujetos mayores de edad. En efecto, los estudios a gran escala referentes a la prevalencia de DM2 en Ecuador son aún escasos y poco detallados.

La prevalencia de DM2 encontrada en nuestra investigación es menor a la reportada en otras localidades latinoamericanas. En México, Barquera y colaboradores estimaron la prevalencia de DM2 en 13,9% para el año 2015 (22); y se han reportado cifras similares, como 13,64%, en una comunidad cubana (23). Asimismo, nuestra prevalencia es inferior a la reportada para España, con 13,8% (24), y para Estados Unidos, con 9,3% (25). No obstante, nuestra

prevalencia se asemeja más a la reportada en un estudio llevado a cabo en 1.235 adultos chilenos, donde se determinó una prevalencia de 5,39% (26); y a la descrita en el Estudio de Prevalencia de Síndrome Metabólico de Maracaibo, Venezuela, donde la prevalencia fue de 6,4% (27). Al considerar que todas las regiones citadas comparten un estilo de vida con rasgos occidentalizados respecto a las características de su dieta y patrones de actividad física (28), la prevalencia comparativamente baja de DM2 en nuestra muestra podría obedecer a diferencias en el trasfondo genético perfil de cada población, resaltando el carácter multifactorial de la etiopatogenia de la DM2 como resultado de interacciones entre componentes ambientales y biológicos (1).

Al comparar las características clínicas y parámetros de laboratorio entre los sujetos diabéticos y no diabéticos en nuestra muestra, observamos que la media de edad de los diabéticos fue significativamente mayor. Según grupos etarios, además se evidenció un aumento importante de la prevalencia de DM2 a partir de la categoría de 50 a 59 años; con 13,5% vs 5,6% en el grupo de 40 a 49 años; coincidiendo con lo descrito en el ENSANUT ecuatoriano del año 2013, donde también se observó este incremento a partir del mismo grupo etario (10,3% vs 5,4% en el grupo de 40 a

Tabla 2. Características clínicas y parámetros de laboratorio en la población general según la presencia o no de DM2. Cuenca, Ecuador 2014.

	No DM2		DM2		p*
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	41,9	15,2	55,4	13,8	0,0002
IMC (Kg/m ²)	27,01	5,10	29,80	4,29	0,024
Circunferencia Abdominal (cm)					
Mujeres (cm)	93,01	13,85	104,25	13,08	0,013
Hombres (cm)	96,38	11,30	107,13	9,20	0,009
Glicemia (mg/dL)	86,58	12,08	152,03	51,17	4,51x10 ⁻⁵
Triglicéridos (mg/dL)	154,33	84,82	163,48	56,08	0,652
Colesterol Total (mg/dL)	177,80	48,81	210,76	60,64	0,006
Colesterol HDL (mg/dL)					
Mujeres (mg/dL)	41,65	10,36	43,16	10,48	0,652
Hombres (mg/dL)	39,10	7,95	37,51	6,67	0,582
Colesterol LDL (mg/dL)	111,39	36,68	132,91	33,89	0,016
Colesterol VLDL (mg/dL)	30,87	16,96	32,70	11,22	0,652
PAS (mmHg)	120,68	16,46	122,11	13,59	0,719
PAD (mmHg)	75,29	10,65	78,72	7,74	3,90x10 ⁻⁵
Calorías Consumidas (cal/24 horas)	2328,11	698,32	2195,81	490,53	0,090

* Prueba T de Student; IMC=Índice de Masa Corporal; PAS=Presión arterial Sistólica; PAD=Presión arterial diastólica.

49 años) (9). La edad avanzada es reconocida universalmente como uno de los principales factores de riesgo para DM2 (29), en asociación con fenómenos como disfunción de las células beta pancreáticas, senescencia celular generalizada, mayor producción de metabolitos tóxicos como los productos finales de la glicación avanzada y especies reactivas de oxígeno (30).

Por otro lado, los valores de IMC y circunferencia abdominal también fueron significativamente mayores en los individuos diabéticos. En efecto, el sobrepeso y la obesidad, en particular la obesidad abdominal, se han identificado como factores de riesgo para DM2 de manera virtualmente ubicua (31). En este sentido, la acumulación de tejido adiposo visceral parece ser especialmente relevante, en un fenómeno denominado adiposopatía, donde la disfunción de este tejido promueve un estado proinflamatorio sistémico crónico, que favorece la instalación no sólo la resistencia a la insulina y DM2, sino también otras

alteraciones cardiometabólicas, como HTA, disfunción endotelial y dislipidemias (32).

En relación a las concentraciones de lípidos séricos, los participantes diabéticos sólo mostraron niveles significativamente mayores de colesterol total y colesterol LDL. Si bien el patrón clásico de dislipidemia en la DM2 involucra niveles elevados de TAG y colesterol LDL, con concentraciones reducidas de colesterol HDL, la agregación de cada uno de estos componentes es variable, fluctuando ampliamente entre poblaciones (33). El patrón identificado es similar al descrito por Cardona Arias y colaboradores (34) en una población colombiana, donde tampoco se consiguieron diferencias significativas entre los valores de TAG y colesterol HDL entre diabéticos y no diabéticos. En contraste, en localidades no occidentales, las dislipidemias más frecuentes en diabéticos parecen ser el colesterol LDL y TAG elevados, como reportado por Abdel-Aal y colaboradores (35) en una muestra jordana; asimismo por Dixit y colaboradores (36) en una corte de India.

Tabla 3. Distribución de la población de acuerdo al índice de masa corporal, estrato socioeconómico, grupo étnico, actividad física y variables metabólicas, en individuos adultos de la ciudad de Cuenca, Ecuador 2014.

	No DM2		DM2		Total		$\chi^2 (p)^*$	p**
	N	%	n	%	n	%		
Sexo							0,019 (0,892)	
Femenino	171	94,5	10	5,5	181	100,0		NS
Masculino	128	94,1	8	5,9	136	100,0		NS
Grupos Etarios							15,320 (0,018)	
Menos de 20 años	13	100,0	0	0	13	100,0		-
20 a 29 años	63	98,4	1	1,6	64	100,0		NS
30 a 39 años	64	98,5	1	1,5	65	100,0		NS
40 a 49 años	68	94,4	4	5,6	72	100,0		NS
50 a 59 años	45	86,5	7	13,5	52	100,0		<0,05
60 a 69 años	32	94,1	2	5,9	34	100,0		NS
70 años y más	14	82,4	3	17,6	17	100,0		<0,05
Estrato Socioeconómico							10,169 (0,038)	
Estrato I	2	100,0	0	0	2	100,0		-
Estrato II	42	97,7	1	2,3	43	100,0		NS
Estrato III	94	98,9	1	1,1	95	100,0		<0,05
Estrato IV	151	90,4	16	9,6	167	100,0		<0,05
Estrato V	10	100,0	0	0	10	100,0		-
Grupo Étnico							0,751 (0,687)	
Mestizo	287	94,1	18	5,9	305	100,0		NS
Blanco	8	100,0	0	0	8	100,0		-
Otros	4	100,0	0	0	4	100,0		-
IMC							10,965 (0,004)	
Delgados (<25 Kg/m ²)	113	97,4	3	2,6	116	100,0		NS
Sobrepeso (25 – 29,99 Kg/m ²)	121	96,0	5	4,0	126	100,0		NS
Obesos (≥30 Kg/m ²)	65	86,7	10	13,3	75	100,0		<0,05
A. Familiar Diabetes Mellitus							2,156 (0,142)	
Ausente	200	95,7	9	4,3	209	100,0		NS
Presente	99	91,7	9	8,3	108	100,0		NS
Hipertensión Arterial^a							2,535 (0,111)	
No	257	95,2	13	4,8	270	100,0		NS
Si	42	89,4	5	10,6	47	100,0		NS
Actividad Física							1,179 (0,557)	
Baja	28	90,3	3	9,7	31	100,0		NS
Moderada	87	95,6	4	4,4	91	100,0		NS
Alta	165	93,8	11	6,3	176	100,0		NS
Síndrome Metabólico^b							14,142 (<0,0001)	
No	153	99,4	1	0,6	154	100,0		<0,05
Si	146	89,6	17	10,4	163	100,0		<0,05
Total	299	94,3	18	5,7	317	100,0		

IMC: Clasificación del índice de masa corporal por la OMS; Delgados: IMC<25Kg/m² (Bajo peso + Normopeso); a. Antecedente personal de Hipertensión Arterial; b. Síndrome Metabólico definido por el consenso de IDF/NHLBI/AHA-2009.* Chi cuadrado. Asociación estadísticamente significativa (p<0,05); ** Prueba Z de proporciones; Diferencias estadísticamente significativas (p<0,05); NS: No significativo.

Demostrando que las discrepancias regionales son el resultado de las interacciones variables entre los rasgos socioculturales y herencia biológica de cada demografía (34).

Respecto a la presión arterial, la prevalencia de HTA fue similar entre ambos grupos, y sólo se consiguieron niveles significativamente superiores de PAD en los diabéticos. Este hallazgo es llamativo, ya

que típicamente la DM2 se asocia a HTA a predominio de la PAS, originada de modificaciones estructurales y funcionales en las paredes vasculares, particularmente mayor rigidez y menor compliance vascular, asociado a disfunción endotelial o desregulación del tono vascular (37). En nuestra muestra, inferimos que la prominencia de la PAD en los diabéticos se debe a otras variables intervinientes, como el hábito tabáquico y los patrones de actividad física. Además, se consiguió una asociación significativa entre el diagnóstico de DM2 y el SM. Este es un hallazgo esperable, en tanto el SM es considerado una entidad de alto riesgo para el desarrollo de DM2 y enfermedad cardiovascular, en un continuo de enfermedad cardiometabólica (38).

Notoriamente, en el análisis univariante no se detectaron diferencias significativas entre grupos en lo concerniente al consumo calórico diario y actividad

física. Esto sugiere un papel preponderante para los factores hereditarios en la etiopatogenia de la DM2 en nuestra región. Asimismo, esta igualdad respecto a los hábitos psicobiológicos refleja la indivisibilidad del entorno sociocultural del resto de los factores involucrados en el origen de la DM2 (39). No obstante, no debe despreciarse el papel que juegan en la instalación de la DM2 otros aspectos del régimen dietético más allá del contenido calórico. El consumo de algunas grasas saturadas, al igual que el origen de los aportes nutricionales –en particular, granos refinados y quesos, leches y carnes y ricas en grasas– parecen contribuir al desarrollo de DM2 sin relación con el contenido calórico total (40). Igualmente, la exposición a químicos disruptores endocrinos con efectos significativos sobre el metabolismo glucídico y lipídico, como el bisfenol A, ftalatos y contaminantes

Tabla 4. Modelo de regresión logística de factores de riesgo para Diabetes Mellitus tipo 2. Cuenca, Ecuador 2014

	Odds Ratio crudo (IC 95% ^a)	p ^b	Odds Ratio ajustado ^c (IC 95%)	p ^b
Sexo				
Femenino	1,00	-	1,00	-
Masculino	1,06 (0,41 - 2,78)	0,89	0,68 (0,78 - 2,60)	0,57
Grupos Etarios				
< 40 años	1,00	-	1,00	-
40-59 años	6,81 (1,48 - 31,37)	0,01	9,63 (1,72 - 53,78)	0,01
≥60 años	2,22 (1,42 - 40,55)	0,01	10,66 (1,54 - 73,40)	0,01
A. Familiar Diabetes Mellitus				
Ausente	1,00	-	1,00	-
Presente	2,02 (0,77 - 5,24)	0,14	3,51 (1,11 - 11,09)	0,03
A. Familiar Hipertensión Arterial				
Ausente	1,00	-	1,00	-
Presente	0,52 (0,19 - 1,43)	0,20	0,32 (0,09 - 1,04)	0,06
IMC (Kg/m²)				
< 25	1,00	-	1,00	-
25 -29,99	1,55 (0,36 - 6,66)	0,55	0,96 (0,20 - 4,55)	0,96
≥ 30	5,79 (1,53 - 21,81)	<0,01	4,57 (1,05 - 19,84)	0,04
Hábito Tabáquico				
No	1,00	-	1,00	-
Fumador	3,00 (1,07 - 8,45)	0,03	2,83 (0,71 - 11,28)	0,13
Ex-Fumador	1,11 (0,23 - 5,33)	0,31	0,83 (0,12 - 5,35)	0,83
Consumo de Alcohol				
No	1,00	-	1,00	-
Si	1,16 (0,40 - 3,39)	0,77	1,65 (0,44 - 6,12)	0,45
Condición laboral				
Empleado	1,00	-	1,00	-
Desempleado	2,07 (0,66 - 6,42)	0,20	1,49 (0,37 - 6,05)	0,57
Subempleado	1,10 (0,34 - 3,57)	0,87	0,60 (0,15 - 2,28)	0,45

a Intervalo de Confianza (95%), b Nivel de significancia. c Ajuste por: Sexo, Grupos etarios, IMC, Antecedente familiar de Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial, Hábito Alcohólico, Hábito Tabáquico y condición laboral.

orgánicos persistentes, se perfila como un factor de riesgo novel para la DM2 (41).

Cabe destacar que se encontró una asociación significativa entre la prevalencia de DM2 y el estrato socioeconómico, donde el estrato IV (clase obrera) presentó la mayor frecuencia de DM2 con un 9,6%. Por lo que los bajos ingresos parecen estar asociados con una mayor prevalencia de DM2 y sus complicaciones relacionadas, tal como lo reportó Rabi y colaboradores en su estudio canadiense (42). Sin embargo, poco se sabe acerca de cómo influyen los ingresos sobre el desarrollo de la DM2. Por lo que mayor cantidad de estudios deben ser ejecutados para determinar los aspectos involucrados en esta enfermedad multifactorial.

Finalmente, en el análisis multivariante, los factores asociados a DM2 en nuestra muestra fueron la edad, el antecedente familiar y el IMC ≥ 30 kg/m². El antecedente familiar de DM2 se ha descrito como un factor de riesgo para DM2 (43), sin embargo a pesar de haberse encontrado diversas alteraciones genéticas que pudieran explicar la DM2, no han sido suficientes los estudios poblacionales o animales para determinar a ciencia cierta la serie de eventos que se manifiestan con el fenotipo de hiperglicemia e insulinoresistencia, sugiriendo un complejo sustrato genético que debe seguir siendo estudiado (44,45). Es relevante que estos factores son netamente biológicos, subrayando su importancia para el desarrollo de DM2 en nuestra población, en consonancia con la semejanza de dieta y actividad física entre diabéticos y no diabéticos previamente señalada. Notablemente, la edad ≥ 60 años se asoció a una probabilidad más de 10 veces mayor de padecer DM. Esto hace eco de lo descrito por Okwechime y colaboradores (46) en una cohorte estadounidense, donde la edad también fue el

principal factor de riesgo identificado para DM. Este hallazgo es de fundamental importancia en la demografía ecuatoriana, que actualmente atraviesa un proceso de inversión de la pirámide poblacional, con un incremento en la proporción de individuos adultos mayores (47).

En conclusión, en nuestro estudio los principales factores de riesgo asociados a DM2 fueron de carácter biológico, especialmente la obesidad, la edad y los antecedentes familiares de DM2; siendo los últimos inherentemente no modificables. Ante esta realidad, se intensifica la importancia de redoblar los esfuerzos preventivos, particularmente en los adultos mayores, así como en los individuos con historia familiar de DM; con énfasis en el diagnóstico y tratamiento oportunos, especialmente en el control de factores de riesgo. En este sentido, la prevención de la obesidad podría rendir los beneficios más prometedores en nuestra región. Debido a la prominencia de los factores biológicos en esta problemática, a futuro, sería provechosa la dilucidación de los componentes genéticos específicos involucrados en la etiopatogenia de DM2 en nuestra población, con el fin de identificar a los sujetos en alto riesgo y concentrar las actividades preventivas. Sin embargo, no deben descuidarse los beneficios que brindan las modificaciones en el estilo de vida, no sólo para la prevención de la DM2, sino para la salud general, desde un punto de vista holístico.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Referencias

- Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 Diabetes Mellitus: A review of current trends. *Oman Med J.* 2012; 27: 269-73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- World Health Organization, editor. *Global report on diabetes.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. 86 p. [[Google Scholar](#)]
- Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes.* 2010; 8: 18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic costs of Type 2 Diabetes: A global systematic review. *Pharmacoconomics.* 2015; 33: 811-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Barraza-Lloréns M, Guajardo-Barrón V, Picó J, García R, Hernández C, Mora F, Athié J, Crable E, Urtiz A. Carga económica de la diabetes mellitus en México, 2013. México, D.F. *Funsalud* 2013. [[Google Scholar](#)]
- INEC. Anuario de estadísticas vitales nacimientos y defunciones 2013. Instituto Nacional de Estadística y Censos. 2013. [[Google Scholar](#)]
- Santosa A, Wall S, Fottrell E, Högberg U, Byass P. The development and experience of epidemiological transition theory over four decades: a systematic review. *Glob Health Action.* 2014; 7: 10.3402/gha.v7.23574. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Bernstein A. Emerging patterns in overweight and obesity in Ecuador. *Rev Panam Salud Pública.* 2008; 24: 71-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Ecuador. ENSANUT-ECU 2011-2013. Ministerio de Salud Pública/Instituto Nacional de Estadística y Censos. Quito, Ecuador. [[Google Scholar](#)]
- Méndez Castellano H, Méndez MC. Estratificación social y biología humana: método Graffar modificado. *Arch Venez Pueric Peditr* 1986; 49: 93-104. [[Google Scholar](#)]

11. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms. IPAQ core group 2005. Available at: <http://www.ipaq.ki.se/ipaq.htm>
12. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111: 697-716. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012; 307: 491-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. Geneva: World Health Organization; 2011. [[Google Scholar](#)]
15. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014; 37: S14-80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37: S81-90. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Turning Back the Clock. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53: 45-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Rojas J, Bermúdez V, Leal E, Cano R, Luti Y, Acosta L, Finol F, Aparicio D, Arraiz N, Linares S, Rojas E, Canelón R, Sánchez D. Insulinorresistencia e hiperinsulinemia. *Arch Venez Farmacol Ter*. 2008;27: 30-40. [[Google Scholar](#)]
20. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*. 2014;383: 999-1008. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Merchán Ponce Jorge Andrés. Acercamiento clínico nutricional a trastornos metabólicos de diabetes tipo 1. Tesis previa obtención del título de Licenciado en Nutrición. Escuela Superior Politécnica del Litoral. Guayaquil-Ecuador. 2012. [[Google Scholar](#)]
22. Barquera S, Tolentino ML, López-Ridaura R, et al. Reporte Preliminar ERD-CDMX. Instituto Nacional de Salud Pública, 2015. [[Google Scholar](#)]
23. Solano B, Enrique E, Madrigal B, Enrique E, Pérez Francisco Y, Pérez Sosa R, Brito A, González A, García J. Prevalencia de la diabetes mellitus y de la glucemia alterada en ayunas en un área de la ciudad de Sancti Spiritus. *Rev Cuba Endocrinol*. 2013; 24: 107-24. [[Google Scholar](#)]
24. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Gírbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55: 88-93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. 2014. [[Google Scholar](#)]
26. Baechler R R, Mujica E V, Aqueveque S X, Ramos I L, Soto P A. Prevalencia de diabetes mellitus en la VII Región de Chile. *Rev Médica Chile*. 2002;130: 1257-64. [[Google Scholar](#)]
27. Rojas J, Chávez M, González R, Salazar J, Añez R, Chacín M, Cano C, Bermúdez V. Diabetes mellitus tipo 2, historia natural de la enfermedad, y la experiencia en el Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas «Dr. Félix Gómez». *Diabetes Int*. 2013; 5: 13-26. [[Google Scholar](#)]
28. Hu FB. Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1249-57. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Martín-Timón I. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014; 5: 444-70. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Yamagishi S-I, Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2010; 3: 101-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Barnes AS. The epidemic of obesity and diabetes: trends and treatments. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38: 142-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Bermúdez V, Paredes CS, Cano C, Fonseca E, Rojas J, Velasco M. The Sick Adipocyte Theory: The Forces of Clustering at Glance [Internet]. INTECH Open Access Publisher; 2011. [[Google Scholar](#)]
33. American Diabetes Association. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27: S68-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Arias C, Antonio J, Rivera Palomin Y, Llanes Agudelo OM. Prevalencia de diabetes mellitus y dislipidemias en indígenas del resguardo Cañamomo-Lomaprieta, Colombia. *Investig Andina*. 2012;14: 414-426. [[Google Scholar](#)]
35. Abdel-Aal NM, Ahmad AT, Froelicher ES, Batiha AM, Hamza MM, Ajlouni KM. Prevalence of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes in Jordan. *Saudi Med J*. 2008; 29: 1423-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Dixit A, Dey R, Suresh A, Chaudhuri S, Panda A, Mitra A, Hazra J. The prevalence of dyslipidemia in patients with diabetes mellitus of ayurveda Hospital. *J Diabetes Metab Disord*. 2014; 13: 58. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Pinto E. Blood pressure and ageing. *Postgrad Med J*. 2007;83: 109-14. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014; 2014: 1-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Hill J. Understanding the Social Factors That Contribute to Diabetes: A Means to Informing Health Care and Social Policies for the Chronically ill. *Perm J*. 2013; 17: 67-72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Ericson U, Hellstrand S, Brunkwall L, Schulz C-A, Sonestedt E, Wallstrom P, Gullberg B, Wirfält E, Orho-Melander M. Food sources of fat may clarify the inconsistent role of dietary fat intake for incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101: 1065-80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Chevalier N, Fénelon P. Endocrine disruptors: New players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab*. 2015; 41: 107-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Rabi DM, Edwards AL, Southern DA, Svenson LW, Sargious PM, Norton P, Larsen ET, Ghali WA. Association of socioeconomic status with diabetes prevalence and utilization of diabetes care services. *BMC Health Serv Res*. 3 de octubre de 2006; 6: 124. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Izquierdo-Valenzuela A, Boldo-León X, Muñoz-Cano JM. Riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en una

- comunidad rural de Tabasco. *Salud En Tabasco*. 2010; 16: 861-8. [[Google Scholar](#)]
44. Das SK, Elbein SC. The Genetic Basis of Type 2 Diabetes. *Cellscience*. 2006;2: 100-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Wray NR, Goddard ME. Multi-locus models of genetic risk of disease. *Genome Med*. 2010;2: 10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Okwechime IO, Roberson S, Odoi A.

- Prevalence and predictors of pre-diabetes and diabetes among adults 18 years or older in florida: a multinomial logistic modeling approach. *PLoS One*. 2015; 10: e0145781. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Lucio R, Villacrés N, Henríquez R. Sistema de salud de Ecuador. *Salud Pública México*. 2011; 53: s177–s187. [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Altamirano Cordero LC, Vásquez-C MA, Cordero G, Álvarez R, Añez RJ, Rojas J, Bermúdez V. Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en individuos adultos de la ciudad de Cuenca- Ecuador. *Avan Biomed* 2017; 6: 10-21.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



Mononitrato de isosorbide o misoprostol vaginal antes de realizar la biopsia de endometrio

(Vaginal isosorbide mononitrate or misoprostol before performing endometrial biopsy)

Darvis Amaya-Ordóñez¹, Eduardo Reyna-Villasmil¹✉, Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Duly Torres-Cepeda¹, Joel Santos-Bolívar¹, Andreina Fernández-Ramírez¹

¹. Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Beloso" Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Recibido: 24 de Agosto de 2016

Aceptado: 5 de Febrero de 2017

Publicación online: 2 de Marzo de 2017

[TRABAJO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(16)06004-O

Resumen (español)

El objetivo fue comparar la efectividad del mononitrato de isosorbide vaginal con misoprostol vaginal para realizar la biopsia de endometrio. Se seleccionaron y asignaron al azar mujeres a las que se les sometió a biopsia de endometrio para recibir por vía vaginal 40 mg de mononitrato de isosorbide (grupo A, n = 45) ó 400 µg de misoprostol (grupo B, n = 45) al menos 12 horas antes del procedimiento. Se evaluaron las características generales, intensidad del dolor, uso de dilatadores, necesidad de mayor dilatación cervical y efectos adversos en ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en las características generales entre el grupo de mujeres tratadas con mononitrato de isosorbide y las mujeres tratadas con misoprostol (p = ns). Tampoco se encontraron diferencias significativas con relación a la intensidad del dolor, frecuencia de dolor severo, uso de dilatadores o necesidad de mayor dilatación cervical entre el grupo de mujeres del grupo A y aquellas en el grupo B (p = ns). La frecuencia de cefalea fue significativamente más elevada en las mujeres del grupo A y la incidencia de sangrado genital fue significativamente más alta en el grupo B (p < 0,05). Veinticinco mujeres en el grupo A y 17 mujeres en el grupo B indicaron que no utilizarían el fármaco si necesitaran otra biopsia endometrial (p = ns). Se concluye que el mononitrato de isosorbide vaginal tiene la misma efectividad que el misoprostol vaginal para la realización de la biopsia de endometrio.

Palabras clave (español)

Misoprostol; Isosorbide; Biopsia de endometrio.

Abstract (english)

The objective of research was to compare the efficacy of vaginal isosorbide mononitrate with vaginal misoprostol for performing endometrial biopsy. Women who were programmed to endometrial biopsy were selected and randomly assigned to receive vaginally 40 mg isosorbide mononitrate (group A, n = 45) or 400 mcg misoprostol (group B, n = 45) at least 12 hours before procedure. General characteristics, pain intensity, use of dilators, need of further dilatation and side effects were evaluated in both groups. There were not found significant differences in general characteristics between group of women treated with isosorbide mononitrate and women treated with misoprostol (p = ns). There were also not found significant differences in relation to pain intensity, frequency of severe pain, use of dilators and need of further dilatation (p = ns). Frequency of headache was significantly higher in women of group A and incidence of genital bleeding were higher in group B (p < 0.05). Twenty-five women in group A and 17 women in group B indicated that they will not use drug if they need another endometrial biopsy (p = ns). It is concluded that vaginal isosorbide mononitrate has same efficacy

than vaginal misoprostol for performing endometrial biopsy.

Keywords (english)

Misoprostol; Isosorbide; Endometrial biopsy

Introducción

La biopsia endometrial es la obtención de tejido para la revisión histopatológica, que es útil para establecer las causas de la hemorragia uterina anormal, sangrado menopáusico, infertilidad, pérdida recurrente del embarazo y uso del tratamiento de reemplazo hormonal. El método de obtención de las muestras de endometrio es mediante legrado uterino o la aspiración utilizando legras, cucharillas y/o cánulas. Las potenciales ventajas de estas últimas sobre el legrado uterino incluyen que se puede realizar en forma ambulatoria, con mínima dilatación cervical, generalmente no requiere del uso de anestesia y es menos costosa. Las complicaciones incluyen dolor, reacción vasovagal, sangrado y, en raras ocasiones, perforación uterina (1,2). Muchas de estas complicaciones están relacionadas con la dificultad de entrar a la cavidad uterina a través del cuello uterino.

El misoprostol, un análogo de la prostaglandina E1, ha sido utilizado en la prevención y tratamiento de las úlceras gástricas inducidas por el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Su uso se ha incrementado en obstetricia y ginecología como un agente de maduración cervical (3,4). Presenta varias ventajas con respecto a otras prostaglandinas disponibles: es estable a temperatura ambiente, puede ser administrado por vía oral, vaginal o rectal, tiene un rápido inicio de acción (después de su administración oral alcanza las concentraciones picos a los 12 minutos) y es económico (5). Una de las desventajas de su uso es la gran cantidad de efectos adversos. La presencia de náuseas diarrea y vómitos por cualquiera de las vías de administración limitan su utilidad clínica (6). Se ha demostrado que el misoprostol puede ser útil en la maduración del cuello uterino antes de la histeroscopia, particularmente en mujeres pre-menopáusicas (7,8).

Los agentes donadores de óxido nítrico son una clase de drogas que son efectivas y seguras para la maduración cervical. Varios donadores químicos de óxido nítrico están actualmente en uso en varios tipos de estudios experimentales y terapéuticos (9). Agentes donadores de óxido nítrico como trinitrato de glicerilo y nitroprusiato sódico, administrados durante el primer trimestre, tienen menos efectos adversos que el análogo de las prostaglandinas gemeprost (10). En

contraste con la acción estimuladora de las prostaglandinas, la activación del sistema de óxido nítrico lleva a relajación miometrial y puede ser usado en forma exitosa para inducir la maduración cervical (10,11). Sin embargo, no se conocen investigaciones que evalúen los beneficios del uso de mononitrato de isosorbide en mujeres con patologías ginecológicas sometidas a biopsia de endometrio. Por lo antes expuesto, el objetivo de la investigación fue comparar la efectividad del mononitrato de isosorbide vaginal con misoprostol vaginal para realizar la biopsia de endometrio.

Materiales y métodos

Selección de las pacientes. La presente investigación se realizó en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central "Dr. Urquinaona" en el periodo de enero de 2013 a mayo de 2016. Se seleccionaron y asignaron al azar mujeres a las que se les realizó a biopsia de endometrio para recibir por vía vaginal mononitrato de isosorbide (grupo A) o misoprostol (grupo B). Basado en la diferencia supuesta de 50% en las características estudiadas entre ambos grupos, se calculó que este número de sujetos eran suficiente para cumplir los cálculos de poder del estudio (alfa = 0,05 y beta = 0,20). Esto permitiría rechazar la hipótesis nula que demostraría que no existen diferencias entre las características seleccionada entre las pacientes del grupo A y B.

Para obtener una distribución igual del uso de los medicamentos en cada uno de los grupos, se asignaron sobres sellados con una distribución al azar con números aleatorios que fueron generados por un programa estadístico. Los sobres fueron abiertos al momento del inicio del tratamiento por un único investigador que no realizó ninguno de los procedimientos y no debía informar a ninguno de las participantes ni a los médicos que realizaron las biopsias. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela y se obtuvo autorización por escrito (consentimiento informado) de todas las mujeres.

Se incluyeron mujeres entre 25 y 70 años de edad que estaban programadas para realizar la biopsia de endometrio por diferentes patologías ginecológicas.

Se excluyeron aquellas mujeres con antecedentes de intervenciones uterinas previas, con hipersensibilidad o alergia reconocida a los fármacos en estudio, convulsiones o epilepsia, antecedentes de enfermedad hepática, cardíaca, renal, endocrina o autoinmune. También se excluyeron aquellas que se negaron a participar en la investigación.

Uso del tratamiento y realización del procedimiento. Las pacientes del grupo A recibió 40 mg de mononitrato de isosorbide por vía vaginal, mientras que las pacientes del grupo B fueron tratadas con 400 µg de misoprostol. Ambos tratamientos se realizaron al menos 12 horas antes de la biopsia de endometrio, la cual se realizó en la consulta utilizando un catéter para biopsia de Novak. Tanto la paciente como el médico que realizó el procedimiento desconocía cual era el grupo de tratamiento al que pertenecía cada paciente. El médico procedió con un intento inicial a intentar pasar el catéter a través del orificio cervical interno. Si este no pasaba, realizaba la dilatación cervical con el instrumento apropiado.

Después de completar el procedimiento, un investigador independiente la asignación a los grupos y a la realización a la biopsia les solicitó a las mujeres de cada grupo completar la escala visual análoga para determinar el grado de malestar o dolor asociado con el procedimiento, siendo 0 sin dolor y 10 siendo el dolor más intenso. También se les preguntó con relación a los efectos adversos de los fármacos previos a la biopsia endometrial y su deseo de volver a ser tratadas con el fármaco nuevamente debe ser sometidas a otra biopsia endometrial. Al médico que realizó la biopsia se le solicitó información sobre la necesidad del uso de dilatadores para mejorar las condiciones de dilatación del cuello y entrar a la cavidad uterina para obtener la muestra de endometrio. Los efectos adversos de las mujeres se

establecieron por su presencia o ausencia y recibieron tratamiento para los efectos adversos sobre la base de sus necesidades y dependiendo de su severidad, la paciente podía o no ser retirada de la investigación.

Análisis estadístico. Los datos se presentan como valores absolutos y relativos. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos. Una vez comprobado el supuesto de normalidad de distribución para análisis paramétricos, los datos cuantitativos de las mujeres de ambos grupos se analizaron con la prueba de t de Student para muestras no relacionadas y los datos cualitativos fueron analizados con la prueba de chi cuadrado o exacta de Fischer. Se fijó la significancia estadística en $p < 0,05$.

Resultados

Un total de 90 mujeres fueron seleccionadas para el estudio. Cuarenta y cinco mujeres recibieron mononitrato de isosorbide vaginal (grupo A) y 45 mujeres recibieron misoprostol vaginal (grupo B). No se encontraron diferencias en las características generales entre el grupo de mujeres tratadas con mononitrato de isosorbide y las mujeres tratadas con misoprostol ($p = ns$, tabla 1). Aunque a las mujeres no se les indicó realizarlo, 17 mujeres (7 en el grupo A y 10 en el grupo B) tomaron medicamentos analgésicos previo a la realización de la biopsia endometrial y después de suministra el tratamiento. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de uso entre las mujeres de ambos grupos ($p = ns$).

El uso de mononitrato de isosorbide o misoprostol antes de la biopsia endometrial no mostró diferencias estadísticamente significativa con relación a la intensidad del dolor, medida por la escala visual

Tabla 1. Características generales.

	GRUPO A Mononitrato de isosorbide (n = 45)	GRUPO B Misoprostol (n = 45)	p
Edad, Años	45,9 +/- 8,4	47,0 +/- 10,3	0,571
Paridad, n (%)			
0	5 (11,1)	8 (17,8)	0,270
1	21 (46,7)	25 (55,6)	
2	19 (42,2)	12 (26,7)	
Talla, Centímetros	158,9 +/- 13,2	160,5 +/- 13,0	0,555
Peso, Kilogramos	79,9 +/- 5,9	80,4 +/- 5,6	0,681
Índice de masa corporal, Kg/m ²	32,1 +/- 5,2	31,8 +/- 5,7	0,755
Tiempo entre la administración y la realización de la biopsia, horas	13,5 +/- 1,1	13,8 +/- 1,1	0,339
Uso de analgésicos antes del procedimiento, n (%)	7 (15,6)	10 (22,2)	0,296

análoga, que produce la realización del procedimiento (tabla 2, $p = ns$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la frecuencia de dolor severo (puntuaje igual o mayor de 7 en la escala visual análoga), uso de dilatadores o necesidad de mayor dilatación cervical entre el grupo de mujeres tratadas con mononitrato de isosorbide vaginal y aquellas tratadas con misoprostol vaginal ($p = ns$). La biopsia endometrial se realizó en todas las mujeres en el grupo A y en 44 mujeres (97,8%) en el grupo B ($p = ns$).

Las mujeres tratadas con mononitrato de isosorbide presentaron una mayor frecuencia de efectos adversos que las mujeres del grupo tratado con misoprostol (tabla 3). Los efectos adversos más frecuentes en el grupo A fueron cefalea y náuseas y en el grupo B fueron náuseas y sangrado genital. La frecuencia de cefalea fue significativamente más elevada en las mujeres del grupo A y la incidencia de sangrado genital fue significativamente más alta en el grupo B ($p = 0,001$ y $p = 0,002$, respectivamente). Veinticinco mujeres en el grupo A y 17 mujeres en el grupo B indicaron que no utilizarían el fármaco si necesitaran otra biopsia endometrial ($p = ns$).

Debido a que 17 mujeres tomaron medicamentos analgésicos, lo cual podría afectar las mediciones, se realizó un análisis excluyendo a las mujeres que recurrieron a la analgesia. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la intensidad del dolor en la realización de la biopsia de endometrio (5,4 +/- 2,0 en el grupo A y 6,0 +/- 1,4 para el grupo B; $p = 0,176$). También se realizó un análisis en aquellas mujeres que tomaron analgésico y tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos (5,2 +/- 1,4 en las mujeres del grupo A y 5,6 +/- 2,0 en el grupo B; $p = 0,659$). Finalmente, se comparó la intensidad del dolor entre las mujeres que utilizaron o no analgésicos y no se encontraron diferencias ($p = 0,802$ para el grupo A y $p = 0,519$ para el grupo B).

Discusión

La maduración cervical está caracterizada por disminución del colágeno cervical, al igual que aumento en la hidratación y de sustancias activas. Es posible que los efectos citotóxicos del mononitrato de isosorbide pueda tener una acción indirecta sobre las células cilíndricas epiteliales. El óxido nítrico exógeno suministrado por drogas liberadoras reacciona con los iones superóxido o moléculas de oxígeno para formar especies reactivas de nitrógeno y oxígeno, particularmente cuando la concentración local de óxido nítrico es alta por tiempo prolongado (12). Los productos del óxido nítrico comúnmente involucrados en la citotoxicidad de las células blanco son peroxinitrito y nitrotirosina, dos agentes que pueden alterar la actividad celular y causar apoptosis (13). Otro potencial mecanismo de acción es la interacción con la biosíntesis de prostaglandinas y la ruptura del colágeno por las metaloproteinasas de la matriz (14).

Las prostaglandinas actúan atrayendo células inflamatorias por quimiotaxis e inicia y mantiene la reacción inflamatoria local. A diferencia de las prostaglandinas, las cuales estimulan las contracciones endometriales, los nitratos parecen inducir reblandecimiento cervical sin producir dilatación cervical inducida por contracciones. Väisänen-Tommiska y col. (15) sugirieron que el misoprostol induce la liberación de óxido nítrico cervical confirmando el lazo fisiológico de los efectos de las prostaglandinas y óxido nítrico sobre el tejido cervical.

Investigaciones previas han reportado que tanto el mononitrato de isosorbide como el misoprostol son agentes farmacológicos efectivos para la maduración cervical e inducción del parto en el segundo y tercer trimestre del embarazo (3,4,16). De igual manera, diferentes informes han demostrado que ambos fármacos son útiles en el manejo del embarazo interrumpido y la maduración cervical antes

Tabla 2. Resultante del uso de Mononitrato de isosorbide o Misoprostol vaginal antes de realizar la biopsia de endometrio.

	GRUPO A Mononitrato de isosorbide (n = 45)	GRUPO B Misoprostol (n = 45)	p
Intensidad del dolor, puntos	5,4 +/- 1,9	5,9 +/- 1,6	0,165
Intensidad del dolor mayor de 7 puntos, n (%)	13 (28,9)	18 (40,0)	0,188
Uso de dilatadores, n (%)	21 (46,7)	23 (51,1)	0,417
Necesidad de mayor dilatación cervical, n (%)	4 (8,9)	3 (6,7)	0,500

Tabla 3. Efectos adversos

n (%)	GRUPO A Mononitrato de isosorbide (n = 45)	GRUPO B Misoprostol (n = 45)	
Cefalea	25 (55,6)	5 (11,1)	0,001
Náuseas	10 (22,2)	14 (31,1)	0,238
Sangrado vaginal	1 (2,2)	11 (24,4)	0,002
Vómitos	6 (13,3)	2 (4,4)	0,133
Diarrea	1 (2,2)	6 (13,3)	0,055
Dolor torácico	3 (6,7)	2 (4,4)	0,500
Hipotensión	1 (2,2)	4 (8,9)	0,180
Palpitaciones	2 (4,4)	0	0,247

del legrado uterino (17-19). El misoprostol, particularmente en mujeres pre-menopáusicas, ha demostrado ser útil en la maduración cervical antes de la histeroscopia, disminuyendo la necesidad de mayor dilatación cervical y la tasa de laceración cervical e incrementando la dilatación cervical (7). Los beneficios del uso del misoprostol son menos claros en mujeres menopáusicas o que reciben tratamiento con análogos de hormona liberadora de gonadotropina. Aunque un estudio ha sugerido beneficios en este grupo de mujeres (20), la mayoría de los estudios no han encontrado mejorías significativas en la dilatación cervical cuando se utiliza misoprostol antes de la histeroscopia (7,21). Hasta la fecha no se conoce ningún estudio que haya utilizado mononitrato de isosorbide en estas condiciones.

Es importante tratar de identificar diferentes formas de realizar la biopsia endometrial con menos dolor. Investigaciones previas han demostrado que más de la mitad de las mujeres sometidas a este procedimiento experimentan dolor moderado o severo (22). Los resultados de la presente investigación demuestran que el mononitrato de isosorbide y el misoprostol vaginal producen los mismos beneficios cuando son administrados por lo menos 12 horas antes de la biopsia, produciendo una amplia variedad de efectos adversos. Un estudio clínico aleatorio previo que evaluó el uso del misoprostol antes de la biopsia endometrial y encontró que el uso de 400 mcg de misoprostol oral administrado 3 horas antes del procedimiento produjo una mayor intensidad del dolor asociado a la biopsia (23). El estudio incluyó 42 mujeres pre-menopáusicas y menopáusicas y no pudieron alcanzar una conclusión sobre los posibles beneficios del uso de misoprostol antes de la biopsia de endometrio en mujeres menopáusicas. De igual forma, solo evaluaron los

efectos adversos como dolor pélvico y no analizaron otros efectos adversos conocidos del misoprostol como náuseas mareos, vómitos y sangrado (7).

En esta investigación se decidió utilizar ambos fármacos por lo menos 12 horas previas al procedimiento. Se seleccionó este lapso debido a que en el estudio de Perrone y col. (23) no encontraron ningún beneficio cuando se administraba el misoprostol 3 horas antes de la biopsia de endometrio. En la mayoría de los estudios han reportado que el misoprostol produce maduración cervical antes de la histeroscopia cuando se administraba 8 - 12 horas antes del procedimiento (7,21,24,25). Se seleccionó la vía vaginal por lograr concentraciones más prolongadas y sostenidas comparado con la vía oral la cual logra una aparición de su acción más rápida y concentraciones pico más altas (6,26). Otros autores han reportado que el misoprostol vaginal es superior al oral para lograr la maduración cervical antes de la histeroscopia (27). Sin embargo, otro estudio encontró una eficacia similar para ambas vías de administración (28).

El mononitrato de isosorbide vaginal tiene más posibilidades de hacer su efecto sobre la dilatación cervical, al ser transportado desde la vagina hasta el cuello (29). De acuerdo con esto, dosis más altas de isosorbide se podrían alcanzar el cuello uterino induciendo maduración cervical sin actividad uterina. Por lo anteriormente expuesto, se ha propuesto que la administración local podría producir concentraciones significativamente más altas en el endometrio comparado con el suero, aunque esto aún no ha sido confirmado formalmente. Se necesitan más estudios para determinar la potencial de disociación de las drogas donadoras de óxido nítrico para facilitar la dilatación cervical

Una de las posibles explicaciones para los hallazgos de esta investigación es que la ruta y tiempo de administración de mononitrato de isosorbide o misoprostol utilizado no fue la óptima para demostrar beneficios. Por otra parte, el dolor durante la realización de la biopsia endometrial puede no solo ser causado por la resistencia cervical mientras el catéter o la cánula pasa a través del canal cervical, sino que también puede ser causado por el toque de las paredes uterinas o la movilización de la cánula dentro de la cavidad.

Existen otros aspectos importantes de esta investigación. Los resultados con las dosis de los fármacos por vía vaginal no pueden ser generalizados a otras vías de administración, como la vía rectal o sublingual. Por otra parte, 7 mujeres en el grupo de mononitrato de isosorbide y 10 mujeres en el grupo misoprostol tomaron algún fármaco analgésico antes de la biopsia del endometrio, se consideró que esto podría afectar los resultados de la escala de dolor evaluados por la escala visual análoga. Por lo tanto se realizó un análisis secundario excluyendo solo a estas mujeres y no se encontró ninguna diferencia entre los grupos.

Aunque esta investigación no encontró ningún beneficio del uso de mononitrato de isosorbide o misoprostol vaginal al menos 12 horas antes de la biopsia de endometrio, se debe evaluar si la administración por otras vías (sublingual para el isosorbide y oral o sublingual para el misoprostol) pudiese demostrar diferencias. Es posible que el misoprostol sublingual, el cual produce mayores

concentraciones plasmáticas pico que la administración oral o vaginal, pueda ofrecer beneficios (30).

La investigación tiene varias limitaciones. El legrado uterino y la biopsia endometrial fueron realizados por varios médicos, no solo por un operador único, con diferentes anestésicos. Aunque se les instruyó en forma individual para evaluar cada una de las características del estudio, es difícil estar seguro de que la valoración fuese homogénea. Las biopsias fueron planificadas independientemente del ciclo menstrual, lo cual puede modificar los efectos farmacológicos. Por otro lado, existe la posibilidad que en algunas mujeres con hemorragia genital abundante al momento del inicio del tratamiento el fármaco fuese "lavado" de la vagina antes de producir efectos farmacológicos significativos. Estudios futuros deben considerar la evaluación económica en el contexto de los resultados de esta investigación.

Sobre la base de los hallazgos de la investigación se puede concluir que el mononitrato de isosorbide vaginal tiene la misma efectividad que el misoprostol vaginal para la realización de la biopsia de endometrio.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Rauf R, Shaheen A, Sadia S, Waqar F, Zafar S, Sultana S, Waseem S. Outpatient endometrial biopsy with Pipelle vs diagnostic dilatation and curettage. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014; 26: 145-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Revel A. Multitasking human endometrium: a review of endometrial biopsy as a diagnostic tool, therapeutic applications, and a source of adult stem cells. *Obstet Gynecol Surv*. 2009; 64: 249-57. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 6: CD001338. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Dias S, Jones LV, Navaratnam K, Caldwell DM. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: h217. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Zangeneh M, Malek-Khosravi S, Veisi F, Rezavand N, Rezaee M, Rajatee M. Multiple-dose vaginal misoprostol and single-dose misoprostol plus oxytocin for termination of second-trimester pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 117: 78-80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Tang OS, Schweer H, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Hum Reprod*. 2009; 24: 1862-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Al-Fozan H, Firwana B, Al Kadri H, Hassan S, Tulandi T. Preoperative ripening of the cervix before operative hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 4: CD005998. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Saha M, Chakraborty A, Chattopadhyay S, Saha S, Paul J, Das A. Effect of misoprostol for cervical priming before gynecological procedures on nonpregnant premenopausal women. *J Nat Sci Biol Med*. 2015; 6: S123-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Arteaga-Troncoso G, Villegas-Alvarado A, Belmont-Gomez A, Martinez-Herrera FJ, Villagrana-Zesati R, Guerra-Infante F. Intracervical application of the nitric oxide donor isosorbide dinitrate for induction of cervical ripening: a randomised controlled trial to determine clinical efficacy and safety prior to first trimester surgical evacuation of retained products of conception. *BJOG*. 2005; 112: 1615-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Bullarbo M, Norström A, Andersch B, Ekerhovd E. Isosorbide mononitrate induces increased cervical expression of cyclooxygenase-2, but not of cyclooxygenase-1, at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; 130: 160-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Väisänen-Tommiska M, Butzow R, Ylikorkala O, Mikkola TS. Mifepristone-

- induced nitric oxide release and expression of nitric oxide synthases in the human cervix during early pregnancy. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2180-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Bowman LA, McLean S, Poole RK, Fukuto JM. The diversity of microbial responses to nitric oxide and agents of nitrosative stress close cousins but not identical twins. *Adv Microb Physiol.* 2011; 59: 135-219. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Elahi MM, Naseem KM, Matata BM. Nitric oxide in blood. The nitrosative-oxidative disequilibrium hypothesis on the pathogenesis of cardiovascular disease. *FEBS J.* 2007; 274: 906-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Keller T, Plesková M, McDonald MC, Thiemermann C, Pfeilschifter J, Beck KF. Identification of manganese superoxide dismutase as a NO-regulated gene in rat glomerular mesangial cells by 2D gel electrophoresis. *Nitric Oxide.* 2003; 9: 183-93. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Väisänen-Tommiska M, Mikkola TS, Ylikorkala O. Misoprostol induces cervical nitric oxide release in pregnant, but not in nonpregnant, women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 790-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Perche S, Guerra M, Reyna E, Hidalgo M, Santos J, Mejia J, Reyna N, Torres D. Mononitrato de isosorbide o misoprostol vaginal para la maduración cervical en embarazos a término. *Clin Invest Guin Obst.* 2009; 36: 203-8. [\[Google Scholar\]](#)
17. Mittal S, Sehgal R, Aggarwal S, Aruna J, Bahadur A, Kumar G. Cervical priming with misoprostol before manual vacuum aspiration versus electric vacuum aspiration for first-trimester surgical abortion. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 112: 34-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Hidalgo M, Guerra M, Reyna E, Santos J, Mejia J, Reyna N, Torres D. Mononitrato de isosorbide o misoprostol en maduración cervical en embarazos interrumpidos durante el primer trimestre. *Clin Invest Gin Obst.* 2010; 37: 218-22. [\[Google Scholar\]](#)
19. Chen QJ, Hou SP, Meads C, Huang YM, Hong QQ, Zhu HP, Cheng LN; EBM-CONNECT Collaboration. Mifepristone in combination with prostaglandins for termination of 10-16 weeks' gestation: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 159: 247-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Batukan C, Ozgun MT, Ozcelik B, Aygen E, Sahin Y, Turkyilmaz C. Cervical ripening before operative hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of vaginal and oral misoprostol. *Fertil Steril.* 2008; 89: 966-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Oppegaard KS, Nesheim BI, Istre O, Qvigstad E. Comparison of self-administered vaginal misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to operative hysteroscopy using a sequential trial design. *BJOG.* 2008; 115: 663, e1-9. [\[PubMed\]](#)
22. Api O, Ergen B, Api M, Ugurel V, Emeksiz MB, Unal O. Comparison of oral nonsteroidal analgesic and intrauterine local anesthetic for pain relief in uterine fractional curettage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 28.e1-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Perrone JF, Caldito G, Mailhes JB, Tucker AN, Ford WR, London SN. Oral misoprostol before office endometrial biopsy. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 439-44. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Barcaite E, Bartusevicius A, Railaite DR, Nadisauskiene R. Vaginal misoprostol for cervical priming before hysteroscopy in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 91: 141-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Inal HA, Ozturk Inal ZH, Tonguc E, Var T. Comparison of vaginal misoprostol and dinoprostone for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in nulliparous women. *Fertil Steril.* 2015; 103: 1326-31. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 582-90. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Mulayim B, Celik NY, Onalan G, Bagis T, Zeyneloglu HB. Sublingual misoprostol for cervical ripening before diagnostic hysteroscopy in premenopausal women: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2010; 93: 2400-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Choksuchat C, Cheewadhanaraks S, Getpook C, Wootipoom V, Dhanavoravibul K. Misoprostol for cervical ripening in non-pregnant women: a randomized double-blind controlled trial of oral versus vaginal regimens. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2167-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Bullarbo M, Orrskog ME, Andersch B, Granström L, Norström A, Ekerhovd E. Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 50.e1-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Aronsson A, Fiala C, Stephansson O, Granath F, Watzel B, Schweer H, Gemzell-Danielsson K. Pharmacokinetic profiles up to 12 h after administration of vaginal, sublingual and slow-release oral misoprostol. *Hum Reprod.* 2007; 22: 1912-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Amaya-Ordóñez D, Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J, Fernández-Ramírez A. Mononitrato de isosorbide o misoprostol vaginal antes de realizar la biopsia de endometrio. *Avan Biomed* 2017; 6: 22-8.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Análogo de tejido conectivo injertado en recesiones gingivales inducidas en ratas *Wistar*

(Analogue connective tissue grafted in induced gingival recessions in *Wistar* rats)

Karla Padrón¹, Lorena Dávila², Daniela Olávez¹, Siham Salmen³, Lisbeth Sosa², Susana Arteaga²,
Rosalba Florido¹, Eduvigis Solórzano¹✉.

¹ Grupo de Investigaciones Biopatológicas, Laboratorio Integrado de Biología Celular y Molecular, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Venezuela. ² Cátedra de Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de Los Andes, Venezuela. ³ Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Venezuela.

Recibido: 15 de Noviembre de 2016.

Aceptado: 11 de Marzo de 2017.

Publicado online: 12 de Abril de 2017.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(16)06005-O

Resumen (español)

La cirugía mucogingival previene y trata defectos anatómicos, traumáticos y patológicos de la encía, como las recesiones gingivales, que ocasionan secuelas funcionales, estéticas y biológicas; para tratarlas se han desarrollado sustitutos de tejido a partir de células del conectivo gingival del paciente. Se pretende determinar la efectividad de un análogo de tejido conectivo desarrollado a partir de fibroblastos de encía humana, en el tratamiento de recesiones gingivales inducidas. Se seleccionaron 24 ratas macho, de la cepa *Wistar*, se realizó el examen clínico periodontal y se procedió a inducir recesiones gingivales a nivel del incisivo central superior derecho. Luego de la cicatrización, se levantó colgajo, para colocar el constructo obtenido a partir de un cultivo de fibroblastos humano injertado en los animales del grupo I, el grupo II recibió un injerto de malla de colágeno sin células y los animales del grupo III no recibieron tratamiento. Los resultados del estudio revelan que el 86,66 % de los animales del grupo I tuvo una ganancia de inserción de 2 mm, mientras que el 13,3 % ganó 1,5 mm de inserción. El 86 % de los animales del grupo II ganó 1 mm de inserción, y el grupo III no demostró ganancia de inserción en cambio los animales permanecieron con una recesión de 2 mm, además del recubrimiento radicular se observó un aumento del biotipo periodontal en el grupo I, mientras que en el grupo II sólo hubo un recubrimiento radicular parcial. Se puede concluir que el injerto gingival a partir de un cultivo celular de fibroblastos, puede considerarse una alternativa viable para lograr un recubrimiento radicular, aumentar el ancho de encía insertada y el grosor del biotipo periodontal.

Palabras clave (español)

Injerto, conectivo gingival análogo, recesiones gingivales, fibroblastos.

Abstract (english)

Mucogingival surgery aim is to prevent or treat anatomical, pathological and traumatic gingival defects, such as gingival recession, which cause functional aesthetic and biological difficulties. To treat them, it's been developed, tissue substitutes obtained from gingival connective cells of the patient. The purpose of this study is to determine the effectiveness of an

analogue connective tissue developed from human gingival fibroblasts, by the treatment of induced gingival recession. 24 male *Wistar* rats were selected, the periodontal clinical examination was carried out and gingival recession in right central upper incisor was induced; then after cicatrization it was made a flap to place the analog connective tissue graft obtained from a culture of human fibroblasts, in animals of group I, group II received a collagen scaffold without cells and group III were left without graft. The study results showed that 86.66% of the animals in group I had a 2mm insertion gain, while 13.3% won 1.5mm insertion. 86% of the animals of group II won 1mm insertion, and group III had not showed insertion gain, instead they remained with 2mm recession. In conclusion the gingival graft from a fibroblast cell culture can be considered as a viable alternative to achieve root coverage, and even increase the width of attached gingiva and thickness of periodontal biotype.

Keywords (english)

Graft, gingival connective analogue, gingival recessions, fibroblasts.

Introducción

Los procedimientos quirúrgicos empleados en periodoncia involucran diferentes técnicas para el tratamiento de la enfermedad periodontal y de ciertas deformidades o deficiencias mucogingivales y periimplantares, que pueden ser secuelas de un proceso infeccioso o traumático, ser el resultado de defectos anatómicos o simples requerimientos pre-protésicos y estéticos, que ameritan ser tratados para restablecer y devolver la anatomía, función y estética de los tejidos periodontales perdidos.

Las alteraciones mucogingivales pueden ser defectos del desarrollo o lesiones adquiridas en la morfología, posición y cantidad de encía que rodea a los dientes (1). Una de las principales alteraciones mucogingivales que pueden ocasionar secuelas estéticas y biológicas en los pacientes son las recesiones gingivales, definidas como la exposición de la superficie radicular del diente al medio bucal, causada por la migración de la encía marginal y de la adherencia epitelial en sentido apical (2). Al estar expuesta la superficie radicular se originan varios problemas como la alteración de la estética, observándose dientes desproporcionados con coronas exageradamente largas, así como también, la hipersensibilidad dental que pueden dificultar la correcta higiene bucal y el consumo de diversos alimentos, lo que obliga, a los pacientes que las padecen, a modificar negativamente sus hábitos alimenticios y de higiene, profundizando cada vez más el problema.

Las recesiones gingivales tienen diversas etiologías, ya sea traumáticas, patológicas o iatrogénicas, y pueden presentarse casi siempre en biotipo periodontal delgado, teniendo entonces gran significación el grosor del tejido periodontal en el desarrollo de las mismas. Los biotipos delgados son

aquellos cuya dimensión de tejido queratinizado es menor a 3 mm y presentan una anchura vestíbulo-lingual menor a 1mm, las raíces de los dientes suelen palpase con facilidad y las tablas óseas son delgadas (1). En estos biotipos hay una alta probabilidad de desarrollar recesiones gingivales, por lo que su vulnerabilidad amerita considerar la necesidad de tratamiento preventivo, en los casos que lo requieran.

En este sentido, ante la presencia de recesiones gingivales, biotipos delgados y poca cantidad de encía insertada, las opciones de tratamiento están destinadas a incrementar el grosor del tejido gingival, con la finalidad de aumentar el ancho de encía insertada y cubrir las raíces expuestas por migración del margen gingival. Las diferentes técnicas quirúrgicas desarrolladas para cubrir recesiones gingivales son los colgajos desplazados laterales, los colgajos de doble papila, colgajos desplazados coronales, injertos de tejido blando de espesor total (conectivo-epitelio), de espesor parcial (conectivo), e injerto conectivo subepitelial, siendo las técnicas quirúrgicas más utilizadas los injertos gingivales autólogos (3,4).

Los injertos gingivales autólogos, pueden ser libres o de tejido conectivo subepitelial, en los que el paciente es intervenido en dos áreas distintas (zona donante y zona receptora); con la desventaja de crear dos áreas quirúrgicas que comprometen el confort del paciente en el postoperatorio, con el agravante, que en recesiones múltiples, la cantidad de tejido que puede obtenerse del paladar puede resultar en ocasiones insuficiente (3), por lo que reduce las posibilidades para cubrir áreas extensas.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con estas técnicas, se han descrito otros inconvenientes, en particular con injertos gingivales libres, como la dificultad para igualar el color en áreas de importancia estética. Además, las heridas en la zona donante (paladar), cicatrizan por segunda

intención, lo cual resulta muy doloroso e incómodo para el paciente (3).

Las limitaciones descritas con éstas técnicas han motivado a investigaciones en el área, que están orientadas a generar sustitutos de tejido gingival de tipo aloinjertos (6, 7, 8), utilizando los conocimientos actuales de áreas como la biología y la ingeniería de tejidos, que han permitido el desarrollo de alternativas como la matriz dérmica acelular (MDA) (3, 4, 9); láminas de queratinocitos cultivados (10); tejido conectivo *in vitro* (6), análogos de mucosa bucal (11,12,13) y cultivo de células mesequimales (14).

Por tal razón, este estudio tuvo como objetivo determinar la efectividad de un sustituto biológico de tejido conectivo, desarrollado a partir de fibroblastos de encía humana, que fueron cultivados y sembrados en membranas de colágeno, como una alternativa viable de tratamiento para cubrir recesiones gingivales inducidas en modelos animales, valorando el comportamiento clínico e histológico del tejido injertado.

Materiales y métodos

Selección de los animales: Luego de recibir el aval del Comité de Bioética del Bioterio de la Universidad de Los Andes (BIOULA), se seleccionaron 24 ratas macho no consanguíneas de la cepa Wistar, con un peso aproximado de 200 gramos, suministradas por el BIOULA y mantenidas en sus instalaciones durante el desarrollo del estudio. En todo el experimento se siguieron las normas éticas establecidas para el manejo de animales de experimentación (15). Los animales se dividieron en tres grupos: grupo I (Tratados con injerto de membrana colágena más fibroblastos) 15 ratas, grupo II (Tratados con injerto de membrana colágena sin células) 7 ratas y grupo III (Sin Tratamiento) 2 ratas, que fueron sometidos a los mismos procedimientos hasta el momento de la colocación del injerto.

Una vez divididos en grupos de manera aleatoria, los animales fueron sometidos a una evaluación clínica periodontal para registrar las características de la mucosa bucal en condiciones de normalidad, previa anestesia con 0,3 ml de tiopental® a una concentración de 5 mg/ml por vía intraperitoneal, protocolo que se siguió siempre que había que realizar algún procedimiento con los animales. Para realizar el examen clínico periodontal se aplicó la técnica de observación directa, a través de

la cual se evaluaron las características clínicas de la encía como color, consistencia, textura, posición, contorno, biotipo periodontal y sondaje periodontal utilizando espejo bucal, sonda periodontal milimetrada de William Hu-Friedy® y exploradores dentales (figura 1A). Procedimientos estandarizados en estudios previos (18,19)

Inducción de recesiones gingivales: Luego de realizada la evaluación clínica inicial se procedió a inducir las recesiones gingivales, levantando colgajo de Newman en la encía que recubre los incisivos centrales superiores de todos los animales en estudio, utilizando una hoja de bisturí N° 15; seguidamente, se creó una dehiscencia en el hueso marginal vestibular de ambos dientes con un micromotor NSK® y fresa redonda de carbide N° 5, irrigando con solución fisiológica marca Behrens® y suturando con seda negra N° 4.0 Ethicon®, la cual fue retirada a los 8 días de realizado el procedimiento.

Injerto del análogo de tejido conectivo: Se empleó un cultivo de fibroblastos gingivales humanos caracterizados fenotípicamente según protocolo previamente establecido (17). Los fibroblastos cultivados fueron sembrados e incubados por 3 semanas en atmósfera húmeda a 35 °C y 5% de CO₂ en un fragmento de 2 cm² de malla de colágeno comercial de uso odontológico Membracel®-O. Posteriormente, se evaluaron nuevamente sus características morfológicas y su adhesión a la malla de colágeno mediante análisis microscópico y citometría de flujo utilizando el marcador específico de fibroblastos Anticuerpo ER-TR7 sc-73355 PE de Santa Cruz Biotechnology. Pasadas 4 semanas de la siembra, se anestesiaron los 24 animales con el procedimiento antes descrito y se realizó una evaluación clínica para constatar la presencia de recesiones gingivales. Seguidamente, en los animales del grupo I se levantó un colgajo para colocar el injerto de 1mm² de un sustituto de tejido conectivo obtenido a partir de fibroblastos humanos cultivados y sembrados en mallas de colágeno de origen animal, siguiendo el protocolo establecido previamente por este grupo de estudio (16, 17), los animales del grupo II recibieron un injerto de malla de colágeno sin células, elaborada como placebo, y los animales del grupo III no fueron sometidos a este procedimiento quirúrgico, se mantuvieron en sus jaulas con la finalidad de evaluar variables ambientales que pudiesen afectar el experimento.

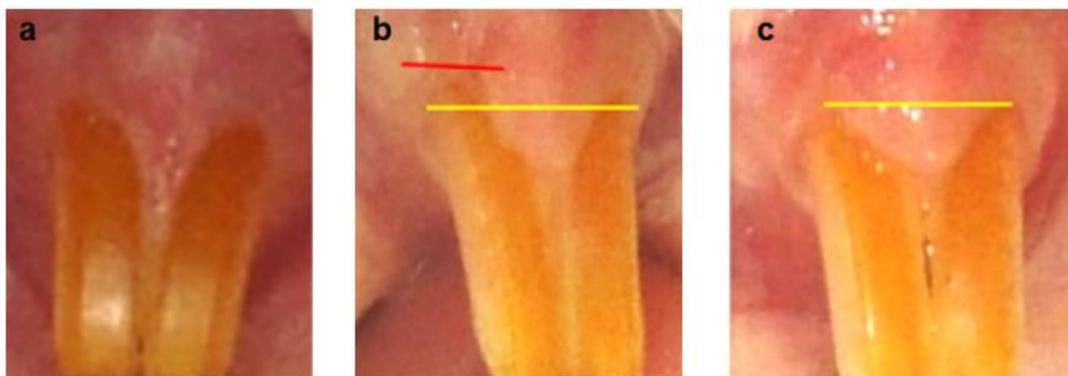


Figura 1. Fotografías clínicas. 1a. Características clínicas iniciales. 1b. Recesión gingival inducida. La distancia entre la Línea amarilla (L.A.C.) y la línea roja (posición de la encía) es el resultado de la inducción de la recesión. 1c. Características clínicas postinjerto. Se evidencia ganancia de inserción, se logró la cobertura radicular, ya no existe recesión debido a que la posición de la encía tanto del lado tratado como del lado control se encuentra en el L.A.C.

En los casos tratados se reposicionó el colgajo, se suturó con seda negra N° 4.0 y se colocó un módulo de ortodoncia en el tercio medio de las coronas entre los dos incisivos centrales superiores, para proteger los tejidos periodontales del roce, y la alimentación se mantuvo *ad libitum*.

Al cabo de 8 días se retiraron los módulos y la sutura, se evaluaron clínicamente las características del periodonto en respuesta al injerto y se registraron en la base de datos, procedimiento que se realizó una vez por semana durante los 45 días (6 semanas) de cicatrización; seguidamente, se realizó la toma de muestra para realizar los análisis histológicos seccionando para ello el bloque completo de diente y su periodonto de inserción y protección, el fragmento fue dispuesto en un recipiente con formol al 10%, finalmente los animales se colocaron en una campana de eutanasia con CO₂ para su sacrificio.

Análisis estadístico: Los análisis estadísticos y gráficos se realizaron usando los programas informáticos SPSS versión 21 (IBM Corporation, New York, US) y Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, US). La significancia estadística de las diferencias de los valores medidos, en la recesión gingival y sondaje, se determinó según criterios paramétricos usando la prueba T de student. Se evaluó la relación entre el tratamiento aplicado y la ganancia de inserción mediante la prueba chi cuadrado. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados y discusión

Las características clínicas normales del periodonto de las ratas en estudio se determinaron

realizando el examen clínico inicial, cuyos resultados fueron idénticos en los 24 animales valorados, desde el punto de vista clínico éstos indicadores observados como una constante se consideran como la medición basal reflejando un estado de salud periodontal; pueden observarse en la figura 1a., apreciándose el color rosado coral, sin signos de inflamación, consistencia firme, posición de la encía en el Límite Amelo-Cementario (L.A.C), contorno festoneado, sondaje con una profundidad de 0,5 mm.

Una vez inducidas las recesiones, las características clínicas de la encía reflejaron una variación en todas las muestras en relación con la posición aparente de la encía y el sondaje periodontal, evidenciándose la presencia de recesión gingival de entre 1,5 y 3 mm, y profundización del surco gingival hasta de 1mm (figura 1b).

Una vez realizado el proceso quirúrgico de injerto en los grupos I y II, y pasadas las cuatro semanas de cicatrización, se realizó la valoración clínica que dejó en evidencia que 86,66 % de los animales del grupo I tuvo una ganancia de inserción total de 2 mm, mientras que 13,3 % ganó 1,5 mm de inserción. En el grupo II, 86 % de los animales ganó 1mm de inserción, pero mantuvo una recesión gingival de 1 mm, y el grupo III permaneció con una recesión de 2 mm. Asimismo, además del recubrimiento radicular se observó un aumento del biotipo periodontal en el grupo I (figura 1c), mientras que en el grupo II sólo hubo un recubrimiento radicular parcial. Los resultados evidencian una estrecha relación entre el uso del injerto y la cobertura radicular, el desarrollo de esta asociación fue estadísticamente significativa (chi cuadrado: 6,9241 y $p=0,008$).

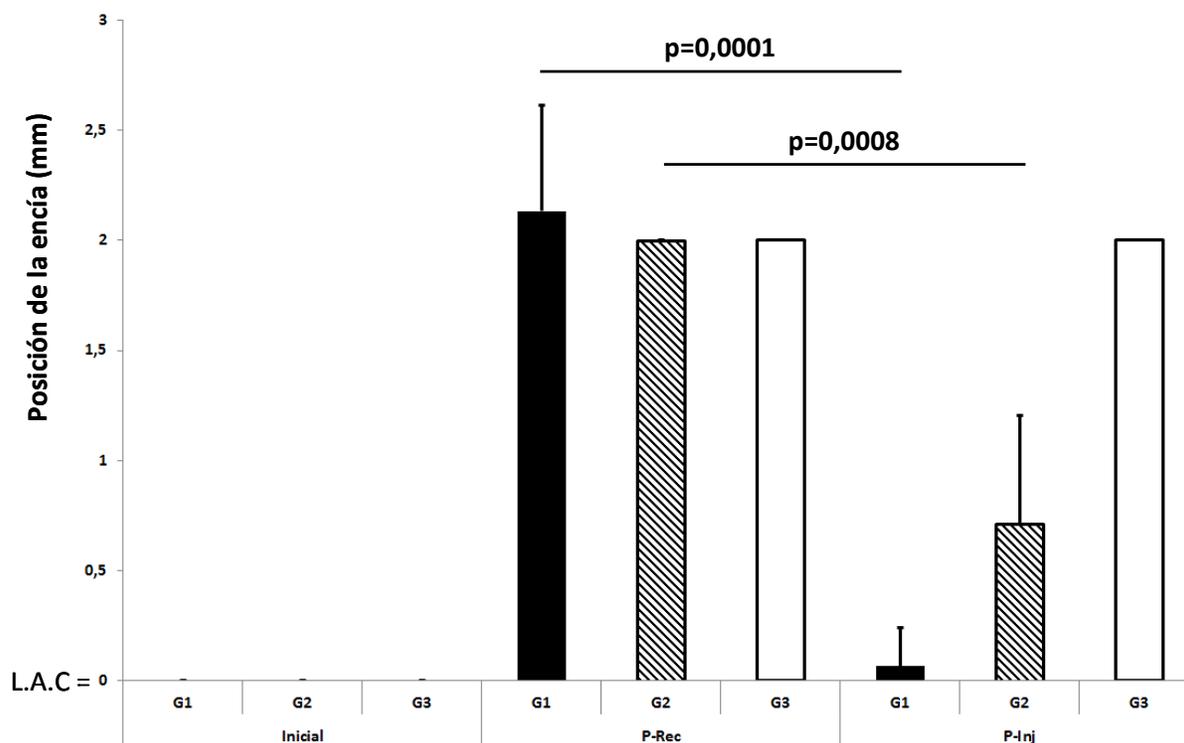


Figura 2. : Efecto de los tratamientos aplicados en la recesión gingival. Las barras muestran los valores promedios de distancia desde la posición de la encía hasta el L.A.C considerado en la figura como 0 y sus respectivas medidas de dispersión (error estándar de la media) en los grupos evaluados. Se muestran los valores de p en las comparaciones que resultaron estadísticamente significativas (T de student).

Se observaron diferencias significativas al contrastar los diferentes tratamientos realizados, se evidenció una estrecha relación entre el uso de membrana de colágeno sin células y la medición de un sondaje patológico considerado en este modelo animal para valores superiores a 0,5 mm, encontrándose que el 58 % de los individuos del grupo II mostró valores superiores a 0,5 mm, mientras que en el grupo I donde se injertó el análogo de tejido conectivo solo se vio sondaje superior a 0,5 mm en el 7% de los individuos; esta asociación fue estadísticamente significativa (chi cuadrado:6,9241 y $p=0,008$) (figura 2)

En cuanto al análisis histológico se evidenció que las muestras del grupo I presentaron, a nivel del tejido epitelial, diversos grados de queratinización con granulocitosis desde el estrato espinoso y acantosis, condición histológica normal en el epitelio bucal de la especie *Wistar*; ya que esta característica histológica se evidenció también en las muestras de los animales del grupo III. Otra característica histológica destacable es que el tejido conectivo se observó denso, con abundantes fibras de colágeno y muy vascularizado, con ausencia total de infiltrado inflamatorio o de células gigantes características de cuerpo extraño

(figuras 3a y 3b). En cuanto a las muestras del grupo II, a nivel del epitelio mostraron menor grado de queratinización, granulocitosis y presencia discreta de acantosis; a nivel del tejido conectivo se observó menos denso, con presencia de fibras de colágeno, poca celularidad y discreta vascularización, de igual manera no se apreció infiltrado inflamatorio, ni células gigantes (figura 3c).

La finalidad de la cirugía plástica periodontal es corregir defectos en la morfología y cantidad de encía insertada circundante a los dientes (1), este procedimiento incluye el uso de injertos gingivales y de biomateriales con el objetivo de lograr resultados predecibles y estéticos. Cuando el procedimiento terapéutico se indica en recesiones gingivales, se persigue, además, lograr el cubrimiento radicular completo con características clínicas de encía sana; sin embargo, muchos de los procedimientos empleados no cumplen con todas las expectativas, ya que no se logra el recubrimiento completo o el resultado no es el esperado. En cualquier caso, esto es debido a la contracción que sufre el injerto durante la fase de maduración del proceso de cicatrización, en la que se retrae levemente de su posición inicial, ya que en los

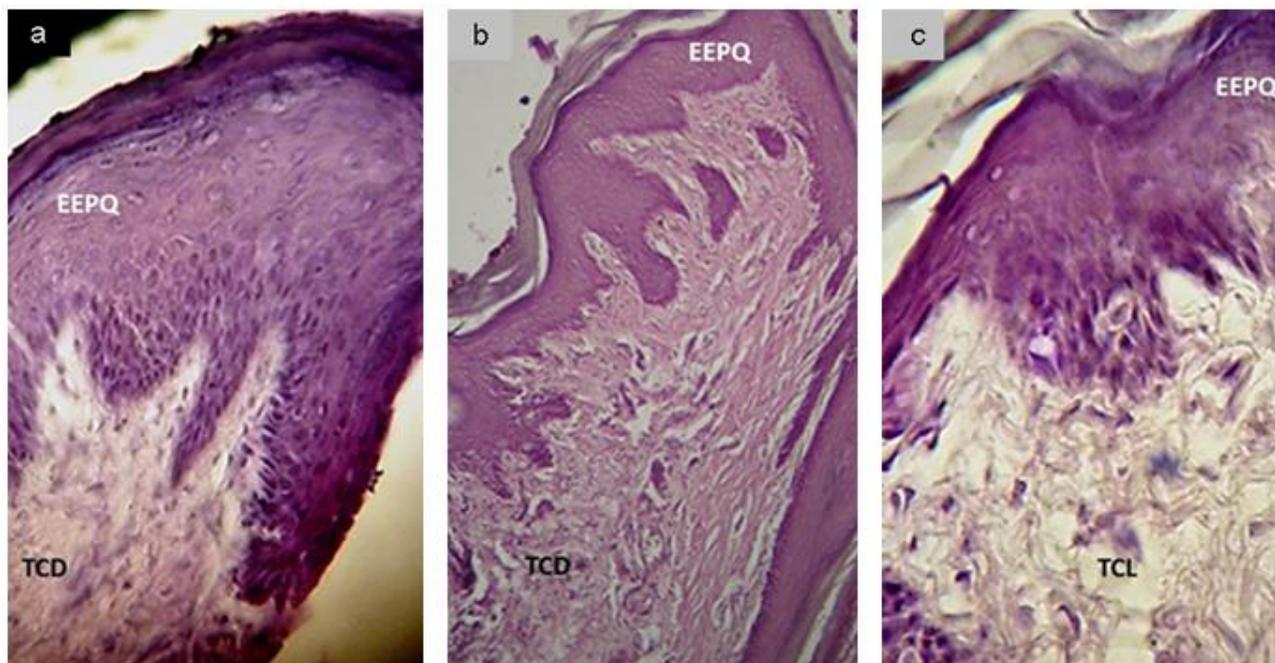


Figura 3. Análisis histológico. 3a. P/H de mucosa gingival muestra grupo I, se observa un epitelio estratificado plano queratinizado (EEPQ) y tejido conectivo denso (TCD) con abundantes células sin infiltrado inflamatorio 40X H-E. 3b. P/H de mucosa gingival del grupo I donde se observa EEPQ y TCD con abundantes células sin infiltrado inflamatorio 10X H-E. 3c. P/H de mucosa gingival del grupo II donde se observa EEPQ y tejido conectivo laxo (TCL) con pocas células y pobre trama de fibras colágenas, en ausencia de infiltrado inflamatorio 40X H-E.

injertos gingivales no se logra una regeneración tisular sino una ganancia de inserción periodontal, que se conoce como la formación de una nueva inserción sobre una raíz desprovista de encía y la inserción de nuevas fibras sobre la superficie dental (2,3).

En los animales que recibieron el injerto del sustituto de tejido conectivo se logró un aumento del biotipo periodontal y del ancho de la encía insertada, observándose un recubrimiento radicular total en 86.6% de los animales tratados, mientras que en aquellos que recibieron sólo la malla de colágeno el recubrimiento fue parcial, al menos a las 6 semanas posteriores al procedimiento quirúrgico.

La longevidad de los injertos gingivales a partir de un tejido desarrollado mediante cultivo de fibroblastos humanos y matriz de colágeno elaborada *in vitro*, demostró que bajo las condiciones de este ensayo produce resultados favorables predecibles y estéticos, ya que en todos los animales evaluados la encía mantuvo sus características clínicas normales en cuanto al color, contorno, consistencia y textura. La presencia de tejidos clínicamente sanos permite inferir que no hubo una reacción inmune contra el tejido injertado, lográndose la adaptación inicial del injerto con el lecho receptor, y su posterior cicatrización, lo que se traduce en la formación de una nueva inserción

alrededor del diente. Corroborando las características clínicas, el análisis histológico reportó la inexistencia de células de infiltrado inflamatorio o gigantes multinucleadas.

Coincidiendo con un estudio similar desarrollado mediante ingeniería tisular, con análogos de mucosa gingival completa, obtenidas *in vitro* a partir de células epiteliales y fibroblastos aislados de tejido gingival humano, con resultados favorables que se proponen como alternativa en el tratamiento de recesiones gingivales (4). De igual forma, se han desarrollado tejidos sobre mallas de colágeno bovino, que han sido probados clínicamente, injertándolos en defectos inducidos en la mucosa bucal de perros, demostrando ausencia de reacción a cuerpo extraño, buena adaptación y cicatrización, a diferencia de injertos de colágeno sin células, que presentaron zonas con defectos y áreas desorganizadas con retraso en la cicatrización (5). Aunque en la mencionada investigación no consideraron la evaluación del recubrimiento radicular, los resultados son similares a los obtenidos en este estudio, ya que en los animales del grupo II, donde se injertó la malla de colágeno sin células, sólo se recubrió 1mm de la recesión gingival, por lo que el recubrimiento fue parcial.

Los resultados clínicos e histológicos de este ensayo preclínico coinciden con los desarrollados por otros investigadores, quienes afirman que con cultivos de tejido autólogo apoyados en la ingeniería tisular, los injertos pueden ser aplicados con éxito en la reconstrucción oral y maxilofacial sin rechazo, pudiendo contribuir en la reconstrucción de los defectos de los tejidos blandos de cavidad bucal secundarios a traumatismos, defectos congénitos y enfermedades adquiridas (6-7). Igualmente, en relación a la matriz de colágeno como soporte para la siembra de fibroblastos, la fuente de obtención generalmente es de origen bovino, porcino o sintético (4,7,8); no obstante, se han elaborado membranas a partir de colágeno de colas de rata, con muy buenos resultados utilizados como andamio para la proliferación y crecimiento celular (16).

La literatura refiere cultivos de tejidos queratinizados de grosor total que han sido reimplantados en humanos con resultados satisfactorios, sin rechazo y evaluados en términos de biocompatibilidad, bioestabilidad, porosidad, y de la capacidad para imitar la morfología normal de la mucosa bucal humana, concluyendo que el tejido desarrollado se asemeja a la mucosa oral humana circundante y tiene el potencial para ser utilizado como un modelo de prueba, capaz de ser reproducible y carente de inmunotoxicidad para ser empleado como material biocompatible (7,8).

Los cultivos celulares sembrados en colágeno, sin importar el origen de la malla de soporte, demuestran la obtención de un tejido viable apto para ser utilizado en el recubrimiento radicular y aumento del biotipo periodontal; esto es además corroborado cuando se injerta tejido obtenido mediante cultivo de fibroblastos en mallas de quitosano, ya que se ha visto desarrollo de un tejido queratinizado que puede ser utilizado en los procedimientos de aumento gingival, sin las complicaciones asociadas con la cirugía del sitio donante. Igualmente, el ancho de encía insertada puede ser aumentado con estos injertos, ya que se ha logrado la formación de una mayor cantidad de tejido queratinizado en todos los sitios tratados después de 3 meses de realizado el procedimiento (9,10).

Desde el punto de vista clínico, los resultados del presente estudio coinciden con las investigaciones descritas anteriormente (12,13) ya que el tejido obtenido fue tolerado por el lecho receptor, vascularizado y con características similares a la mucosa circundante. Estos datos soportan la utilidad de la ingeniería de tejidos en la creación de sustitutos biocompatibles que ya han sido demostrados en seres humanos como la bicapa de células vivas (fibroblastos

y queratinocitos), sembrados en mallas de colágeno, como una alternativa a los injertos gingivales libres en individuos con defectos de la mucosa oral, que requerían cirugía mucogingival por la escasa profundidad vestibular y limitada mucosa oral queratinizada, observándose al final del estudio que todos los sitios cicatrizaron sin problemas, con epitelización completa en 14 días del postoperatorio y sin efectos adversos significativos. Asimismo, la encía de los sitios tratados coincide con los tejidos circundantes, tanto en textura y color (14), hallazgo similar al encontrado en el presente estudio en el que las características clínicas de la encía de los modelos animales, pasadas cuatro semanas del proceso de cicatrización, se mantuvieron iguales a las presentadas antes del injerto en lo que se refiere a color, grosor, consistencia, ausencia de sangrado y textura.

Reportes histológicos han revelado la arquitectura del tejido gingival luego del injerto, caracterizada por diferentes grados de queratinización que van desde un epitelio paraqueratinizado con una muy escasa y difusa respuesta inflamatoria (14) hasta un epitelio escamoso estratificado maduro semejante al de la mucosa oral circundante (15,16,17), hallazgos que coinciden con los encontrados en la presente investigación, ya que en las muestras que recibieron el injerto de células con soporte de colágeno (grupo I), el análisis histológico evidenció un epitelio queratinizado con granulocitosis y acantosis, y un tejido conectivo denso con abundante vascularización y lo más resaltante con ausencia de infiltrado inflamatorio, mientras que, las muestras que sólo recibieron la malla de colágeno (grupo II), mostraron un epitelio con poca queratinización, un conectivo más laxo y discreta vascularización. Es importante destacar que en ambos casos los injertos se adaptaron adecuadamente al lecho receptor, sin evidencias histológicas de rechazo, lo que quedó demostrado por la ausencia de infiltrado inflamatorio y de células gigantes típicas de una reacción a cuerpo extraño, por lo que pueden ser utilizados como una alternativa para el tratamiento de recesiones gingivales Clase I y II de Miller (16).

De lo antes expuesto, es indispensable la correcta elección de la técnica para el tratamiento de recesiones gingivales, la cual debe buscar el cubrimiento total del defecto, el aumento de encía insertada y modificación del biotipo periodontal, por lo que a partir de los resultados obtenidos en este estudio preclínico, utilizando un modelo animal, se sugiere la técnica de injerto de tejido obtenido mediante cultivo celular sobre un soporte de colágeno como un procedimiento sencillo y viable, que a las 6 semanas posteriores al tratamiento presentaba

características clínicas e histológicas de encía sana, con un cubrimiento total de la recesión gingival inducida (2mm) y sin evidencia de rechazo inmune.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Maynard J, Wilson R. Physiologic dimensions of the periodontum significant to the restorative dentist. *J Periodontol* 1979; 50: 170-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Cavenaghi G, Caccianiga GL, Bladoni M, Lamedica M. Comparación entre técnicas bilaminares y regenerativas para recubrir las raíces. *Av Periodon Implantol*. 2000; 12: 127-36. [[Google Scholar](#)]
3. Sueldo E. Aloinjerto de matriz dérmica acelular como sustituto de tejido dador palatino. *Odontol Sanmarquina* 1998; 1: 2-10. [[Google Scholar](#)]
4. Ardila C. Recesión gingival: una revisión de su etiología, patogénesis y tratamiento. *Av Periodon Implantol* 2009; 21: 35-43. [[Google Scholar](#)]
5. Pini Prato JP, Rotundo R, Cortellini P, Tinti C. Interdental papilla management: A review and classification of the therapeutic approaches. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004; 24:246-55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Bello S, Pereira R, Fontanilla M. Elaboración de tejido conectivo autólogo de mucosa oral y evaluación de su desempeño como cobertura biológica en lesiones mucosas inducidas en conejos. *Rev Fed Odontol Colomb*. 2004; 12-28. [[Google Scholar](#)]
7. Hou LT, Tsai AY, Liu CM, Feng F. Autologous transplantation of gingival fibroblast-like cells and a hydroxylapatite complex graft in the treatment of periodontal osseous defects: cell cultivation and long-term report of cases. *Cell Transplant* 2003; 12: 787-97. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Yamada K, Yamaura J, Katoh M, Hata K, Okuda K, Yoshie H. Fabrication of cultured oral gingiva by tissue engineering techniques without materials of animal origin. *J Periodontol* 2006; 77: 672-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Nerem R, Sambanis A. Tissue Engineering: From biology to biological substitutes. *Tissue Eng* 1995; 1: 3-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Scheyer ET, Nevins ML, Neiva R, Cochran DL, Giannobile WV, Woo SB, King WN, Spitznagel JK, Bates D, McGuire MK. Generation of site-appropriate tissue by a living cellular sheet in the treatment of mucogingival defects. *J Periodontol* 2014; 85: 57-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Lauer G, Otten J, Von B, Schilli W. Cultured gingival epithelium: A possible suitable material for pre-prosthetic surgery. *J Craniomaxillofacial Surg* 1991; 19: 21-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Murata M, Okuda K, Momose M, Kubo K, Kuroyanagi Y, Wolff LF. Root coverage with cultured gingival dermal substitute composed of gingival fibroblasts and matrix: a case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008; 28: 461-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Chen FM, Jin Y. Periodontal tissue engineering and regeneration: Current approaches and expanding opportunities. *Tissue Eng Part B Rev* 2010; 16: 219-55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Mitrano TI, Grob MS, Carrión F, Nova-Lamperti E, Luz PA, Fierro FS, Quintero A, Chaparro A, Sanz A. Culture and characterization of mesenchymal stem cells from human gingival tissue. *J Periodontol* 2010; 81: 917-25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Ferdowsian H. Human and animal research guidelines: aligning ethical constructs with new scientific developments. *Bioethics* 2011; 25: 472-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. González E; Padrón K, Dávila L, González A, Sosa L, Palacios M, Velazco, N, Olávez D, Solórzano E. Elaboración de malla de colágeno como alternativa de soporte para la siembra de fibroblastos. *Dentum* 2011; 11: 17-9. [[Google Scholar](#)]
17. Padrón K, Salmen S, Berrueta L, González E, Dávila L, Rojas J, Sosa L, Olávez D, Solórzano E. Purificación de fibroblastos gingivales a partir de tejido de la mucosa bucal. *Avan Biomed* 2012; 1: 4-8. [[Google Scholar](#)]
18. Rosales A, Sosa L, Dávila L, Quiñones B, Jarpa P. Cambios clínicos periodontales ocasionados por el chimó en animales de experimentación. *Rev Odontol Andes* 2008; 3: 21-7. [[Google Scholar](#)]
19. Dávila L, Solórzano E, Prémoli G, Quiñones B, Petrosino P. El consumo de bazuco como agente causal de alteraciones en la encía. *Rev Cubana de Estomatol* 2001; 39: 137-44. [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo: Padrón K, Dávila L, Olávez D, Salmen S, Sosa L, Arteaga S, Florido R, Solórzano E. Análogo de tejido conectivo injertado en recesiones gingivales inducidas en ratas *Wistar*. *Avan Biomed* 2017; 6: 29-36.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



Experiencia quirúrgica en aneurismas cerebrales intervenidos en el IAHULA, Mérida Venezuela, entre Enero de 2008 a Diciembre de 2015

(Surgical experience in cerebral aneurysms treated in the IAHULA, Merida Venezuela, between January of 2008 until December of 2015)

Luigi Romano Flores¹✉, Angela Nieto², María Corti², Daniela Salas², David Zumstein², Douglas Almeida², Pablo Vasconez²

¹ Escuela de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. ² Unidad de Neurocirugía del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida-Venezuela

Recibido: 02 de Octubre de 2016,
Aceptado: 13 de Enero de 2017,
Publicado online: 12 de Abril de 2017,

[ARTÍCULO ORIGINAL]

PII: S2477-9369(16)06006-O

Resumen (español)

Los aneurismas son dilataciones anormales y permanentes de los vasos sanguíneos producto de una pérdida del flujo laminar y de la integridad del endotelio vascular que pueden ocurrir en cualquier parte del sistema arterial por una condición congénita o adquirida. Los Aneurismas Cerebrales (AC) tienen una prevalencia de 5% en la población general y aunque no se manifiestan clínicamente en la mayoría de los pacientes, son responsables de una alta tasa de morbimortalidad, secundario a la ruptura de los mismos. La craneotomía y microneurocirugía con clipaje del aneurisma es la técnica clásica como tratamiento. Sin embargo en las últimas décadas el tratamiento endovascular ha surgido como una opción quirúrgica relativamente nueva y menos invasiva. El objetivo de este estudio es describir las características epidemiológicas, condiciones clínicas al ingreso y preoperatorias según los estándares de Hunt-Hess, Fisher y Glasgow, las características de los aneurismas y el contexto trans y postquirúrgico de 56 casos de AC diagnosticados en el IAHULA Mérida - Venezuela en el período de Enero/2008 a Diciembre/ 2015, de los cuales 35 fueron intervenidos con la técnica de clipaje. Se concluye en que la técnica microneuroquirúrgica de clipaje de AC sigue siendo una opción segura y si es realizada oportunamente brinda una tasa de morbimortalidad que permite mantener esta conducta terapéutica ante la imposibilidad de algunos centros de salud en nuestro medio para brindar el tratamiento endovascular.

Palabras clave (español)

Aneurisma Cerebral, Craneotomía, Clipaje de Aneurisma, Focalización, Morbimortalidad, IAHULA.

Abstract (english)

Aneurysms are abnormal and permanent dilation of blood vessels of a waste product of the laminar flow and vascular endothelial integrity that can occur anywhere in the arterial system by a congenital or acquired condition. Brain Aneurysms

(BA) have a prevalence of 5% in the general population and although not clinically apparent in most patients, are responsible for a high rate of morbidity and mortality, secondary to rupture of the same. The microneurosurgery craniotomy and aneurysm clipping is the classic technique as a treatment. However in recent decades endovascular treatment has emerged as a relatively new and less invasive surgical option. The objective of this study is to describe epidemiological characteristics and clinical conditions at admission and preoperative according to Hunt-Hess standards, Fisher and Glasgow, the characteristics of aneurysms and the context post and trans surgical of 56 cases of AC diagnosed in IAHULA Merida – Venezuela in the period from January / 2008 to December / 2015, of which 35 were operated with clipping technique. We conclude that the technique microneurosurgical clipping of AC remains a safe option and if it is done a timely manner it provides a rate of morbidity and mortality that it allows keeping this therapeutic approach given the impossibility of some health centers in our environment to provide endovascular treatment.

Keywords (english)

Cerebral Aneurysm, Craniotomy, Clipping, Focalization, Morbimortality, IAHULA.

Introducción

Los aneurismas son dilataciones anormales y permanentes de los vasos sanguíneos que pueden producirse en cualquier parte del sistema arterial por una debilidad en la pared vascular de origen congénita, como un defecto en la continuidad de la capa muscular de la túnica media de la pared arterial, o una condición adquirida por cambios degenerativos del endotelio en localizaciones críticas, fundamentalmente en bifurcaciones y acodaduras vasculares, asociados a hipertensión arterial y dislipidemia, incluso pueden tener origen traumático o infeccioso, aunque estos últimos son muy raros (1,2). Se ha asociado a enfermedades como riñón poliquístico, síndrome de Marfán u otras patologías del tejido conectivo (1), aunque el componente genético no ha sido descrito. Múltiples trabajos describen como factores de riesgo el tabaquismo, el alcoholismo y el consumo de cocaína. Los Aneurismas Cerebrales (AC) tienen una prevalencia en la población general entre 0,2% a 9,9%, con un promedio de 5% (1,3), y 1 de cada 10,000 sufre una Hemorragia SubAracnoidea (HSA) por rotura del mismo, constituyendo la primera causa a nivel mundial de HSA no traumática. En Venezuela, según el anuario de mortalidad del 2011 las enfermedades cerebrovasculares constituyeron la tercera causa de muerte diagnosticada (4), los AC forman parte de este grupo de patologías.

Aunque no se manifiestan clínicamente en la mayoría de los pacientes son responsables de una alta tasa de morbilidad, reportada en hasta 60%, secundario a la ruptura de los mismos (5). De estos, 20% a 26% pueden producir muerte súbita (1) y entre 23,7% a 30,6% pueden producir discapacidad severa, tasas que han sido reportadas aun siendo tratados

quirúrgicamente (6). La alta morbilidad de los pacientes que no son intervenidos es atribuida principalmente al daño cerebral causado por la hemorragia inicial severa, el resangrado temprano y la isquemia cerebral tardía (3,7). El cuadro clínico inicia con un fuerte dolor de cabeza, de inicio súbito, generalmente desencadenado por tensión física o emocional intensa. Puede haber pérdida del conocimiento que en un tercio de los pacientes es transitorio, otro tercio queda confuso y los restantes pueden entrar en coma. Un 75% presenta náuseas y vómitos (1). El examen físico puede revelar desde un paciente totalmente alerta sin signos neurológicos, hasta con distintas alteraciones de la conciencia y/o focalizaciones (1,7). La Tomografía Axial Computarizada cerebral se practica de rutina a todo paciente con clínica de una HSA, sea de causa traumática o no, siendo este estudio con el que más comúnmente se detecta esta complicación que constituye la forma en que se descubren los aneurismas cerebrales con mayor frecuencia (6). Aunque el estudio de elección para el diagnóstico específico de AC es la Angiografía de 4 vasos, con lo que se puede determinar la cantidad, localización, morfología y dimensiones.

Como tratamiento quirúrgico, las primeras series publicadas a principios del siglo pasado de pacientes intervenidos de forma inmediata por abordaje directo intracraneal reportaron una mortalidad por encima del 50%, luego el abordaje quirúrgico se postergó tres semanas por las complicaciones más frecuentes presentadas ante la intervención inmediata, el vaso espasmo y resangrado, logrando reducir la mortalidad a 3% en una serie de 63 pacientes, promoviendo a partir de allí la cirugía tardía hasta la década de 1970 cuando se retomó la intervención precoz tras entender la fisiopatología del vasoespasmo, dado por una arteritis química debida a

el metabolismo de la sangre alrededor de la vasculatura adyacente al sitio de la ruptura aneurismática (1). Actualmente se emplea calcio antagonistas y el control de "Las Tres H" (Hipervolemia, Hipertensión y Hemodilución) para contrarrestar las complicaciones postquirúrgicas más frecuentes, lo que permite tomar la decisión de intervención quirúrgica en un rango de tiempo más amplio de acuerdo al criterio del neurocirujano, que será intervención precoz o tardía, antes o después de las tres semanas de la ruptura respectivamente.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es aislar el aneurisma de la circulación intracraneal. La colocación de un clip a nivel del cuello del aneurisma con técnica microneuroquirúrgica, fue en un principio universalmente aceptado como el tratamiento de elección pero en 1990 una nueva opción terapéutica, la embolización con dispositivos en espiral de platino o "coils", conocida como tratamiento endovascular fue introducido al manejo quirúrgico (7). Estos coils desprendibles son depositados en el interior del saco aneurismático a través de un microcatéter por técnicas endovasculares, provocando una trombosis *in situ* por un denso empaquetado del coil, excluyendo al aneurisma de la circulación. Estos dispositivos fueron aprobados por la Food And Drugs Administration (FDA) en 1995 y desde entonces esta opción terapéutica de mínima invasión ha sido ampliamente usada en grandes centros hospitalarios del mundo (1). Ante estas dos opciones quirúrgicas, se han hecho múltiples estudios comparativos. La mayor desventaja del tratamiento endovascular es que debido a su alto costo no se encuentra disponible en la mayoría de los centros de salud, por otro lado la craneotomía mantiene su disponibilidad porque es económicamente más accesible.

El Servicio de Neurocirugía del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, es un centro de salud de cuarto nivel, referencia de la región occidental de Venezuela, y sólo cuenta con una estrategia de tratamiento quirúrgico para aneurismas cerebrales, el Clipaje Microneuroquirúrgico, realizado por médicos neurocirujanos. Ante el avance en el manejo quirúrgico de ésta entidad en el resto del mundo, la técnica clásica de clipaje no deja de ser frecuente en países como el nuestro, y como única opción en el principal centro de salud de nuestra región, evaluar su aplicabilidad y los resultados obtenidos es muy importante.

Materiales y métodos

Selección de pacientes: Se realizó una investigación descriptiva, clínica, de campo, retrospectiva. Previa autorización de las autoridades del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida Venezuela se procedió a aplicar un instrumento de recopilación de datos a Historias Clínicas de todos los pacientes tratados con el diagnóstico de Aneurisma Cerebral, entre Enero de 2008 a Diciembre de 2015 por el servicio de neurocirugía de dicho centro, obteniendo variables epidemiológicas, clínicas y quirúrgicas de pacientes intervenidos y no intervenidos con la técnica de clipaje. Las intervenciones fueron realizadas con microscopio neuroquirúrgico "Leyca Vario" con cámara y conexión a pantalla de 32" HD, micro instrumentos, separadores cerebrales de "Yasargil", clips de "Yasargil" de diferentes configuraciones (curvo, recto o fenestrado) y longitudes, craneotomo neumático de "Midas Rex", cottonoides y disección con agua.

Análisis estadísticos: Para el procesamiento de los datos y posterior análisis estadístico se diseñó una base de datos con el programa Microsoft Excel 2013 para Windows y se usó el programa en línea "socscistatistics" (disponible en www.socscistatistics.com.) para las pruebas estadísticas. La descripción de la muestra se realizó a través de estadística descriptiva simple con cálculos de frecuencia y porcentajes, que se expresaron en tablas y gráficos. Se excluyeron los pacientes con hemorragia intracraneal no aneurismática y aquellos con más del 40% de datos incompletos por no hallarse reportados en las historias clínicas.

Resultados y discusión

De 78 Historias Clínicas revisadas, se tomaron datos de 56 casos, de los cuales 35 (65,5%) fueron intervenidos en nuestro centro, 11 (19,6%) resolvieron su condición con tratamiento endovascular en otros centros de salud y 10 (17,9%) no fueron intervenidos por diversos motivos.

Las características epidemiológicas de todos los pacientes fueron las siguientes; En cuanto al lugar de nacimiento 36 (64,2%) eran naturales de zonas rurales y 20 (35,8%) de zonas urbanas. Con respecto a la procedencia, 30 (53,6%) provenían de zonas urbanas y 26 (46,4%) de zonas rurales. La incidencia observada entre poblaciones rural y urbana fue similar, no evidenciándose ninguna relación significativa entre el estilo de vida según la zona geográfica y la incidencia

Tabla 1. Datos epidemiológicos en los pacientes con Aneurismas Cerebrales atendidos por el Servicio de Neurocirugía del IAHULA.

Variables	Todos los pacientes Nº (%)	Pacientes Intervenidos Nº (%)
Año		
2008	2 (3,6)	1 (2,9)
2009	10 (17,9)	7 (20)
2010	12 (21,4)	5 (14,3)
2011	10 (17,9)	5 (14,3)
2012	10 (17,9)	9 (25,7)
2013	3 (5,4)	1 (2,9)
2014	4 (7,1)	3 (8,6)
2015	5 (8,9)	4 (11,4)
Total	56 (100)	35 (100)
Sexo		
Femenino	50 (89,3)	31 (88,6)
Masculino	6 (10,7)	4 (11,4)
Total	56 (100)	35 (100)
Comorbilidades		
No	19 (33,9)	12 (34,3)
Solo HTA	16 (28,6)	10 (28,6)
HTA y otras •	14 (25)	8 (22,9)
Otras •	7 (12,5)	5 (14,9)
Total	56 (100)	35 (100)

•Dislipidemia, Diabetes Mellitus, Obesidad, Lupus Eritematoso Sistémico, Enfermedad Cerebro Vascular, Hipertensión Pulmonar, Migraña, Fibromialgia, Nefropatía Crónica, Trombosis Venosa Profunda, Discopatía Cervical, Leucoencefalopatía Desmielinizante Microangiopática, CA de mama.

de aneurismas cerebrales rotos (El *Chi cuadrado* es 3,6129, El valor *p* es 0,057333, Este resultado no es significativo $p > 0,05$). En relación a los hábitos biopsicosociales, 26 pacientes (46,4%) no manifestaron ninguno, 14 (25%) refirieron solo tabaquismo y 16 (28,6%) tabaquismo y/u otro (alcohólico ocasional o acentuado, café y/o chimó). El promedio de edad fue de 52 años. El caso del paciente más joven corresponde a un masculino de 18 años, en el cual fue un hallazgo incidental entre los estudios preoperatorios por un Hematoma Epidural secundario a Traumatismo Encefalocraneano Severo. Y el caso de mayor edad, fue una paciente femenina de 75 años quien cursaba con múltiples aneurismas, fue diagnosticada por una HSA secundaria a ruptura de uno de ellos. En la tabla 1 puede observarse la frecuencia de comorbilidades presentes. De todos los pacientes el 33,9% no tenía ninguna, y la Hipertensión Arterial se encontró sola o asociada a otras morbilidades en 53,6% de los casos. Al relacionarse la Hipertensión Arterial con las complicaciones transoperatorias y postoperatorias resultó estadísticamente significativo. (El *Chi cuadrado* es

34,2109, El valor *p* es $<0,00001$, El resultado es significativo, $p < 0,05$).

El tiempo de espera para la cirugía fue en promedio 46 días, con un máximo de 128 días y un mínimo de 2 días, realizando intervención precoz en 6 (7,4%) pacientes e intervención tardía en 29 (82,6%). La relación entre la intervención precoz o tardía con las focalizaciones previas a la cirugía y el déficit secuelar posterior a esta, no demostró asociación significativa (El *Chi cuadrado* es 2,6451, El valor *p* es 0,449635, El resultado no es significativo, $p < 0,05$). En todos los casos, los clips y estudios paraclínicos fueron financiados por los mismos pacientes. Acerca del tipo de abordaje quirúrgico, en 30 pacientes se realizó abordaje Pterional de los cuales 24 fue Convencional, 1 Ampliada, 1 FrontoParietal, 3 Transilviano y 1 Subfrontal-Subtemporal. Además de estos, hubo dos abordajes de tipo Frontal, uno Interhemisférico, uno Bicoronal e Interhemisférico anterior y otro Hemicraneal.

En la tabla 2 se describen las condiciones clínicas de los pacientes intervenidos. Al ingreso en la Escala de Coma Glasgow 17,3% de los casos tuvo 11

Tabla 2. Condiciones Clínicas de los pacientes con Aneurismas Cerebrales intervenidos por el Servicio de Neurocirugía del IAHULA entre el año 2008 a 2015.

VARIABLES	Al Ingreso Nº (%)	Preoperatorio Nº (%)
Escala de Coma Glasgow		
15	29 (82,7)	34 (97,1)
14	-	1 (2,9)
12	1 (2,9)	-
11	2 (5,7)	-
8	1 (2,9)	-
7	1 (2,9)	-
6	1 (2,9)	-
Total	35 (100)	35 (100)
Escala de Hunt & Hess		
0	10 (28,6)	17 (48,6)
I	11 (31,4)	11 (31,4)
II	8 (22,9)	3 (8,6)
III	5 (14,3)	4 (11,3)
IV	1 (2,9)	-
Total	35 (100)	35 (100)
Escala de Fisher		
0	7 (20)	11 (31,4)
I	2 (5,7)	3 (8,6)
II	3 (8,6)	3 (8,6)
III	13 (37,1)	11 (31,4)
IV	9 (25,7)	7 (20)
Total	35 (100)	35 (100)
Focalización Neurológica		
No	25 (71,4)	25 (71,4)
Si	10 (28,6)	10 (28,6)
Total	35 (100)	35 (100)

puntos o menos, en la evaluación preoperatoria casi el 100% tenía 15 puntos. En la escala de Hunt & Hess el 17,2% ingresó con grados III o IV, de los cuales solo 11,3% persistió con grado III para el preoperatorio. En la Escala de Fisher el 62,8% ingresó con grado III o más, disminuyendo esta condición a 51,4% para el momento de la cirugía. Hubo focalizaciones neurológicas presentes en el 28,6% de los pacientes tanto al ingreso como en el preoperatorio.

De todos los pacientes diagnosticados, fueron contabilizados 82 aneurismas cerebrales, de los cuales se cliparon solo 43 entre los 35 pacientes que fueron intervenidos. Las características de los aneurismas están descritas en la tabla 3, donde se puede ver que de los pacientes intervenidos solo 28 tenían aneurisma único, el resto tenía dos o más aneurismas y para ellos se realizó clipaje simultáneo excepto en un paciente

que, por no contar con todos los clips, ameritó una segunda intervención para completar el tratamiento. La morfología más frecuente fue sacular y la medida del cuello en la mayoría de los aneurismas fue de 2,1 a 3mm.

En la figura 1 se muestran las medidas tomadas de los dos diámetros mayores en cada aneurisma de todos los pacientes. Se pueden ver las dimensiones de solo 70 aneurismas debido a que 12 no fueron registrados en la historia clínica. Las primeras 43 medidas de la figura corresponden a los aneurismas clipados. Solo hubo un aneurisma gigante en toda la serie, midió 20,5mm x 29mm, era bilobulado y estaba localizado en la arteria Supraclinoidea izquierda, fue clipado sin complicaciones. Más de la mitad de los aneurismas eran menores a 7mm, la asociación entre las variables

Tabla 3. Variables quirúrgicas en los pacientes con Aneurismas Cerebrales vistos por el Servicio de Neurocirugía del IAHULA en el período de 2008 a 2015.

Variables	Todos los pacientes (n=56)	Pacientes Intervenidos (n=35)
Tipo de Aneurisma		
Único	38	28
Doble	14 (2 en espejo)	6 (1 en espejo)
Triple	18 (1 en espejo)	6
Múltiples	3 (1 blister-like)	3
Nd*	9	-
Total	82	43
Morfología		
Sacular	70 (3 bb', 1 trilobulado)	33 (2 bb')
Fusiforme	6	5
Bilobulado	3	3
Gigante	1 (1 bb')	1 (bb')
Baby	1	1
Nd *	1	-
Total	82	43
Tamaño del Cuello (mm)		
Fusiforme•	6	5
< 1	3	1
≥ 1 – 2	11	4
2,1 – 3	23	17
3,1 – 4	14	8
4,1 – 5	7	4
> 5	4	4
Nd*	14	-
Total	82	43

bb' Bilobulado. Fusiforme• Los aneurismas con esta morfología son de crecimiento difuso y no tienen cuello definido. Nd* No descrito en la historia clínica.

tabaquismo con las medidas mayores y menores de 7mm fue estadísticamente significativa (El *Chi cuadrado* es 7,7751, El valor *p* es 0,020496, El resultado es significativo, *p* < 0,05).

Entre todos los aneurismas cuantificados, hubo 35 ubicados en el hemisferio cerebral izquierdo y 36 en el hemisferio derecho. Además de 9 en la Arteria Comunicante anterior y 2 en la Arteria Basilar. Las localizaciones y su frecuencia se pueden ver en la tabla 4.

Como complicaciones transoperatorias, hubo 5 casos de aneurismas accidentados y un paciente presentó bradicardia e hipotensión. Las complicaciones postoperatorias, en orden de mayor a menor frecuencia fueron: acidosis metabólica, edema cerebral, desequilibrio hidroelectrolítico, inestabilidad hemodinámica, isquemia cerebral, hematoma epidural, vasoespasmo cerebral, fistula de líquido cefalorraquídeo, hiperglicemia, primoconvulsión, neumonía nosocomial y necrosis cutánea. Hubo

secuelas en 28 (80%) de los pacientes intervenidos, la más común fue focalización del VII par craneal en 14 pacientes (40%), seguido de afectación de vías largas tipo hemiparesia y hemiplejía en 8 (22,9%), focalización del III par craneal en 13 (37,1%), alteración de juicio y/o memoria en 4 (11,4%), focalización del II par craneal en 4 (11,4%), disartria en 3 (8,6%), focalización del VI par craneal en 3 (8,6%), focalización del IV par craneal en 2 (5,7%), epilepsia en 1 (2,3%) y focalización del VIII par craneal en 1 (2,3%). Al relacionar los grupos etarios y las complicaciones transoperatorias y postoperatorias, no se halló un resultado significativo (El *Chi cuadrado* es 12,441, El valor *p* es 0,189572, El resultado no es significativo, *p* > 0,05).

De los 11 pacientes que se realizaron tratamiento endovascular en otros centros, 3 presentaron como secuelas epilepsia e hipertensión arterial sistémica (Figura 2). La mortalidad global fue de 5,4% y la mortalidad de los intervenidos en nuestro

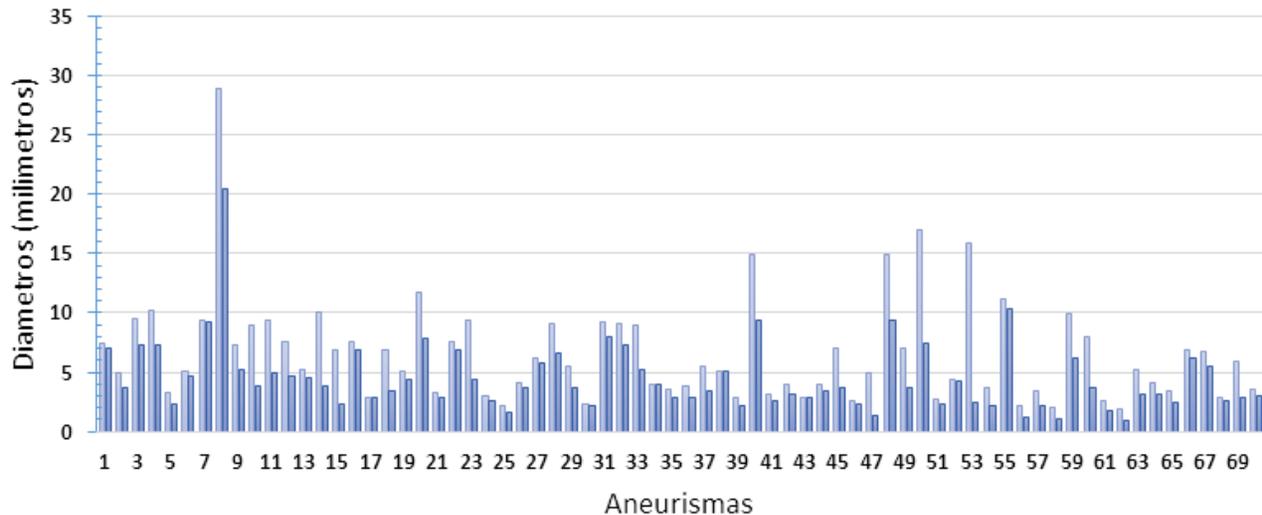


Figura 1. Medidas de todos los Aneurismas Cerebrales en los pacientes vistos por el Servicio de Neurocirugía del IAHULA en el período 2008 - 2015.

centro 1,8% correspondiendo a una mujer de 57 años, hipertensa, que ingresó con un Fisher III y focalización del III par craneal, con un aneurisma fusiforme en arteria Cerebral Posterior la cual fue llevada a mesa quirúrgica a los 28 días de su ingreso, se le abordó con una hemicraneotomía, el aneurisma se accidentó intraoperatoriamente y tuvo sangrado profuso, en el postoperatorio presentó isquemia frontal derecha y edema cerebral severo e inestabilidad hemodinámica, por lo que murió a los 10 días después de la cirugía.

Según el anuario de mortalidad de Venezuela publicado en el 2014, para el año 2011 las enfermedades cerebrovasculares fueron responsables del 7,73% de muertes en nuestro país, constituyendo la tercera causa de muerte diagnosticada (4). Los aneurismas cerebrales son solo un tipo de enfermedad cerebrovascular y en el presente estudio el tamaño muestral constituye un subregistro en el cual se encontró que la mayoría de los pacientes eran naturales y procedentes de la misma ciudad en que se encuentra el centro de salud, el resto tenía una distribución geográfica no muy lejana por lo que la cobertura de atención fue fundamentalmente regional. Según la zona geográfica, rural o urbana, no logró evidenciarse ninguna relación significativa entre incidencia de aneurismas rotos y estilos de vida en nuestra muestra. Este resultado llama la atención ya que los factores de riesgo biopsicosociales que han sido descritos pudieran estar presentes en similar medida en ambos estilos de vida. No hay estudios en la literatura sobre la relación entre la incidencia de aneurismas cerebrales rotos y la zona geográfica.

La proporción según el sexo fue de 8,3 pacientes femeninas por cada paciente masculino y el promedio de edad fue de 52 años, resultados que se ajustan a lo reportado en otros estudios, con predominio del sexo femenino y mayor frecuencia entre la cuarta y sexta década de la vida (2, 5, 6, 8, 9). Entre los hábitos biopsicosociales, predominó el tabaquismo en un 53,6% de los pacientes solo o asociado a consumo de alcohol acentuado u ocasional, café y/o chimó. El tabaquismo ha sido reconocido en varios estudios como uno de los principales factores de riesgo hallados en esta patología (6, 8,10), los hallazgos de este estudio coinciden con la literatura.

El tiempo de espera para la cirugía no fue totalmente dependiente del criterio neuroquirúrgico, en la mayoría de los casos estuvo sujeto al autofinanciamiento de los materiales para la intervención y/o la disponibilidad del quirófano. Es así como en la mayoría de los casos se realizó intervención tardía, posterior a 3 semanas del evento hemorrágico, con un manejo médico prequirúrgico adecuado. Una revisión hecha en Colombia reportó que el 40% de los pacientes ingresados al hospital murieron dentro del primer mes (11). En nuestra serie la mortalidad de los pacientes que no lograron ser intervenidos fue de 3,6%. Decidir entre la intervención quirúrgica precoz o tardía ha sido controversial, un estudio sugiere que la intervención precoz brinda mejores resultados para los pacientes con peor estado, aunque asegura que el estado preoperatorio es el más fiel predictor de los resultados en la cirugía de los aneurismas cerebrales (12). En nuestra muestra

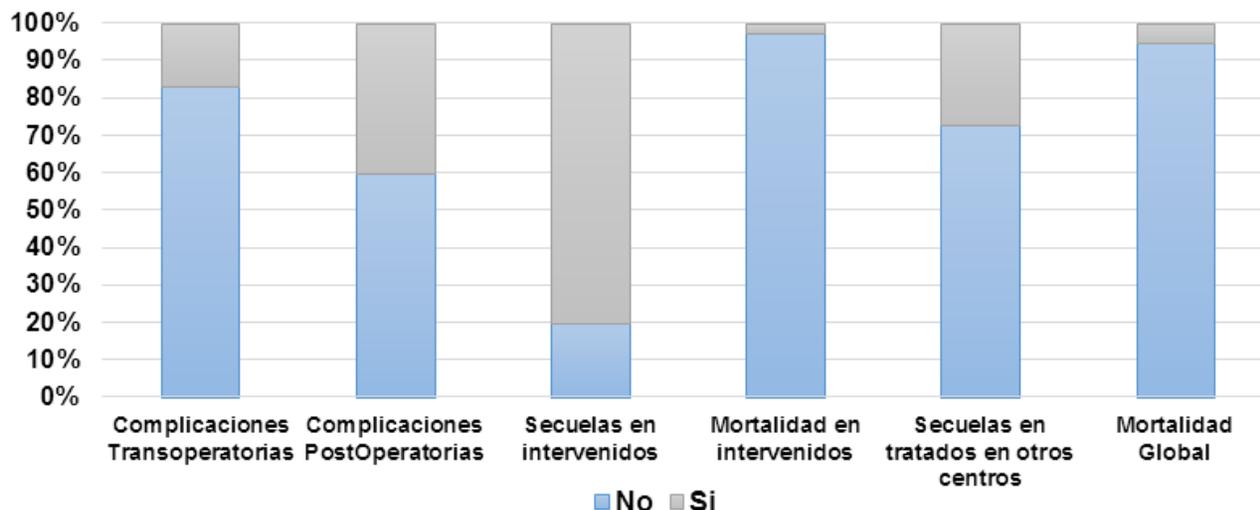


Figura 2. Complicaciones, Secuelas y Mortalidad en pacientes con Aneurismas Cerebrales tratados por el Servicio de Neurocirugía del IAHULA entre 2008 a 2015.

predominó la intervención tardía, lo que no permitió ilustrar mejor esta relación.

Las complicaciones transoperatorias se presentaron por igual en pacientes mayores y menores a la edad promedio y en todos los casos había comorbilidades como hipertensión arterial o enfermedad cerebrovascular. La ruptura aneurismática fue la más común de estas complicaciones. En un estudio se halló una relación significativa entre las rupturas intraoperatorias y los rasgos patológicos de la pared del aneurisma como: placas de ateroma, adelgazamiento de la pared y lobulaciones del saco (12). En el presente estudio se evidenció esta relación ya que de los 5 aneurismas en los que hubo ruptura intraoperatoria, 2 eran bilobulados y 1 de pared ateromatosa, también hubo esta complicación en un aneurisma fusiforme y en otro caso de múltiples aneurismas, sin ateromas ni lobulaciones, lo que sugiere que dichas variaciones se suman al riesgo de esta complicación transoperatoria. Un estudio prospectivo en una serie de 387 sacos aneurismáticos, concluyó que los aneurismas pequeños se rompen más fácilmente que los grandes (12), aunque se acepta que es más común que los aneurismas pulsátiles o los mayores a 10mm de diámetro tienen más riesgo de romperse intraoperatoriamente (11), entre los aneurismas clipados cinco tenían más de 10mm en al menos una de sus medidas, cuello o diámetros mayores, y ninguno de estos tuvo ruptura intraoperatoria, lo que discrepa el riesgo de esta complicación según el tamaño. Sobre la pulsatilidad no se puede inferir nada ya que no fue descrita en ninguna de las notas quirúrgicas.

En un estudio realizado en Japón no se encontró asociación significativa entre las complicaciones postquirúrgicas y pacientes de edad avanzada sometidos a la cirugía abierta de aneurismas cerebrales (13). En nuestra serie, al relacionar los grupos etarios y las complicaciones transoperatorias y postoperatorias, tampoco se halló un resultado significativo. Aunque el 66,4% de los pacientes intervenidos tenían comorbilidades, el 54,2% de estos era mayor de 40 años y las complicaciones transoperatorias y postoperatorias predominaron en ellos. Como lo sugiere el estudio citado, probablemente no sea solo la edad avanzada un predictor de mal pronóstico sino la edad avanzada asociada a comorbilidades, entre las cuales la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes mellitus fueron las más comunes de nuestra serie. La hipertensión arterial ha sido reconocida como una causa importante de los aneurismas cerebrales (8), en nuestro estudio se demostró esa aseveración.

El 17% de los pacientes presentaron dos o más aneurismas, siendo esta condición calificada como Aneurismas Múltiples y descrita entre un 5% a 33% de la población con aneurismas cerebrales (6, 8, 12, 14). Los Aneurismas Múltiples son una de las condiciones asociadas a mayor riesgo de complicaciones (12), dicha afirmación coincide con dos de los tres pacientes intervenidos con aneurismas múltiples ya que presentaron complicaciones durante o inmediatamente después de la cirugía.

La localización más frecuente entre los 82 aneurismas cuantificados en nuestra serie corresponde a 93,8% ubicados en el sistema cerebral anterior,

Tabla 4. Localización de los Aneurismas Cerebrales en los pacientes tratados por el Servicio de Neurocirugía del IAHULA en el período 2008 - 2015.

Todos los pacientes Localización n (%)	Pacientes Intervenidos Localización n (%)
Arteria Cerebral Anterior izquierda 10 (12,2) <i>(1 en segmento A1, 3 en segmento A2, 4 en A3 y 2 Nd*)</i>	Arteria Cerebral Anterior izquierda 5 (11,6) <i>(1 en segmento A2, 3 en segmento A3 y 1 Nd*)</i>
A. Cerebral Anterior derecha 6 (7,3) <i>(1 en segmentos A1 y A2, 3 en segmento A3 y 2 Nd*)</i>	A. Cerebral Anterior derecha 5 (11,6) <i>(1 en segmento A1 y A2, 3 en segmento A3)</i>
A. Comunicante Anterior 9 (11)	A. Comunicante Anterior 4 (9,3)
A. Cerebral Media izquierda 11 (13,4) <i>(4 en segmento M1, 4 en segmento M2 y 3 Nd*)</i>	A. Carótida Interna izquierda 6 (14) <i>(2 en segmento C6, 2 en segmento C7 y 2 Nd*)</i>
A. Cerebral Media derecha 16 (19,5) <i>(9 en segmento M1, 2 en segmento M2 y 5 Nd*)</i>	A. Carótida Interna derecha 2 (4,7) <i>(ambos en segmento C7)</i>
A. Comunicante Posterior izquierda 3 (3,7)	A. Oftálmica izquierda 1 (2,3)
A. Comunicante Posterior derecha 4 (4,9)	A. Cerebral Media izquierda 8 (18,6) <i>(1 en segmento M1, 4 en segmento M2 y 3 Nd*)</i>
A. Carótida Interna Izquierda 8 (9,8) <i>(1 segmento C3, 2 en segmento C6, 2 en C7 y 3 Nd*)</i>	A. Cerebral Media derecha 8 (18,6) <i>(4 en segmento M1, 2 en segmento M2 y 2 Nd*)</i>
A. Carótida Interna Derecha 5 (6) <i>(3 en segmento C3, 2 en segmento C7)</i>	A. Comunicante Posterior derecha 2 (4,7)
A. Coroidea Anterior 1 (1,2)	A. Cerebral Posterior izquierda 1 (2,3)
A. Oftálmica izquierda 2 (2,4)	A. Cerebral Posterior derecha 1 (2,3)
A. Oftálmica derecha 1 (1,2)	
A. Hipofisaria Superior derecha 1 (1,2)	
A. Cerebral Posterior izquierda 1 (1,2)	
A. Cerebral Posterior derecha 1 (1,2)	
A. Basilar 2 (2,4)	
A. Cerebelosa Superior izquierda 1 (1,7)	

Total Aneurismas Hallados: 82 Total Aneurismas Intervenidos: 35. Nd* No descrito en la historia clínica.

siendo la arteria Cerebral Media derecha, específicamente en el segmento M1, la más común, nuestros resultados coinciden con la literatura (6). En cuanto a los 43 aneurismas clipados, el 37,2% correspondió a esta arteria, determinando así que el abordaje quirúrgico más común fuera Pterional, de acuerdo a la facilidad que ofrece para el acceso a esta arteria y sus ramas. Esto explica el déficit secuelar que resultó más frecuente, dado por la lesión de la rama frontal del VII par craneal, la cual se ha reportado como el daño más común del abordaje Pterional, relacionado con la habilidad técnica del neurocirujano en realizar la disección interfascial del músculo temporal (14). Con respecto a la lateralización no hay reportes de importancia en la literatura, en nuestra serie fue similar en ambos hemisferios.

Como se puede ver en los resultados, predominaron las dimensiones de los aneurismas menores a 7mm y el tamaño del cuello entre 1 a 4mm, la morfología más frecuente fue sacular. Tales características morfológicas son similares a las reportadas en la literatura (6). Con respecto al tamaño del aneurisma, una investigación en Korea describió en una muestra de 1006 pacientes, un mayor riesgo de ruptura en aneurismas con diámetros mayores a 7mm,

sobre todo asociados a hábitos tabáquicos (10). Dicha relación en nuestros hallazgos también fue significativa, de modo que si debe haber una relación entre los aneurismas rotos con al menos uno de sus diámetros mayor o igual a 7mm y el tabaquismo, pero la relación con dicho hábito también fue significativa para los aneurismas rotos con medidas menores de 7mm, de modo que con nuestros resultados no podemos afirmar que los diámetros mayores a 7mm son más propensos a la ruptura que los menores a dicho diámetro, al contrario la mayoría de los aneurismas de nuestra muestra tenían diámetros menores a este, por lo que el tamaño del aneurisma podría ser una variable poco significativa destacando más la importancia del tabaquismo como factor de riesgo para la ruptura de aneurismas.

Desde su introducción a finales del siglo pasado, la aplicación del tratamiento endovascular se ha comparado múltiples veces con la técnica de microneurocirugía con clipaje. Se haya dentro de los trabajos más reconocidos, un estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado llamado ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) que publica periódicamente los resultados de dicha comparación y ha determinado consistentemente que las diferencias

entre la morbilidad no es significativa, garantizando buena evolución a los tres meses en el 79% de los pacientes operados y un 81% en los embolizados, aunque reconoce que el tratamiento endovascular constituye un beneficio absoluto significativo, con una diferencia de 6,9% a favor de este cuando se compara la mortalidad (6,15,16). La morbilidad en nuestra serie, expresada como déficit secuelar resultó en un 80%, coincidiendo con las publicaciones del ISAT.

La mortalidad se encuentra reportada en la literatura entre 8,7% a 14%, con hasta un 69% de buenos resultados tras la intervención quirúrgica abierta y aproximadamente un 12% de los pacientes mueren antes de recibir atención médica (1,12), los déficits neurológicos en los pacientes sometidos a microneurocirugía se han reportado hasta en un 60% (15). Si lo comparamos con nuestros resultados, en nuestra serie la mortalidad fue menor, aunque los resultados no fueron tan buenos debido a que la morbilidad fue más alta. De esta morbilidad, aparte de la focalización del VII par craneal que ya fue expuesto, el resto de las focalizaciones y afectación de vías largas probablemente se instauraron previo a la cirugía de forma irreversible, resaltando que la mayoría fueron intervenciones tardías.

Los datos de la anamnesis, hallazgos de los estudios e intervenciones realizadas, deben ser detallados en las Historias Clínicas y nunca omitirse. Tales descuidos hacen que el resultado de una búsqueda exhaustiva termine en un subregistro que mitiga la confiabilidad de cualquier estudio. Las autoridades responsables deberían proporcionar los recursos mínimos necesarios para garantizar la intervención oportuna de los pacientes con enfermedades cerebrovasculares en las que el pronóstico puede mejorarse con el tratamiento

quirúrgico adecuado a la condición clínica de cada paciente según la patología.

La ruptura de un aneurisma cerebral es una condición potencialmente mortal y de no corregirse a tiempo puede dejar importantes secuelas neurológicas. La hipertensión arterial y el tabaquismo son los principales factores de riesgo asociados a esta enfermedad, aunque hay un tercio de los casos en los que no se encuentran presentes. La mayoría pueden ser tratados quirúrgicamente y al comparar las posibilidades de tratamiento, en los casos en los que el tratamiento endovascular no está disponible, la microneurocirugía con clipaje sigue siendo una alternativa que puede ofrecer resultados comparables a la técnica endovascular al ser realizada por neurocirujanos hábiles con las posibilidades de escoger según criterio neuroquirúrgico el momento para la intervención. La suspensión de la cirugía por falta de materiales, ya sea por parte de la institución o del mismo paciente, determinó que la mayoría de las intervenciones fueran realizadas muy tardíamente, lo que posiblemente provocó el alto porcentaje de secuelas neurológicas que a pesar del manejo preoperatorio adecuado se instauraron irremediablemente. La experiencia quirúrgica en aneurismas cerebrales diagnosticados y tratados en nuestro centro en el período de estudio es congruente con la mayoría de los estudios a nivel mundial publicados al respecto.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Rocca U, Rosell A, Davila A, Bromley L, Palacios F. Aneurismas cerebrales. *Rev neuro-psiquiatria*. 2001; 64: 382-406. [\[Google Scholar\]](#)
2. Munarriz PM, Gómez PA, Paredes L, Castaño-León AM, Cepeda S, Lagares A. Basic Principles of Hemodynamics and Cerebral Aneurysms. *World Neurosurgery*. 2016; 88: 311-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Martínez Ponce de León A, Garza Mercado R, Morales García D, Elizondo Riojas G. Análisis de costos y resultados de dos estrategias de tratamiento de los aneurismas intracraniales en el Hospital Universitario de Nuevo León. *Arch Neurocién (Mex)* 2007;12:108-13. [\[Google Scholar\]](#)
4. Gobierno de la República Bolivariana de Venezuela. Anuario de Mortalidad de Venezuela 2011. Caracas: Ministerio del Poder Popular de la Salud, 2014. [\[Google Scholar\]](#)
5. González J, Hernández H, Brown E, de Jongh E, Gómez N. Factores que influyen sobre los resultados del tratamiento quirúrgico en aneurismas de la arteria cerebral media (Hospital "Hermanos Ameijeiras", 1983 a 2004). *Rev Cubana Cir* 2007; 46 [\[Google Scholar\]](#)
6. Velásquez Salazar R, Peña E, Puentes E. Terapia endovascular y hemorragia subaracnoidea. Experiencia en el Hospital Central de Maracay. *Med Interna (Caracas)* 2013; 29: 52-61. [\[Google Scholar\]](#)
7. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg*. 2000; 93: 379-87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

8. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Arauz A, León-Jiménez C, Murillo-Bonilla LM, Villarreal-Careaga J, Barinagarrementería F, Fernández JA, Torres B, Rodríguez-Leyva I, Rangel-Guerra R. Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC. *Rev Mex Neuroci* 2011; 12: 224-34. [\[Google Scholar\]](#)
9. Mahaney KB, Brown RD Jr, Meissner I, Piepgras DG, Huston J 3rd, Zhang J, Torner JC; ISUIA Investigators. Age-related differences in unruptured intracranial aneurysms: 1-year outcomes. *J Neurosurg*. 2014; 121: 1024-38. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Byoun HS, Huh W, Oh CW, Bang JS, Hwang G, Kwon OK. Natural History of Unruptured Intracranial Aneurysms : A Retrospective Single Center Analysis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2016; 59: 11-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Fernández N. Factores hemodinámicos de aneurismas intracerebrales. *Universitas Médica*. 2006; 47: 73-79. [\[Google Scholar\]](#)
12. Vega S, Mosquera G, Gutiérrez F, Vega S. Estado anatómico de la pared de los aneurismas intracraneales. *AMC*. 2004; 8. [\[Google Scholar\]](#)
13. Matsukawa, Kamiyama, Tsuboi, Noda, Ota, Miyata, Takahashi, Tokuda, Tanikawa. Is age a risk factor for poor outcome of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms? *World Neurosurgery*. 2016; 94: 222-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Chiarullo M, Seclen D, Vallejos W, Lafata J, Rubino P, Lambre J. Abordaje pterional: alcances y revisión de la técnica quirúrgica. *Rev Argent Neuroc*. 2014; 28: 156-61. [\[Google Scholar\]](#)
15. Kramer F. Behandlungserfolg neurochirurgischer und endovaskulärer Therapie intrakranieller Aneurysmata von Patienten einer Klinik für Neurochirurgie. [Tesis Doctoral] Berlin: Freie Universität; 2016. [\[Google Scholar\]](#)
16. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005; 366: 809-17. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Flores LR, Nieto A, Corti M, Salas D, Zumztein D, Almeida D, Vasconez P. Experiencia quirúrgica en aneurismas cerebrales intervenidos en el IAHULA, Mérida Venezuela, entre Enero de 2008 a Diciembre de 2015. *Avan Biomed* 2017; 6: 37-47.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3,0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



Citopatología del cáncer en pacientes pediátricos. Revisión bibliográfica (Cytopathology of cancer in pediatric patients. Bibliographic review)

Andrés Eduardo Duque Prieto ¹✉

¹ Servicio de citología. Hospital Dr. José María Vargas, Caracas, Venezuela

Recibido: 14 de Agosto de 2016.

Aceptado: 8 de Diciembre de 2016.

Publicado online: 27 de Diciembre de 2016

[ARTÍCULO DE REVISIÓN]

PII: S2477-9369(16)06007-R

Resumen (español)

El cáncer en pacientes pediátricos es considerado poco frecuente, representando el 2% de todos los cánceres. Los tumores malignos pediátricos suelen presentar dificultades diagnósticas, especialmente en biopsias pequeñas y muestras citológicas. El fin de esta revisión bibliográfica es proporcionar un marco para abordar el diagnóstico citológico de las neoplasias pediátricas, describir las características epidemiológicas y los hallazgos citológicos mediante el método diagnóstico de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) de las diferentes neoplasias malignas que afectan a los pacientes pediátricos. A pesar de la sensibilidad, especificidad y ventajas brindadas por la PAAF en el diagnóstico del cáncer pediátrico, la utilidad de la misma como método de rutina en el diagnóstico del cáncer pediátrico es baja. Es importante tomar en cuenta la amplia gama de diagnósticos citológicos e histológicos que existen en torno al cáncer pediátrico y conocer los criterios diagnósticos de cada uno, con el fin de emitir un diagnóstico más preciso.

Palabras clave (español)

Cáncer, pediatría, citología, citopatología, PAAF, patología, neoplasia

Abstract (english)

Cancer in pediatric patients is considered uncommon, representing around 2% of all cancers. Pediatric malignancies usually present diagnostic difficulties, especially in small biopsies and cytological specimens. The aim of this review is provide a guideline to address the cytological diagnosis in pediatric neoplasms, describe the epidemiological characteristics and cytological findings by using fine needle aspiration (FNA) as a diagnostic method in different malignancies that affect pediatric patients. Although the sensitivity, specificity and advantages offered by FNA in pediatric cancer diagnosis, the utility of it as a routine method is low. It is important to take into account the diversity and diagnostic criteria of the cytological and histological studies that exist around pediatric cancer in order to give a more accurate diagnosis.

Keywords (english)

Cancer, pediatrics, cytology, cytopathology, FNA, pathology, neoplasm

Introducción

El cáncer en pacientes pediátricos es considerado poco frecuente, representando el 2% de todos los cánceres, el porcentaje restante se presenta en la edad adulta. Sin embargo, el cáncer pediátrico constituye la segunda causa de muerte en niños mayores de 4 años. En el cáncer pediátrico, las

leucemias representan el 30% de los casos y los tumores sólidos el 70% (1).

Los tumores malignos pediátricos suelen presentar dificultades diagnósticas, especialmente en biopsias pequeñas y muestras citológicas. Esto se debe en parte a la baja incidencia de estos tumores, los diferentes factores de riesgos y asociaciones, y el espectro de diferentes entidades diagnósticas en comparación con los tumores que surgen en los

adultos, la complejidad diagnóstica aumenta por las similitudes morfológicas entre varios tumores (2).

La citología por aspiración con aguja fina (PAAF) es una técnica diagnóstica bien establecida para la evaluación de lesiones masivas en pacientes adultos. La citología por PAAF es un procedimiento rápido, seguro, mínimamente invasivo, con buena aceptación por el paciente y de baja morbilidad. Sin embargo, su utilidad en los pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos es baja (3).

El fin de esta revisión bibliográfica es proporcionar un marco para el abordaje diagnóstico citológico de las neoplasias pediátricas, conceptualizar las categorías diagnósticas, describir las características epidemiológicas de las lesiones, analizar y describir los hallazgos citológicos mediante el método diagnóstico de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) de las diferentes neoplasias malignas, que afectan a los pacientes pediátricos dado la gran heterogeneidad histológica y complejidad diagnóstica que estas presentan.

Clasificación de las neoplasias infantiles: Tipos de tumores e incidencia

El sistema de clasificación utilizado con mayor frecuencia en el diagnóstico de cáncer pediátrico es la clasificación internacional de cáncer infantil (I.C.C.C. International Classification of Childhood Cancer). Este sistema de clasificación brinda 12 categorías histológicas (tabla 1) en las cuales se ven reflejadas similitudes morfológicas en lugar de ubicaciones anatómicas (4, 5). A continuación se describen las características epidemiológicas de las neoplasias de mayor incidencia de cada una de las categorías.

Leucemias, enfermedades mieloproliferativas, y enfermedades mielodisplásicas.

En esta revisión se consideraron las características epidemiológicas y su relación con la edad de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), ya que la misma representa el 76% de todas las leucemias. La LLA (incluida en subgrupo Ia) en Estados Unidos representa 12% de todas las leucemias diagnosticadas, un aproximado del 60% de los casos se presenta en pacientes menores de 20 años. La LLA es la neoplasia con mayor incidencia diagnóstica en pacientes menores de 15 años, presentando un pico de incidencia entre los 2 y los 5 años de edad. La LLA constituye la cuarta parte de las neoplasias diagnosticadas en este grupo etario (6). Por su parte la leucemia mieloide aguda (LMA) representa, aproximadamente, el 25% de las leucemias pediátricas (7). La LMA es subdividida en 7 grupos por la

organización mundial de la salud, los cuales son: 1) LAM con anomalías genéticas recurrentes; 2) LAM con displasia; 3) LAM relacionadas con tratamientos previos (agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II); 4) LAM no categorizadas previamente (que incluyen: a) Subtipos de la clasificación FAB; b) Leucemia aguda basofílica, y c) Panmielosis aguda con mielofibrosis); 5) Sarcoma mieloide; 6) Proliferaciones mieloides en relación con el síndrome de Down, y 7) Neoplasias de células blásticas dendríticas plasmocitoides (8).

Linfomas y Neoplasias del reticuloendotelial.

Los linfomas, como gran grupo, representan la segunda causa de cáncer infantil en Latinoamérica. Representan aproximadamente el 10% de las neoplasias pediátricas, afectando mayormente a varones que a hembras, con una relación 3:1. De los dos grandes grupos de los linfomas, el linfoma no hodgkin representa el 60% de los casos, mientras que el linfoma de hodgkin aproximadamente el 40%. En los linfomas se puede evidenciar un pico de incidencia entre los 5 y los 10 años de edad (1, 9).

Sistema nervioso central y otras neoplasias intracraneales e intraespinales.

Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) presentan una incidencia anual de 10 y 17 casos por cada 100,000 personas. Representan el 20% de todas las neoplasias malignas pediátricas (10). Ejemplos puntuales de estas patologías del SNC son: el ependimoma (incluido en el subgrupo IIIa) el cual constituye casi el 4% de los tumores neuroepiteliales y aproximadamente el 6% de los tumores intracraneales en edad pediátrica. En pacientes menores de 3 años representa el 30% de todos los tumores intracraneales. La edad de mayor incidencia se estima entre los 6 años de edad (11). El astrocitoma pilocítico (incluido en el subgrupo IIIb) es de las neoplasias del SNC de mayor incidencia en pacientes pediátricos, el 75% de los casos se presentan entre la primera y segunda década de vida. Afectando ambos sexos por igual (12). El meduloblastoma (incluido en el subgrupo IIIc) presenta una incidencia en Estados Unidos de 1,5-2 casos por cada 100.000, se reportan, aproximadamente, 350 nuevos casos al año. Tiene como edad media de inicio los 9 años (13).

Neuroblastoma y otros tumores de células de nervios periféricos.

El neuroblastoma es un tumor sólido que deriva de las células de la cresta neural y medula suprarrenal, considerado por algunos autores como el tumor sólido más frecuente en la infancia (Europa y Estados Unidos) y por otros autores como el segundo (Latinoamérica). Representa del 8 al 10% de los tumores pediátricos, considerada la neoplasia maligna más común en pacientes entre los primeros

Tabla 1. . Clasificación de cáncer pediátrico.

Cáncer	Categorías
I. Leucemias, enfermedades mieloproliferativas, y enfermedades mielodisplásicas	a. Leucemias Linfoides b. Leucemias mieloides agudas c. Enfermedades mieloproliferativas crónicas d. Síndromes mielodisplásicos y otras enfermedades mieloproliferativas e. No específicas
II. Linfomas y Neoplasias del reticuloendotelial	a. Linfoma de Hodgkin b. Linfoma No Hodgkin c. Linfoma de Burkitt d. Misceláneo/otras neoplasias linforreticulares e. Linfomas no específicos
III. Sistema nervioso central y otras neoplasias intracraneales e intraespinales	a. Ependimomas y tumores del plexo coroides b. Astrocitomas c. Los tumores embrionarios intracraneales e intraespinales d. Otros gliomas e. Otras neoplasias específicas intracraneales e intraespinales
IV. Neuroblastoma y otros tumores de células de nervios periféricos	a. Neuroblastoma y ganglioneuroblastoma b. Otros tumores de células de nervios periféricos
V. Retinoblastoma	
VI. Tumores renales	a. Los nefroblastomas (Tumor de Wilms) y otras neoplasias renales no epiteliales b. Carcinomas renales c. Neoplasias renales malignas indeterminadas
VII. Tumores hepáticos	a. Hepatoblastoma b. Carcinoma hepático c. Tumores hepáticos malignos indeterminados
VIII. Tumores óseos malignos	a. Osteosarcoma b. Condrosarcoma c. Sarcoma de Ewing de origen esquelético, tumor de Askin y tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) d. Otros tumores óseos malignos especificados
IX. Sarcomas de partes blandas y otras ubicaciones extra-óseas.	a. Rhabdomyosarcomas b. Fibrosarcomas, tumores de la vaina del nervio periférico y otras neoplasias fibrosas c. Sarcoma de Kaposi d. Otros sarcomas partes blandas específicos e. Otros sarcomas de partes blandas no específicos
X. Tumores de células germinales, tumores trofoblásticos y neoplasias de las gónadas	a. Tumores de células germinales intracraneales e intraespinales b. Tumores de células germinales extracraneales y extragonadales c. Tumores de células germinales gonadales d. Carcinoma gonadal e. Otros tumores gonadales no especificados
XI. Otras neoplasias epiteliales malignas y melanomas	a. Carcinoma adrenocortical b. Carcinoma de Tiroides c. Carcinoma nasofaríngeo d. Melanoma e. Carcinomas de piel f. Carcinomas no específicos
XII. Otras neoplasias malignas no específicas	a. Otros tumores malignos específicos b. Otros tumores malignos no específicos

*Adaptado de la más reciente clasificación de la International Classification of Childhood Cancer (ICCC)

12 meses de vida. La edad promedio de presentación y diagnóstico se estima entre los 18 y 22 meses. El 70% de los casos se presentan en las glándulas suprarrenales (14, 15).

Retinoblastoma. El retinoblastoma (Rb) es el tumor maligno primario más frecuente en pacientes pediátricos, tiene una mayor incidencia en niños menores de 5 años de edad, con una incidencia anual que varía en todo el mundo desde 36/1.000.000 nacidos vivos a 67/1.000.000 nacidos vivos. Las tasas de incidencia reales pueden ser difíciles de estimar,

sobre todo en los países que carecen de un registro nacional de desarrollo de Rb (16).

Tumores renales. El tumor de Wilms representa aproximadamente el 6% de todos los cánceres pediátricos y es el tumor renal maligno más frecuente en la infancia. La mayoría son diagnosticados antes de los 5 años de edad (17).

Tumores hepáticos. El hepatoblastoma es el tumor hepático maligno más común en los niños; representa el 50% de los tumores en el hígado y el hepatocarcinoma 1,3% de los tumores malignos en los niños (18). Aproximadamente el 68% de los

hepatoblastomas son diagnosticados en pacientes menores de 2 años y únicamente el 4% son diagnosticados al momento del nacimiento (19).

Tumores óseos malignos. El osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más común en la infancia y la adolescencia, sin embargo, es una neoplasia poco frecuente. La incidencia varía significativamente con la edad, con una mayor incidencia entre los 10 a 20 años de edad, afectando principalmente las extremidades (20). El sarcoma de Ewing es la segunda neoplasia maligna primaria de origen óseo más común en la infancia y la adolescencia, con una frecuencia anual en la población menor de 20 años de aproximadamente el 2,9/1.000.000. La edad pico del sarcoma de Ewing es de 15 a 17 años (21).

Sarcomas de partes blandas y otras ubicaciones extra-óseas. Los sarcomas son neoplasias mesenquimales, con una importante heterogeneidad celular y por ende una gran cantidad de neoplasias, el rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de mayor incidencia en edades pediátricas, con una incidencia anual de 4,3/1.000.000 en una población menor de 20 años. Aproximadamente 3 de cada 4 casos ocurren en pacientes menores de 10 años, con un pico de incidencia entre los 3 y 5 años (22).

Tumores de células germinales, tumores trofoblásticos y neoplasias de las gónadas. Los tumores malignos de células germinales (TCG), muestran una importante heterogeneidad desde el punto de vista histológico y anatómico, se producen en todas las edades, con picos de incidencia en la infancia y la edad adulta. De todos los cánceres en pacientes de 0 a 14 años, los TCG representan el 3,3%; mientras que, en el grupo de edad de 15 a 24 años, la proporción aumenta hasta el 13,8%. Los tumores testiculares, de los cuales la gran mayoría son los TCG, representan la neoplasia maligna de mayor incidencia en hombres jóvenes de 15 a 44 años, y se estima que la incidencia de estos cánceres se ha duplicado en los últimos 40 años. En contraste con TCG de testículo, en ovario los TCG representan únicamente el 3% de todos los tumores malignos de ovario. Sin embargo, los TCG son el tumor ovárico maligno más común en las mujeres de edad inferiores a los 20 años (23).

Citopatología Pediátrica

Basados en la ICCC se tomaron en cuenta las neoplasias de mayor incidencia y se describen las características citomorfológicas de las mismas.

Leucemia. Leucemia linfoblástica aguda (LLA): El examen citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) es médicamente aceptado como un procedimiento importante para la detección de procesos metastásicos que implican el sistema nervioso central (SNC). Un aspecto importante de este examen es en el diagnóstico precoz de la leucemia y procesos linfomatosos. Especialistas en el área han sugerido el papel de la citopatología de LCR en el seguimiento clínico de pacientes con leucemia/linfoma del SNC (24).

Las muestras de LCR normales son acelulares o contienen pocas células 0-5 células/ μ L, constituido casi exclusivamente por linfocitos y monocitos, además de escamas nucleadas. El incremento en el número normal de linfocitos del LCR y la presencia de linfocitos anormales (reactivos o atípicos) es un hallazgo morfológico observado no sólo en el linfoma/leucemia, sino también en las infecciones y otras enfermedades neurológicas de evolución crónica (25). Características puntuales de esta patología son el incremento del tamaño de las células linfoides, los núcleos son hiper cromáticos y se presenta de forma redonda u oval. Estas células tienen escaso citoplasma y altas proporciones de núcleo/citoplasma. La cromatina se presenta fina granular. Se pueden observar uno o varios nucléolos en algunas de estas células. Además, estas células linfoides presentan citoplasma basófilo mediante la tinción May-Giemsa. El diagnóstico definitivo de la ALL es difícil de establecer (26).

Para el diagnóstico de los LCR la aplicación de la citometría de flujo es de gran valor y aumentan la sensibilidad de la citología en el diagnóstico de leucemia/linfoma, pero no proporcionan información sobre la morfología de las células. La citología es el método de elección en LCR para el diagnóstico de tumores no hematológicos primarios o metastásicos y procesos inflamatorios (25).

Linfomas. Linfoma No Hodgkin y Linfoma de Hodgkin. El diagnóstico de Linfoma No Hodgkin mediante citología por PAAF puede resultar complejo al momento de clasificar el subtipo histológico del linfoma. La imagen clásica de los linfomas no hodgkin en citología por PAAF muestran una sustitución de la población polimorfa normal de los ganglios linfáticos por una alta celularidad y una población monótona de células linfoides atípicas con o sin nucléolos prominentes y mitosis anormales, además se puede observar amoldamiento nuclear y aplastamiento cromatínico (27, 28).

Los casos de linfoma no hodgkin pueden subdividirse en células pequeñas, de células grandes y

tipos de células mixtas dependiendo del predominante de población de células en el frotis. Los linfomas no hodgkin de células pequeñas muestran células individuales con núcleos pequeños y redondos u ovalados, la cromatina aglutinada con o sin nucléolos. Los linfomas no hodgkin de células mixtas muestran una población de células pequeñas y grandes, las células pequeñas son redondas con escaso citoplasma, núcleos redondos y hendidos, cromatina fina y nucléolos poco llamativos. Mientras que las células grandes tienen grandes núcleos redondos a ovalados con cromatina aglutinada y nucléolos prominentes (figura 1). La imagen citológica de los linfomas no hodgkin de células grandes presenta grandes células hendidas y no hendidas. Las células grandes no hendidas presentan núcleos redondos u ovalados y uno o más nucléolos diferenciados. Las células grandes hendidas muestran núcleos irregulares, cromatina vesicular, con nucléolos diferenciados (27).

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin (LH) mediante la citología por PAAF se basa en la demostración de las células de Reed-Sternberg en un fondo con componentes celulares reactivos apropiados. Las células de Reed-Sternberg son células grandes, se estima una medida entre 15 y 45 μm , presentan un núcleo grande bilobulado o multilobulado (aspecto de núcleo en espejo) en cada lóbulo nuclear se evidencian nucléolos prominentes, generalmente, acidófilos. El fondo celular suele estar constituido por células linfoides en diversos estadios de maduración, se pueden evidenciar también eosinófilos, la población celular presenta un aspecto heterogéneo (29).

Sistema nervioso central. Ependimoma y Astrocitoma pilocítico. En el LCR los ependimomas pueden mostrar características muy discretas, entre ellas observamos células de aspecto epitelioide dispersas y en algunos casos agrupadas, los núcleos presentan agrandamientos y una de las principales características es su ubicación excéntrica, presentan nucléolos pequeños y discretos, y el citoplasma finamente granular (30).

Los astrocitoma pilocítico presentan las llamadas células "piloid" (ahusadas) bipolares que exhiben procesos muy largos. Los núcleos son delicados sin mayor atipia y uniformes con contornos suaves. Se evidencian fibras de Rosenthal eosinófila con un polo o extremo romo y el otro cónico, suelen estar rodeadas por células que presentan citoplasma y núcleo redondeados, mal definido. La presencia de mechones mixoides metacromáticos en el fondo es una pista adicional para el diagnóstico. Presencia de células grandes con cambios atípicos y degenerativos,

las cuales pueden presentar múltiples núcleos dispuestos periféricamente como "peniques en un plato" (31).

Meduloblastoma. A pesar de su incidencia, no es usual observar esta neoplasia en citología de LCR. La imagen citológica presenta células de tamaño pequeño a mediano, con núcleos hiper cromático y citoplasma escaso, el nucléolo puede ser prominente. La principal característica citológica es el amoldamiento nuclear (31). Sin embargo, no es una característica distintiva de esta neoplasia, ya que la comparte con otros tumores de células pequeñas.

Neuroblastoma. El diagnóstico citológico de esta patología puede resultar complejo, con el fin de facilitar el diagnóstico de la misma algunos autores aplican 3 indicadores/marcadores a los criterios diagnósticos, siendo el número 1 el nivel más bajo del criterio morfológico y el 3 el criterio morfológico adecuado para el diagnóstico. Los criterios para el diagnóstico citológico del neuroblastoma son 5 (32).

El primer marcador es la celularidad, con una puntuación de 1 indica que el número de células fueron satisfactorias o escasas, una puntuación de 2 indica que el número de células es más que satisfactoria o moderada, y una puntuación de 3 indica hiper celularidad. Varios miles de células para el diagnóstico correcto (32).

El segundo criterio es el porcentaje de estroma frente neuroblastos, la puntuación de 1 indica que el frotis está constituido 2/3 estroma y 1/3 neuroblastos, una puntuación de 2 indica 1/3 de estroma y 2/3 neuroblastos, y una puntuación de 3 indica sólo neuroblastos (32).

El tercer criterio es la madurez celular. Una puntuación de 1 indica 100-10% de células maduras, una puntuación de 2 indica un 9-1% de células maduras y una puntuación de 3 indica únicamente células inmaduras (neuroblastos) (32).

En cuarto lugar tenemos el índice de mitosis y cariorrexis (MKI), con una puntuación de 1 se indica una MKI de 0% a 2%, una puntuación de 2 indica un MKI del 3% al 4%, y una puntuación de 3 indica un MKI de >4% (32).

Por último, tenemos las rosetas de Homer Wright, con una puntuación de 1 indica ausente o pocas, un 2 indica moderada y una puntuación de 3 indica numerosas rosetas de Homer Wright (32).

Retinoblastoma. El retinoblastoma suele ser diagnosticado, desde el punto de vista citológico, mediante el análisis de LCR. Los hallazgos citológicos muestran frotis altamente celulares o con moderada celularidad, frecuentemente se evidencian grupos grandes (> 20 células) de células atípicas. Las células

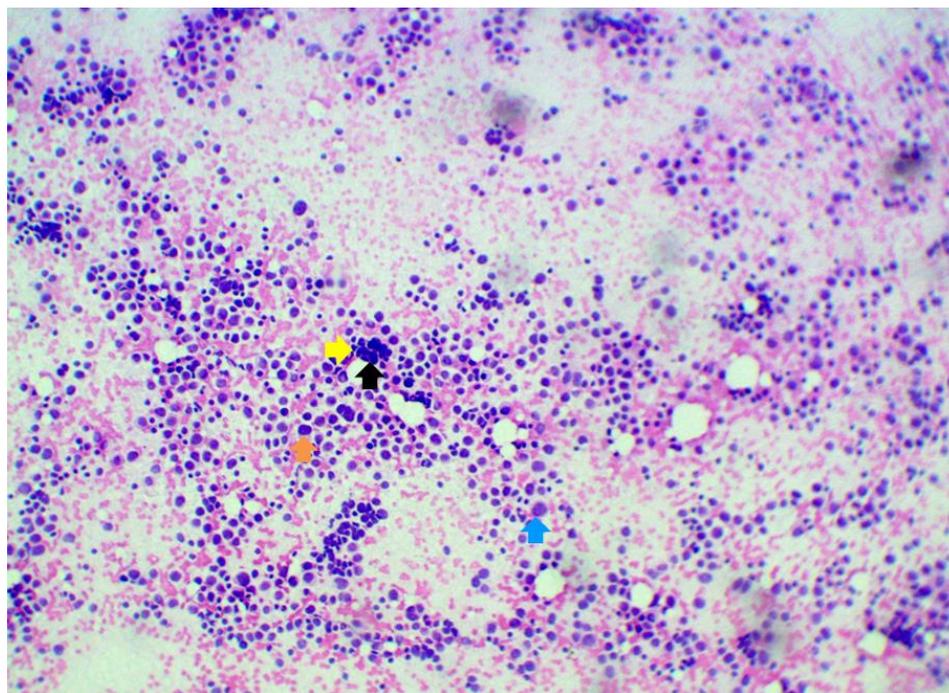


Figura 1. Linfoma No Hodgkin. Linfoma No Hodgkin. Se evidencia una población monomorfa de células linfoides de tamaño mediano. Se observa células con núcleos agrandados (**flecha anaranjada**), hipercromasia (**flecha amarilla**), núcleos irregulares y atípicos (**flecha azul**), y amoldamiento nuclear (**flecha negra**). (Hematoxilina y Eosina; 10x).

tumorales presentan de mediano a gran tamaño, con escaso citoplasma, los núcleos suelen ser angulados, y los nucléolos son escasos o ausentes. Presenta características de un "tumor de células redondas/pequeñas", tales como un aumento de la relación N/C y amoldamiento nuclear (33).

Tumores renales. Tumor de Wilms. Los frotis de esta patología presentan células dispuestas en grupos o sábanas y racimos de tamaños variables, así como células aisladas. Las células pueden presentar morfología redonda, poligonal o ligeramente alargada, la relación núcleo/citoplasma se encuentra elevada. El citoplasma va de escaso a moderado (34).

Las sábanas y grupos de células tumorales podrían dividirse en cuatro categorías o patrones morfológicos dependiendo del grado y tipo de diferenciación mostrado por las células. En primer lugar, el patrón blastemal en racimos. Las células tumorales son inmaduras con una alta relación núcleo/citoplasma. Las células presentan una morfología redonda y/o ligeramente alargada, núcleos con cromatina "grumosa" y escaso citoplasma. El segundo patrón son células tumorales con diferenciación epitelial, en el cual se evidencian células tumorales grandes con abundante citoplasma. Las células epiteliales se disponen en sábanas o en

pequeños grupos separados uno de otro por un número variable de células tumorales. El tercer patrón presenta diferenciación tubular, el cual presenta células tumorales inmaduras (pequeñas) y células con diferenciación epitelial; además, algunas de las células epiteliales presentan formaciones tubulares. Algunos de estos túbulos pueden mostrar un centro luminal o ser estructuras sólidas. En algunos casos, aunque poco frecuente, las formaciones tubulares pueden asociarse a formación de estructuras glomerulares fetal, evidenciando elementos del estroma. Estas agrupaciones celulares por lo general consisten en células en forma de huso con una cantidad variable de material mucoide intercelular (34).

Tumores hepáticos. Hepatoblastoma. Las características citológicas de los frotis de esta patología, pueden presentar similitudes con el hepatocarcinoma, sin embargo, este posee características y tres patrones específicos. Tres características puntuales de esta lesión son: en primer lugar el aspecto granular de los frotis, en segundo lugar la presencia de hepatocitos inmaduros y por último la presencia de hematopoyesis extramedular (35).

Los tres patrones que puede presentar esta patología son: células fetales. Los aspirados presentan

fragmentos de hepatocitos inmaduros cohesivos y abundantes núcleos desnudos. Las células neoplásicas se asemejan a hepatocitos fetales con pequeños núcleos redondos y nucléolos poco llamativos, la cantidad de citoplasma se considera moderada y la membrana celular frágil, lo que conlleva a núcleos desnudos en el frotis. La hematopoyesis extramedular con megacariocitos dispersos se presenta con frecuencia (35).

El tipo embrionario y fetal presenta fragmentos de hepatocitos embrionarios con núcleos hipercromáticos y escaso citoplasma, entremezclado con hepatocitos fetales con una cantidad moderada de citoplasma. La hematopoyesis extramedular puede estar presente (35).

Y por último, el tipo mezclado de células epiteliales y mesenquimales, el cual puede presentar tejido mesenquimatoso mezclado con hepatocitos embrionarios y hepatocitos. El tejido mesenquimal puede ser primitivo o puede presentar focos de diferenciación hacia cartílago u osteoide (35).

Hepatocarcinoma. Esta neoplasia evidencia una imagen citológica hiper celular, se observan fragmentos y placas de hepatocitos con pérdida de cohesividad, hepatocitos individuales dispersos. Una característica importante es la formación trabecular, la cual presenta un espesor de más de dos células, las células endoteliales transgreden fragmentos de hepatocitos, además las células endoteliales envuelven grupos de hepatocitos (envoltura endotelial o rimming periférico). Los hepatocitos presentan citoplasma granular, ligera ampliación celular general (tamaño celular y nuclear), la relación núcleo/citoplasma ligeramente aumentada. Se evidencian núcleos desnudos, nucléolos y pigmento biliar intracitoplasmático o extracelular (36).

Tumores óseos. Osteosarcoma y Sarcoma de Ewing. La utilidad de la PAAF en el diagnóstico de lesiones óseas es muy cuestionada, atribuido a dificultades técnicas en el momento de penetrar la corteza del hueso en muchas lesiones. En este caso,

todos los pacientes requieren una biopsia adicional y tradicional (37).

La imagen citológica del osteosarcoma presenta un tumor altamente anaplásico que puede presentar una amplia gama de morfologías, tales como: epitelioides, plasmocitoides, fusiformes, ovoides, pequeñas, redondas, células multinucleadas y de células claras. El sello característico de esta lesión es la presencia de material osteoide en el fondo (figura 2.) (37, 38)

El sarcoma de Ewing, bien sea óseo o extra óseo, muestra una imagen muy celular, los frotis están constituidos por células pequeñas y redondas, las células lucen un aspecto de monocapa, pueden presentar amoldamiento nuclear. En los frotis se evidencian grandes núcleos, con cromatina finamente dispersa y escaso citoplasma. Se presentan células con núcleos hipercromáticos. La relación núcleo/citoplasma generalmente es elevada. Los frotis muestran un patrón de células claras y oscuras (39, 40).

Sarcomas de partes blandas. Rhabdomyosarcoma. La imagen citológica de esta patología presenta una población celular de moderada a abundante. Se evidencian células discohesivas, la presencia de grupos celulares es poco frecuente. La presencia de fragmentos de tejidos entremezclados con células es común. Se observan dos patrones celulares, en primera instancia células redondas con escaso citoplasma y uno o más nucléolos centrales y prominentes, se pueden evidenciar, aunque en menor cantidad, células binucleadas o multinucleadas con nucléolos prominentes, y células redondas con nucleomegalia y múltiples nucléolos centrales. En segunda instancia se pueden evidenciar células similares a rhabdomioblastos, dichas células presentan una morfología de células redonda a células ahusada con núcleo excéntrico, citoplasma amplio y eosinófilo denso. La presencia de figuras mitóticas y necrosis es común, en algunos casos se identifica el fondo de aspecto "tigroide" (41, 42)

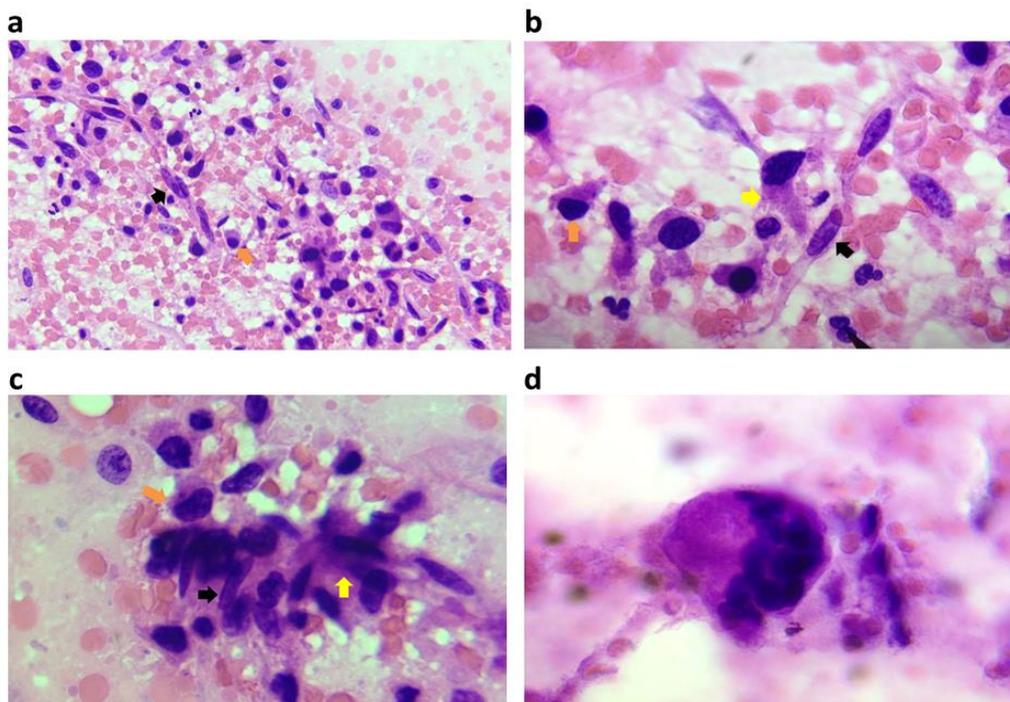


Figura 2. Osteosarcoma. 2a. Se observan células ahusadas (**flecha negra**) y de aspecto plasmocitoides (**flecha anaranjada**) con atipias tales como nucleomegalia, irregularidad nuclear e hiper cromasia (H-E; 10x). 2b y 2c Se observan células plasmocitoides y ahusadas, con marcada hiper cromasia (**flecha negra**) e irregularidad nuclear (**flecha anaranjada**), presencia de una matriz de aspecto osteoide entremezclado con las células (**flecha amarilla**), y 2d. Se observa célula multinucleada (H-E; 40x)

Tumores de células germinales, tumores trofoblásticos y neoplasias de las gónadas. Seminoma y disgerminoma. Los seminomas y disgerminomas son tumores histológicamente idénticos, se producen en las gónadas masculinas y femeninas, respectivamente. Estos tumores están compuestos de células germinales indiferenciadas. Los frotis mediante PAAF de seminoma/disgerminoma son por lo general bastante celulares. Las células tumorales pueden estar presentes de manera individual o en pequeños grupos de tamaños y formas variables. Las células tumorales tienen núcleos redondos con un patrón de cromatina fina, por lo general con nucléolos individuales. La cantidad y el carácter del citoplasma son bastante variable, la mayoría de las células tienen de moderada a abundante cantidad de citoplasma, en algunas células se evidencian vacuolas lipídicas pequeñas y redondas. Muchas células presentan grandes vacuolas citoplasmáticas, algunas de estas se pueden moldear alrededor del núcleo. El fondo en estos frotis presenta una cantidad variables de células inflamatorias (linfocitos, plasmocitos, histiocitos, células epitelioides y, rara vez, células gigantes). Otra pista para el diagnóstico es el fondo tigroide (43).

Discusión

La citología mediante PAAF representa una herramienta diagnóstica confiable, es rápida, segura, económica, con mínima invasión y traumatismo para el paciente. Su mayor utilidad diagnóstica es la de diferenciar entre una neoplasia benigna de una malignidad. Sin embargo, el diagnóstico citológico de los tumores malignos pediátricos presenta varios desafíos. En primera instancia la baja incidencia de los mismos disminuye la práctica para el diagnóstico de estos.

En segundo lugar, las características citológicas de las neoplasias malignas pediátricas presentan una amplia gama de similitudes, aunado a esto existen neoplasias y/o lesiones benignas que pueden presentar características citológicas que se superponen con características de las neoplasias malignas. Estas similitudes citológicas proporcionan dificultad al momento del diagnóstico, y frente a un ojo inexperto podría resultar en diagnósticos falsos positivos y falsos negativos.

La citología mediante PAAF en neoplasias pediátricas además de dificultades diagnóstica, presenta limitaciones, los hallazgos citológicos en

muchos casos no son suficiente para emitir un diagnóstico, por ende deben realizarse estudios complementarios para el diagnóstico como son el caso de la citometría de flujo y la inmunohistoquímica. Además los diagnósticos citológicos deben ser confirmados mediante el diagnóstico histopatológico.

En la actualidad con el desarrollo de métodos como la inmunohistoquímica, inmunocitoquímica y pruebas moleculares, la citología ha quedado, de cierta manera rezagada. Sin embargo, es importante tomar en cuenta que el diagnóstico anatomopatológico se realiza y concluye mediante el estudio de la morfología celular, lo que le da importancia a la citología y la citopatología, destacándolo como uno de los pilares de la anatomía patológica.

A la hora de realizar un diagnóstico citológico mediante PAAF de neoplasias de pacientes pediátricos, es importante conocer la historia clínica del paciente, además de las características clínico-epidemiológicas de los tumores con el fin de realizar un diagnóstico certero.

A nivel citológico se evidencian diversos

patrones y morfologías (tabla 2), los patrones citológicos y la morfología celular que se observa con mayor frecuencia en los frotis de neoplasias malignas pediátricas, son los tumores de células pequeñas y de células redondas.

Conclusión

A pesar de la sensibilidad, especificidad y ventajas brindadas por la PAAF en el diagnóstico del cáncer pediátrico, la utilidad de la misma como método de rutina en el diagnóstico del cáncer pediátrico es baja, dada a la baja incidencia de las diversas neoplasias malignas pediátricas, la inexperiencia de citotecnólogos, citopatólogos y patólogos en el diagnóstico de las mismas, y la complejidad diagnóstica que estas neoplasias presentan.

Es importante tomar en cuenta la amplia gama de diagnósticos citológicos e histológicos que existen en torno al cáncer pediátrico, a su vez es importante conocer los criterios diagnósticos de cada

Tabla 2. Características citológicas de neoplasias malignas pediátricas.

Neoplasia	Claves Diagnósticas
Leucemia linfoblástica aguda en LCR (Basado en el French-American-British classification system la LLA se divide en L1, L2, and L3)	<ul style="list-style-type: none"> •L1: blastos pequeños, núcleos redondos (hendiduras raras), cromatina fina, nucléolo poco visible y escaso citoplasma •L2: blastos de mayor tamaño, núcleos irregulares, cromatina fina, nucléolo prominente y citoplasma abundante •L3: cromatina gruesa, múltiples nucléolos, citoplasma con pequeñas vacuolas (lípidos)
Linfoma de Hodgkin	Presencia de células de Reed-Stenberg, presencia de fondo inflamatorio y polimorfo
Linfoma No Hodgkin	De moderada a abundante cantidad de células linfoides atípicas de aspecto monomorfo, presencia de amoldamiento nuclear y aplastamiento cromatínico
Ependimoma	Células aisladas o en grupos pequeños, con nucleos redondos y excéntricos
Astrocitoma pilocítico	Células pequeñas, aisladas y en grupos, con núcleos hiper Cromáticos, se pueden evidenciar grandes células pleomórficas, células multinucleadas y células de aspecto ahusado.
Meduloblastoma	Células de tamaño pequeño a mediano, con núcleos hiper Cromático y citoplasma escaso, el nucléolo puede ser prominente. La principal característica citológica es el amoldamiento nuclear.
Neuroblastoma	Presencia de matriz fibrilar, presencia de células pequeñas indiferenciadas aisladas, escasas rosetas neurogénicas, cromatina en "sal y pimienta" y escasas células ganglionares
Retinoblastoma	Numerosas células pequeñas y redondas de aspecto uniforme. Amoldamiento nuclear y ocasionales rosetas.
Tumor de Wilms	Frotis altamente celulares, tres líneas de células (células epiteliales primitivas, células estromales ahusadas y células "blastemal" pequeñas), ocasionales células con estricciones transversales y fragmentos de estroma
Hepatoblastoma	Alta celularidad, diferentes células inmaduras atípicas, se pueden observar células epiteliales y mesenquimales.
Osteosarcoma	Células atípicas pleomórficas con diversas características morfológicas (células redondas, pequeñas, plasmocitoides, ovoides, epitelioides, ahusadas y multinucleadas) con presencia de matriz osteoide.
Sarcoma de Ewing	Frotis altamente celulares células pequeña y redondas individuales con núcleos hiper Cromáticos escaso citoplasma. Se evidencia un patrón de células claras y oscuras.
Rabdomiosarcoma	Células primitivas pequeñas y redondas mezcladas con células ahusadas o en "correa", el citoplasma puede presentarse con estrías transversales y de aspecto eosinófilo. Nucléolos centrales, únicos y múltiples. Presencia de estroma mixoide.
Tumor de células germinales (Seminoma-Disgerminoma)	Células grandes con núcleos de tamaño variable, presencia de uno o dos nucléolos prominentes, citoplasma vacuolado. Presencia de linfocitos y fondo de aspecto tigróide.

uno, con el fin de emitir un diagnóstico más preciso.

Dada la complejidad del diagnóstico citológico, es importante la correlación de los datos clínicos del paciente con los hallazgos citológicos del mismo, además de la correlación clínico-patológica, es importante contar con estudios complementarios (citometría de flujo, inmunohistoquímica, entre otros) para poder emitir un diagnóstico definitivo.

A pesar de la complejidad diagnóstica antes mencionada, la citología mediante PAAF de neoplasias pediátricas evaluadas por un personal capacitado y

experto (citotecnólogos, patólogos y citopatólogos), representa una herramienta diagnóstica precisa, certera y rápida.

Agradecimiento

A Danny Jesus Vivas Chettik, quien aportó las imágenes del osteosarcoma de su biblioteca personal de casos.

Referencias

- Pereira A, Santos S, Mota F. Tumores sólidos en niños y adolescentes: Registro hospitalario de Cáncer. (1985-2001). *Rev Venez Oncol* 2003; 15: 161-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Monaco SE, Teot LA. Cytopathology of pediatric malignancies: Where are we today with fine-needle aspiration biopsies in pediatric oncology? *Cancer Cytopathol.* 2014; 122: 322-36. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Prathima S, Suresh T, Harendra Kumar M, Krishnappa J. Fine needle aspiration cytology in pediatric age group with special reference to pediatric tumors: A retrospective study evaluating its diagnostic role and efficacy. *Ann Med Health Sci Res.* 2014; 4: 44-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Kramárová E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer.* 1996; 68: 759-65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer.* 2005; 103: 1457-67. [[Google Scholar](#)]
- Ortega Sánchez MA, Osnaya Ortega ML, Rosas Barrientos JV. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex.* 2007; 23: 26-33. [[Google Scholar](#)]
- Taga T, Tomizawa D, Takahashi H, Adachi S. Acute myeloid leukemia in children: Current status and future directions. *Pediatr Int.* 2016; 58: 71-80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Merino, A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Rev Lab Clin.* 2010; 3: 139-47. [[Google Scholar](#)]
- Rangel-Vega A, Villano-Castillejos JC, López-Facio EE, Covarrubias-Espinoza GC, Rendón-García H. Linfomas en Pediatría. *Abordaje Clínico. Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2013; 30: 42-7. [[Google Scholar](#)]
- Chater Cure G, Aristizabal G, Aristizabal J, Roa CL, Alvarado H. Características demográficas y patológicas de los tumores del sistema nervioso central estudiados en la clínica El Bosque; *Acta Neurol Colomb* 2011; 27: 106-13. [[Google Scholar](#)]
- Zuccaro G. Ependimoma intracraneano en la infancia. *Rev Argent Neurocir.* 2008; 22: 191-6. [[Google Scholar](#)]
- Docampo J, González N, Muñoz A, Bruno C, Morales C. Astrocitoma pilocítico: Formas de presentación. *Rev Argent Radiol.* 2014; 78: 68-81. [[Google Scholar](#)]
- Ng D, Stavrou T, Liu L, Taylor MD, Gold B, Dean M, Kelley MJ, Dubovsky EC, Vezina G, Nicholson HS, Byrne J, Rutka JT, Hogg D, Reaman GH, Goldstein AM. Retrospective family study of childhood medulloblastoma. *Am J Med Genet A.* 2005; 134: 399-403. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Verdecia-U CC, Naranjo-U A, Rivera-L K, Marcano-S LE. Neuroblastoma torácico en la adolescencia: Caso clínico. *Rev Chil Pediatr.* 2012; 83: 170-4. [[Google Scholar](#)]
- Morosini F, Castiglioni M, Pagés C, Simón E, Zuccolo S, Silveira A, Barcelona R, Incoronato A, Schelotto M, Dufort G, Dabezies A, Castillo L. Neuroblastoma en niños menores de 18 meses: Experiencia de 10 años en Centro Hematooncológico Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug.* 2013; 84: 84-90. [[Google Scholar](#)]
- Lansingh VC, Eckert KA, Haik BG, Philipps BX, Bosch-Canto V, Leal-Leal C, Ramírez-Ortiz MA. Retinoblastoma in Mexico: part I. A review of general knowledge of the disease, diagnosis, and management. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015; 72: 299-306. [[Google Scholar](#)]
- Provenzi VO, Rosa RF, Rosa RC, Roehe AV, dos Santos PP, Faulhaber FR, de Oliveira CA, Zen PR. Tumor size and prognosis in patients with Wilms tumor. *Rev Paul Pediatr.* 2015; 33: 82-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Tannuri AC, Cristofani LM, Teixeira RA, Odone Filho V, Tannuri U. New concepts and outcomes for children with hepatoblastoma based on the experience of a tertiary center over the last 21 years. *Clinics (Sao Paulo).* 2015; 70: 387-92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Luque LS, Pinzón WE, Sarmiento A. Diagnóstico prenatal de hepatoblastoma congénito: reporte de un caso. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2003; 54: 25-32. [[Google Scholar](#)]
- Kager L, Zoubek A, Dominkus M, Lang S, Bodmer N, Jundt G, Klingebiel T, Jürgens H, Gadner H, Bielack S; COSS Study Group. Osteosarcoma in very young children. *Cancer.* 2010; 116: 5316-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Gupta AA, Pappo A, Saunders N, Hopyan S, Ferguson P, Wunder J, O'Sullivan B, Catton C, Greenberg M, Blackstein M. Clinical outcome of children and adults with localized Ewing sarcoma: impact of chemotherapy dose and timing of local therapy. *Cancer.* 2010; 116: 3189-94. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Bisogno G, Compostella A, Ferrari A, Pastore G, Cecchetto G, Garaventa A, Indolfi P, De Sio L, Carli M. Rhabdomyosarcoma in adolescents: a report from the AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee. *Cancer.* 2012; 118: 821-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Arora RS, Alston RD, Eden TO, Geraci M, Birch JM. Comparative incidence patterns and trends of gonadal and extragonadal germ cell tumors in England, 1979 to 2003. *Cancer.* 2012; 118: 4290-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Coleman A, Schumann GB. Cytodiagnosis and monitoring of acute lymphocytic leukemia and eosinophilia in cerebrospinal fluid. *Diagn Cytopathol.* 1987; 3: 330-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

25. Roma AA, García A, Avagnina A, Rescia C, Elsner B. Lymphoid and myeloid neoplasms involving cerebrospinal fluid: Comparison of morphologic examination and immunophenotyping by flow cytometry. *Diagn Cytopathol.* 2002; 27: 271-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Ikuta A, Saito J, Mizokami T, Asano M, Nakamoto T, Nakajima T, Matsunami M, Yasuda K, Adachi Y, Kanzaki H. Primary relapse of acute lymphoblastic leukemia in a cervical smear: A case report. *Diagn Cytopathol.* 2006; 34: 499-502. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Alam K, Jain A, Maheshwari V, Siddiqui FA, Haider N, Khan AH. Fine-needle aspiration cytology diagnosis of non-Hodgkins lymphoma in a resource-challenged environment. *Diagn Cytopathol.* 2011; 39: 461-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: A review. *Diagn Cytopathol.* 2006; 34: 335-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
29. Das DK, Francis IM, Sharma PN, Sathar SA, John B, George SS, Mallik MK, Sheikh ZA, Haji BE, Pathan SK, Madda JP, Mirza K, Ahmed MS, Junaid TA. Hodgkin's lymphoma: diagnostic difficulties in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2009; 37: 564-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Qian X, Goumnerova LC, De Girolami U, Cibas ES. Cerebrospinal fluid cytology in patients with ependymoma. *Cancer.* 2008; 114: 307-14. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Lacruz CR, Catalina-Fernández I, Bardales RH, Pimentel J, López-Presa D, Sáenz-Santamaría J. Intraoperative consultation on pediatric central nervous system tumors by squash cytology. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123: 331-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Kljanienco J, Couturier J, Brisse H, Pierron G, Fréneaux P, Berger F, Maciorowski Z, Sastre-Garau X, Michon J, Schleiermacher G. Diagnostic and prognostic information obtained on fine-needle aspirates of primary neuroblastic tumors: Proposal for a cytology prognostic score. *Cancer Cytopathol.* 2011; 119: 411-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Ho CY, VandenBussche CJ, Huppman AR, Chaudhry R, Ali SZ. Cytomorphologic and clinicoradiologic analysis of primary nonhematologic central nervous system tumors with positive cerebrospinal fluid. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123: 123-35. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Akhtar M, Ali MA, Sackey K, Sabbah R, Burgess A. Aspiration cytology of Wilms' tumor: correlation of cytologic and histologic features. *Diagn Cytopathol.* 1989; 5: 269-74. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Barwad A, Gupta N, Gupta K, Rajwanshi A, Marwaha RK, Rao KL, Dey P, Srinivasan R, Nijhawan R. Hepatoblastoma—An attempt of histological subtyping on fine-needle aspiration material. *Diagn Cytopathol.* 2013; 41: 95-101. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Yang GC, Yang GY, Tao LC. Cytologic features and histologic correlations of microacinar and microtrabecular types of well-differentiated hepatocellular carcinoma in fine-needle aspiration biopsy. *Cancer.* 2004; 102: 27-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Dodd LG, Scully SP, Cothran RL, Harrelson JM. Utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of primary osteosarcoma. *Diagn Cytopathol.* 2002; 27: 350-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Walaas L, Kindblom LG. Light and electron microscopic examination of fine-needle aspirates in the preoperative diagnosis of osteogenic tumors: a study of 21 osteosarcomas and two osteoblastomas. *Diagn Cytopathol.* 1990; 6: 27-38. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
39. Bakhos R, Andrey J, Bhoopalam N, Jensen J, Reyes CV. Fine-needle aspiration cytology of extraskeletal Ewing's sarcoma. *Diagn Cytopathol.* 1998; 18: 137-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
40. Kljanienco J, Couturier J, Bourdeaut F, Fréneaux P, Ballet S, Brisse H, Lagacé R, Delattre O, Pierron G, Vielh P, Sastre-Garau X, Michon J. Fine-needle aspiration as a diagnostic technique in 50 cases of primary Ewing sarcoma/peripheral neuroectodermal tumor. Institut Curie's experience. *Diagn Cytopathol.* 2012; 40: 19-25. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
41. Nunez AL, Elgin JN, Fatima H. Fine-needle aspiration biopsy of alveolar rhabdomyosarcoma of stensen's duct: A case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 2014; 42: 1069-74. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
42. Kljanienco J, Caillaud JM, Orbach D, Brisse H, Lagacé R, Vielh P, Couturier J, Fréneaux P, Theocharis S, Sastre-Garau X. Cyto-histological correlations in primary, recurrent and metastatic rhabdomyosarcoma: The institut Curie's experience. *Diagn Cytopathol.* 2007; 35: 482-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
43. Akhtar M, al Dayel F. Is it feasible to diagnose germ-cell tumors by fine-needle aspiration biopsy?. *Diagn Cytopathol.* 1997; 16: 72-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Duque Prieto AE. Citopatología del cáncer en pacientes pediátricos. Revisión bibliográfica. *Avan Biomed* 2017; 6: 48-58.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3,0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



Teratoma quístico maduro del fondo de saco de Douglas (Mature cystic teratoma of Douglas' pouch)

Eduardo Reyna-Villasmil¹✉, Duly Torres-Cepeda¹, Ismael Suarez-Torres¹

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología-Maternidad "Dr. Nerio Belloso" Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela

Recibido: 9 de Septiembre de 2016.

Aceptado: 6 de Enero de 2017.

Publicación online: 26 de Enero de 2017.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(16)06008-C

Resumen (español)

Los teratomas quísticos benignos están compuestos principalmente de un quiste cubierto total o parcialmente por epitelio que simula epidermis queratinizada con glándulas sebáceas y sudoríparas. La presencia de bolas o esférulas flotantes dentro de un teratoma quístico es un hallazgo inusual. El teratoma del fondo de saco de Douglas es extremadamente raro y solo se han reportado 12 casos. Se presenta el caso de una paciente de 39 años con dolor pélvico, dispareunia y dismenorrea. La evaluación ecográfica demostró un quiste de ovario de 9 x 8 x 8 centímetros con múltiples estructuras móviles, esféricas, ecogénicas y flotantes dentro de la tumoración quística. Durante la laparoscopia, se encontró una tumoración adherida al fondo de saco de Douglas y ambos ovarios estaban normales. La evaluación histológica demostró que la tumoración era un teratoma quístico maduro. El tumor no contenía tejido ovárico.

Palabras clave (español)

Fondo de saco de Douglas; Teratoma quístico maduro; Laparoscopia

Abstract (english)

Benign cystic teratomas are composed mainly of a cyst lined entirely or partly by epithelium resembling keratinized epidermis with sebaceous and sweat glands. The presence of floating balls or globules inside a mature cystic teratoma is an unusual finding. Teratoma in Douglas' pouch is extremely rare and only 12 cases have been reported. We report a 39-year-old woman with pelvic pain, dyspareunia and dysmenorrhoea. The ultrasonographic evaluation showed a cystic tumor of 9 x 8 x 8 centimeters with multiple mobile, spherical echogenic structures floating inside cystic mass. At laparoscopy, a mass was found adherent to Douglas' pouch and both of the ovaries were intact. Histological assessment showed the mass to be a mature cystic teratoma. Tumor contained no ovarian tissues.

Keywords (english)

Douglas' pouch; Mature cystic teratoma; Laparoscopy

Introducción

Los teratomas quísticos benignos están entre las neoplasias ováricas más comunes (15-25%) y derivan de células germinales primitivas de las

gónadas embrionarias. Aparecen generalmente durante la edad reproductiva, son raros antes de la pubertad. Contienen derivados bien diferenciados de las tres capas germinales, de los cuales predominan elementos del ectodermo, por lo que también son denominados "quistes dermoides" (1).

✉ Autor de correspondencia: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil, Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 584162605233. Email: sippenbauch@gmail.com

Los teratomas quísticos maduros en sitios extra-gonadales, generalmente aparecen en zonas de la línea media como el mediastino. Los teratomas extra-gonadales en la cavidad abdominal son extremadamente raros y la mayoría de los casos reportados se describen en epiplón y menos comúnmente en trompa de Falopio, útero, diafragma, hígado, mediastino y timo (2,3). En forma específica, los teratomas quísticos maduros del fondo de saco de Douglas son extremadamente raros y solo se han reportado doce casos (2). Se reporta un caso de teratoma quístico maduro del fondo de saco del Douglas

Caso clínico

Se trata de paciente de 37 años, II gestas, II paras, con antecedentes de cirugía pélvica por teratoma quístico maduro de ovario izquierdo hace 6 años, quien consultó por presentar dolor pélvico de moderada intensidad, dismenorrea y dispareunia, de aproximadamente 6 meses de evolución sin mejoría con el uso de analgésicos comunes. En el examen pélvico, el abdomen estaba doloroso a la palpación profunda. En el tacto vaginal y rectal se palpo tumoración de aproximadamente 10 centímetros en la pared vaginal posterior, extendiéndose hacia el fondo de saco de Douglas. El resto del examen físico estaba dentro de límites normales.

La ecografía pélvica demostró una tumoración anexial derecho de 6 x 3 x 3 centímetros en el fondo de saco de Douglas con múltiples ecos internos homogéneos y algunas áreas hiperecoicas (figura 1), al igual que una discreta dilatación de sistema colector proximal del riñón derecho. Ambos ovarios y el útero estaban normales. Los marcadores tumorales y el perfil hormonal eran normales. La resonancia magnética demostró tumoración compleja que se extendía desde la porción posterior del útero hacia el anexo derecho que contenía varios nódulos de grasa y tejido blando, lo cual se reportó como posible teratoma quístico maduro que posiblemente se originaba del ovario derecho, llevando a la decisión de realizar laparoscopia diagnóstica.

Al momento de la cirugía, se encontró una lesión de superficie blanquecina lisa y vascular de 7 x 6 x 5 centímetros, de consistencia suave, fija al peritoneo del fondo de saco de Douglas con crecimiento hacia el anexo derecho. El peritoneo pélvico, útero y trompas de Falopio no presentaban signos de endometriosis, infección o adherencias (figura 2). El ovario izquierdo estaba disminuido de

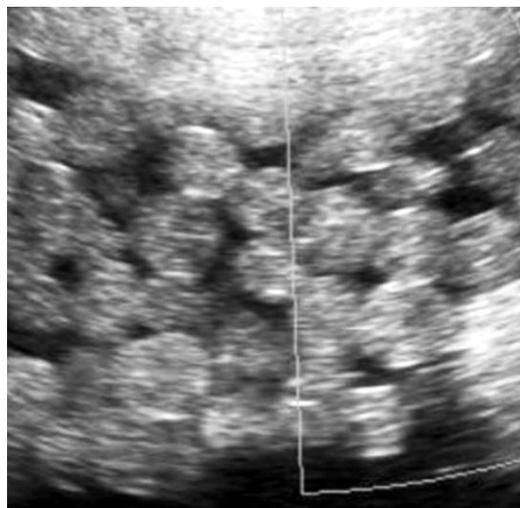


Figura 1. Imagen ecográfica del teratoma quístico de fondo de saco de Douglas con múltiples esférulas flotantes intra-quísticas.

tamaño debido al antecedente quirúrgico, con superficie estriada y en su posición anatómica normal, distante de la lesión, mientras que el ovario derecho estaba normal en tamaño, forma y posición, en contacto directo con la tumoración. El tumor presentaba adherencias laxas al recto, sin pedículos vasculares importantes, por lo que se procedió a realizar la extirpación, la cual fue cuidadosamente separada de las estructuras adyacentes. No se observaron adherencias ni lesiones vasculares en el espacio para-rectal. La paciente no presentó complicaciones postoperatorias y fue dada de alta al quinto día.

La histología macroscópica reveló tumoración quística que estaba llena de material seroso con esférulas redondeadas, libres, flotantes y de color blanco-amarillento junto a cabellos. No se encontraron calcificaciones ni dientes. El examen microscópico mostró pared quística de 6 milímetros de espesor con epitelio lineal, epidermis queratinizada, folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas, tejido conectivo y elementos cartilaginosos. No se encontró evidencia de malignidad ni presencia de tejido ovárico. Los esférulas estaban compuestos de queratina, sebo, fibrina, hemosiderina y cabello con escaso componentes grasa. El diagnóstico definitivo fue de teratoma quístico maduro.

Discusión

Los teratomas son neoplasias compuestas de tejidos de todas las capas germinales con origen

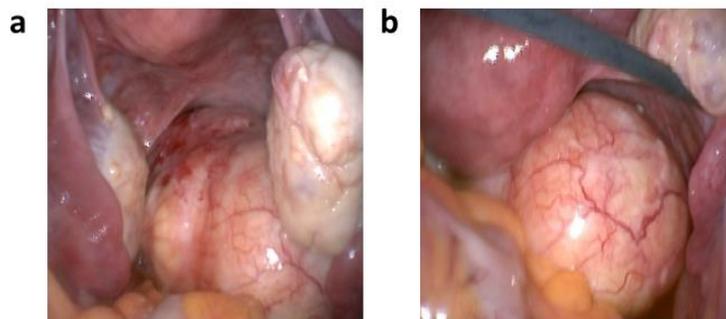


Figura 2. Vista macroscópica del teratoma quístico del fondo del saco de Douglas. **2a.** Se observa el teratoma quístico junto a ambos ovarios. **2b.** Teratoma quístico fijo al fondo de saco de Douglas.

histogenético desconocido. Aunque ocurren más comúnmente en el ovario, se han descrito series en otras localizaciones, equivalentes en frecuencia equivalente a 0,4% de los teratomas ováricos (2). Las causas de estos teratomas extra-gonadales no están bien establecidas, pero se han propuesto varios mecanismos, tanto congénitos como adquiridos. Los mecanismos congénitos potenciales incluyen células germinales desplazadas y presencia de ovarios supernumerarios. Los mecanismos adquiridos implican auto-amputación de teratoma ovárico secundario a torsión - inflamación y reimplantación con nueva circulación colateral (3).

En apoyo a los mecanismos congénitos, se ha documentado que el teratoma puede encontrarse en diversos órganos que coinciden con la migración de células germinales durante el período embrionario. Además, varios autores han descrito que los teratomas del epiplón, un teratoma parásito que ocurre en neonatos, es causado por la presencia de ovarios supernumerarios (4). Sin embargo, el mecanismo de reimplantación es especialmente atractivo en el presente caso (5). La reimplantación de células ováricas puede ser considerada como explicación de la aparición del teratoma en el fondo de saco de Douglas, debido a los antecedentes de cirugía previa por lesiones ováricas de las mismas características. Sin embargo, no se puede explicar la viabilidad de esta lesión, debido a la ausencia de pedículo vascular evidente durante la cirugía

El diagnóstico por imágenes del teratoma quístico maduro puede realizarse por ecografía, tomografía o resonancia magnética. El tumor puede contener tejidos reconocibles, incluyendo dientes bien formados, cabello y material sebáceo semisólido (1). En la ecografía puede aparecer como tumoración predominantemente quística, solida o compleja. Otros hallazgos pueden considerarse específicos como nódulos ecogénicos en la pared (tapón dermoide),

nivel líquido-grasa y sombra acústica posterior debida a la mezcla ecogénica de cabello y sebo, conocida como signo de la “punta del iceberg” (6). La tomografía, tiene capacidad de discriminar entre diferentes atenuaciones de tejido, puede mostrar la arquitectura interna y la presencia de pequeñas cantidades de grasa. También es útil en aquellos casos en las cuales la radiografía y la ecografía son inespecíficas (7).

Los diagnósticos diferenciales de los tumores quísticos del fondo de saco de Douglas incluyen lesiones benignas (mesotelioma quístico, linfangioma quístico y quiste endometrioso) y malignas (mesotelioma peritoneal maligno y liposarcoma). Es difícil establecer el diagnóstico de teratoma del fondo de saco de Douglas durante el preoperatorio. Los hallazgos indicativos de teratoma son la presencia de grasa y calcificaciones en la tumoración (2,8).

En el presente caso, se encontraron múltiples esférulas flotando dentro del teratoma. Existe un número limitado de casos de teratomas quísticos con esférulas móviles en su interior, también conocidas como “bolas de grasa intra-quísticas” (9). La presencia de múltiples esférulas flotando dentro de una lesión quística es patognomónica de teratoma quístico maduro (9,10). Su composición difiere en cada una de las localizaciones. En el caso de lesiones ováricas, las esférulas consisten en desechos sebáceos, escamas de piel y cabello. En aquellos teratomas mediastinales son de material adhesivo, grasa y cabello. Los retroperitoneales son depósitos de grasa se encuentran alrededor del vello dentro del quiste (9).

Los mecanismos de formación de los esférulas no están claros. Aparecen en los quistes grandes (mayores de 12 centímetros), ya que necesitan espacio para remodelarse (11). Están formadas por anillos sebáceos concéntricos con disminución progresiva de la densidad mientras se mueven dentro del quiste. La

densidad específica inferior al líquido quístico a temperatura corporal puede explicar su movilidad (7).

El tratamiento de elección de los teratomas quísticos maduros con esférulas flotantes es la extirpación quirúrgica. Los quistes pueden drenarse mediante punción y aspiración con un catéter para pasar a través de una pequeña incisión, sin fugas a la cavidad abdominal, para su posterior extracción. La presencia de esférulas flotantes en la ecografía es suficiente para realizar el diagnóstico de teratoma quístico maduro y practicar una cirugía conservadora (7). Existen escasos informes del manejo laparoscópico de estos casos. Este tipo de cirugía tiene la ventaja de disminuir el riesgo de infecciones de la herida

quirúrgica, formación de hematomas y menor frecuencia de eventraciones. Además, los tumores anexiales, como el presente caso, pueden ser tratados de esta forma debido a que la manipulación uterina a través de la vagina permite la visualización correcta de las estructuras pélvicas (12).

El teratoma quístico maduro en el fondo de saco de Douglas es raro y debe ser considerado como posible diagnóstico diferencial de otras tumoraciones pélvicas. La falta de conocimiento sobre los teratomas extra-gonadales puede hacer que los cirujanos se enfrenten a contradicciones y limitaciones de estudios preoperatorios y hallazgos quirúrgicos inesperados.

Referencias

1. Takeda A, Imoto S, Mori M, Sakai K, Nakamura H. Laparoscopic management of mature cystic teratoma of the ovary with multiple intracystic floating spherules. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 279: 775-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Ohshima K, Umeda A, Hosoi A, Yamamoto T, Munakata S. Mature cystic teratoma in Douglas' Pouch. *Case Rep Pathol.* 2015; 2015: 202853. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Khoo CK, Chua I, Siow A, Chern B. Parasitic dermoid cyst of the pouch of Douglas: a case report. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008; 15: 761-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Deaconu DE, Buccoliero AM, Martin A, Messineo A, Ghionzoli M. Unique case of epidermoid cyst located in the omentum. *Pediatr Int.* 2015; 57: 724-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Moawad NS, Starks D, Ashby K. Ectopic ovarian teratoma of the uterosacral ligament associated with a large ovarian dermoid. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008; 15: 523-4. [\[PubMed\]](#)
6. Liberis V, Tsikouras P, Sivridis E, Dadidou M, Koutlaki N, Galazios G. Irregular dental structures in a benign ovarian cystic teratoma (dermoid cyst): case report. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008; 35: 151-2. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Altinbas SK, Yalvac S, Kandemir O, Altinbas NK, Karcaaltincaba D, Dede H, Demir OF. An unusual growth of ovarian cystic teratoma with multiple floating balls during pregnancy: a case report. *J Clin Ultrasound.* 2010; 38: 325-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Hegde P. Extragonadal omental teratoma: a case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40: 618-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. No TH, Seol SH, Seo GW, Kim DI, Yang SY, Jeong CH, Hwang YH, Kim JY. Benign mature teratoma in anterior mediastinum. *J Clin Med Res.* 2015; 7: 726-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Otigbah C, Thompson MO, Lowe DG, Setchell M. Mobile globules in benign cystic teratoma of the ovary. *BJOG.* 2000; 107: 135-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Gürel H, Gürel SA. Ovarian cystic teratoma with a pathognomonic appearance of multiple floating balls: a case report and investigation of common characteristics of the cases in the literature. *Fertil Steril.* 2008; 90: 2008.e17-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Houllier M, Capmas P, Fernandez H. Day care surgery for laparoscopic gynecologic surgery: What can be done?. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016; 45: 226-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo:

Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Suarez-Torres I. Teratoma quístico maduro del fondo de saco de Douglas. *Avan Biomed* 2017; 6: 59-62.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



Prenatal diagnosis of fetal bowel obstruction with complicated mi associated with cystic fibrosis

(Diagnóstico prenatal de obstrucción intestinal fetal con íleo meconial complicado asociado a fibrosis quística)

Jorge Cea García¹✉, Isabel Corrales Gutiérrez¹, Belén García Monte¹, Inmaculada Rodríguez Jiménez¹

¹ Obstetrics and Gynecology Clinical Unit, Virgen Macarena University Hospital, Dr Fedriani Ave, 41003, Seville, Spain

Received: 20 November 2016.

Accepted: 24 January 2017.

Available online: 9 February 2017.

[CASE REPORT]

PII: S2477-9369(16)06008-C

Abstract (english)

Congenital obstruction of the digestive tract is one of the most common surgical neonatal pathologies, affecting 1/1000-1/2000 neonates. The anatomical obstructions can be intrinsic or extrinsic to the bowel, with the main cause being ileal atresia. Prenatal diagnosis is possible via an ultrasound scanning of the fetus, although only possible in late pregnancy and with a varying sensitivity. In comparison to diagnosing postnatally, it improves the prognosis as it allows for better management of cases at fetal medicine units and specialist centres, where there are multidisciplinary team members available. These include obstetricians, neonatologists and paediatric surgeons. Frequently, congenital intestinal obstructions are associated with chromosomal abnormalities, malformations of other organs and genetic diseases such as cystic fibrosis. Fundamentally the diagnosis depends on highlighting the cause, the level of the obstruction and the length of the intestine that is affected, as well as the weight of the neonate and gestational age at birth. We present a case diagnosed prenatally, at 32 weeks gestation, of an intestinal obstruction associated with an ileal volvulus and meconium ileus of a fetus affected by cystic fibrosis.

Keywords (english)

intestinal obstruction, prenatal, volvulus, ileus, meconium, cystic fibrosis

Resumen (español)

La obstrucción congénita del tubo digestivo es una de las patologías quirúrgicas neonatales más frecuentes. Afecta a 1/1000-2000 neonatos. Las obstrucciones anatómicas pueden ser intrínsecas o extrínsecas, siendo la causa más frecuente la atresia ileal. El diagnóstico prenatal es posible mediante ecografía fetal, aunque suele ser tardío en la gestación y con una sensibilidad variable. Este diagnóstico en comparación con el postnatal mejora el pronóstico ya que permite un manejo adecuado de los casos en unidades de medicina fetal y la programación del parto en un centro terciario donde exista disponibilidad de un equipo multidisciplinar que incluya obstetras, neonatólogos y cirujanos pediátricos. Frecuentemente las obstrucciones congénitas intestinales se asocian a cromosomopatías, malformaciones de otros órganos y enfermedades genéticas como la fibrosis quística. El pronóstico depende fundamentalmente de la causa subyacente, del nivel de la obstrucción y longitud intestinal afectada, del peso y edad gestacional al nacer. Presentamos el caso del diagnóstico prenatal a las 32 semanas de amenorrea de una obstrucción intestinal fetal asociada a un vólvulo ileal e íleo meconial en un feto afecto de fibrosis quística.

Palabras clave (español)

Introduction

Congenital obstruction of the digestive tract is one of the most frequent neonatal surgical pathologies. It affects one out of every 1000-2000 newborn babies. The anatomical obstructions can be either intrinsic or extrinsic to the bowel. The intrinsic obstructions are caused by either an interruption of the flow of the digestive tract, bowel wall pathology, a narrowing of the lumen or because of an extremely viscous meconium. The extrinsic obstructions can be produced by one of the following; annular pancreas, volvulus, internal hernias, flanges or congenital bands, intestinal duplications and retroperitoneal tumours.

The prenatal diagnosis of congenital intestinal obstructions is possible via a fetal ultrasound scan, although this is only possible in later pregnancy and has a poor sensitivity (1-3). The expressivity of an obstruction on prenatal ultrasound depends on its location. If dilatation is greater than 7mm of the average, there is a central distribution and peristalsis is present, it suggests obstruction of the small intestine. If dilatation is greater than 20mm, it shows a peripheral distribution and peristalsis is absent, this usually corresponds to a colon obstruction. Anorectal atresias are difficult to identify (3-6). Additional signs of intestinal obstruction are hyperechogenicity (thickening) of the intestinal walls (greater than 3mm) and calcifications of the peritoneum.

Jejunoileal atresia is the most common cause of fetal-neonatal intestinal obstruction, with an incidence of 1 in every 2500-5000 neonates and with a detection rate in later pregnancy of less than 50%. Jejunoileal atresia has a small link to chromosomal abnormalities and other malformations. 10% of these cases are associated to cystic fibrosis (an even higher percentage in the case of those associated with meconium peritonitis). Generally, there is a good prognosis except when dealing with multiple atresias (apple peel intestinal atresia), meconium peritonitis and volvulus. On the contrary, the obstructions of the large intestine are largely associated to chromosomal abnormalities and other VACTER (Vertebral, Anal, Cardiac, Tracheal, Esophageal, Renal) malformations, for which the prognosis is determined by the associated anomalies.

Out of the genetic diseases that are related to fetal-neonatal bowel obstruction, the most common is

cystic fibrosis (7). It is the most frequent autosomal recessive illness in the Caucasian population, with a frequency of one in every 9000-10000 births. It is characterised by the production of high salt content sweat and mucous secretions with abnormal viscosity. Its incidence is variable: it is much less common in Asian and African populations than in European and North American countries, with variations within each country. The exact prevalence in Europe is unknown, however it is estimated that it occurs in 1 in 8000 – 1 in 10000 individuals. It is generally a progressive chronic illness which usually presents during early childhood. More rarely, it is present from birth. Meconium ileus and meconium peritonitis occur in around 7-15% of these cases. Any internal organ can be shown to be affected, even though the principal manifestations are in the respiratory system (chronic bronchitis), the pancreas, (pancreatic insufficiency, cystic fibrosis related diabetes and occasionally pancreatitis) and, even more rarely, the intestine, (faecal obstruction) or the liver (cirrhosis). The most common form of cystic fibrosis is related to the respiratory system, digestive problems, (steatorrhoea and/or constipation) and anomalies of the statuary growth. The mortality and morbidity depends on the severity of the broncho-pulmonary involvement.

Cystic fibrosis is characterised by mutations of the CFTR protein gene ((Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) (Chromosome 7)) which plays a role in the regulation of the hydroelectric transmembranous flow. The absence of the functional membrane protein CFTR at the epithelial cell membrane, causes the production of high salt content sweat (associated with the risk of hypotonic dehydration) and of mucous secretions with abnormal viscosity which causes stasis, obstruction and infection in the bronchi. More than 1,250 mutations have been identified. Some 70% of cases are caused by the F508 allele, while another 30 mutations explain 20% of cases. There is not a clear correlation between the genotype and the phenotype. As well as allelic heterogeneity and the occurrence of multiple mutations of the same gene, a wide range of factors can influence the phenotype, including environmental factors and the genetic modifications during the illness. If cystic fibrosis is suspected, the results of a sweat test (concentration of excessive chloride above 60 mmol/L) can help formalise a diagnosis which is only confirmed by the identification

of a CFTR gene mutation. The neonatal diagnosis is carried out by screening, a process which has been available since the end of 2002. It has enabled the diagnosis of 95% of cases specifically for the DF508 mutation; the prenatal diagnosis is possible in 70% of cases. In some occasions, the diagnosis of cystic fibrosis via blood can be difficult, especially if the specific family mutation is unknown. For all newborns with intestinal obstructive syndrome, a repeated sweat test should be included to quantitatively measure the chloride for the diagnosis of cystic fibrosis.

If an intestinal atresia is suspected, investigations should include the following: morphological ultrasound to rule out other VACTER structural anomalies and flow regression to establish the level of the lesion, echocardiography, karyotype, chorionic villous sampling or amniocentesis to detect cystic fibrosis and screening for congenital infections (most importantly cytomegalovirus and parvovirus B19). Magnetic resonance imaging (MRI) can complement ultrasound scans in the diagnosis of other malformations and of the obstruction level (10-12). It is also necessary to consult a paediatric surgeon. These types of anomalies require a multidisciplinary approach in order to establish a prognosis and plan the perinatal management.

The following is carried out via a biophysical profile; Doppler ultrasound and cardiotocography (CTG) every 2-4 weeks if the amniotic fluid index (AFI) is normal and weekly if polyhydramnios is present. Transvaginal ultrasound is carried out due to the risk of a premature birth if polyhydramnios exists, AFI monitoring, detecting complications and to assess prognosis.

Prenatal diagnoses differ from postnatal ones, not only with regard to lower mortality rates, but also in reducing morbidity and improving prognoses (13). Amongst the strictly intestinal causes of obstruction in the newborn, it is necessary to highlight the seriousness of midgut volvulus and meconium peritonitis (15).

Higher frequency of nosocomial infection is another association of this pathology. This can be related to the intestinal lesion itself, the need for surgery and central venous access, prolonged parenteral feeding, the use of antibiotics and the underdeveloped immunity of newborns, especially if they are born premature.

A favourable prognosis should be expected now, even in premature pregnancies with uncomplicated intestinal obstruction or with simple meconium peritonitis, as the rate of complications is

low (16). One of the prognostic factors that can help indicate a successful neonatal surgical outcome is the weight of the newborn (13, 17). An amnioreduction in cases of polyhydramnios can be useful in preventing prematurity. In cases where massive fetal ascites exist, an elevated diaphragm can cause pulmonary hypoplasia, which is associated with postnatal respiratory failure (18) and an elevated risk of developing hydrops. In these cases a paracentesis can lower the morbidity and mortality rates, as well as averting abdominal dystocia at birth. If signs of complicated meconium peritonitis exist (intestinal fluid and large dilatations, a large meconium cyst, massive ascites and fetal deterioration) or there are signs of perforation/ neonatal sepsis, immediate surgery is necessary. It will consist of an intestinal resection of the affected segment and a primary end to end anastomosis (11,19,20).

The birth should take place in a tertiary care hospital, by vaginal delivery and at term if there are no contraindications for this (21).

Case report

We present a pregnant mother of 29 years of age with the following history. Current pregnancy: uncomplicated. HIV, syphilis and hepatitis B serology of the first three months are negative, shows rubella immunity. The combined triple screening for aneuploidy (in the first 12 weeks) was low risk. The morphological ultrasound scan at 20 weeks did not present any pathological findings. Obstetric: gravida three, parity two. First pregnancy; spontaneous vaginal delivery (now a healthy girl of 10 years, father a different partner from a previous relationship). Second pregnancy; resulted in termination in the first 12 weeks. Past medical: herniated disc (C5-C6 level), no reference to surgical interventions. Her blood group is 0, Rh positive. Drug: she does not take any regular medications and has no known allergies. Social: smoker of 8-10 cigarettes per day throughout the pregnancy. Family: type 2 diabetic mother, father and brothers fit and well. There are no known family antecedents with cystic fibrosis. No links of consanguinity with her current partner.

The pregnancy continued with a normal evolutionary course until 32+4 weeks, when dilatation and intestinal fluids were detected on ultrasound. There was a maximum intestinal cross diameter of 19.9mm, interior meconium content, increased wall density (1.8mm) and with signs of ascites without abdominal calcifications. The estimated fetal weight is

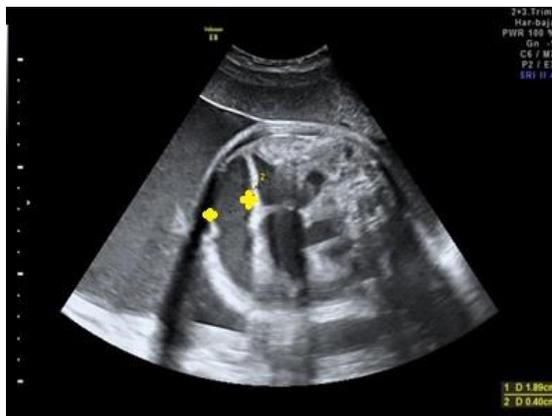


Figure 1. Dilatation of bowel loops with a diameter of 18.9 mm and increased bowel walls thickening of 4.1 mm.



Figure 2. Increased of bowel dilatation of 26.5 mm.

situated on the 13th percentile and the amniotic fluid index at 24.7. There is a clinical suspicion of intestinal obstruction, which can be made as a prenatal diagnosis. At 33+4 weeks, the valuation in the consultation confirms the findings (of intestinal obstruction) and mild ascites can now be seen too. The rest of the morphological ultrasound, including the neurosonography and echocardiography was normal. The estimated fetal weight was on the 23rd percentile and the maximum vertical column length was 8.5cm. Amniocentesis was offered to test for cystic fibrosis, infections and to do karyotyping, but the patient declined the offer of a test. A further check at 34+6 weeks showed persisting dilatation of the bowel loops, maximum vertical column length at 7cm and an estimated fetal weight of 2,500g. An appointment for an assessment with the Paediatric Surgeon was made for a week's time.

At 35+4 weeks the patient was admitted because of contractions and the baby was delivered by a caesarean section. This helped maintain fetal wellbeing and was deemed less risky compared to a vaginal delivery. The baby girl was born with a weight of 2.06kg, had an Apgar score of 9 and the pH of the umbilical artery 7.23. Initial respiration started spontaneously, but assistance with intermittent positive pressure ventilation (IPPV) with an inspired oxygen fraction (FiO₂) of 30% was required. This had to be increased to 40% due to the compression of the thorax from abdominal distension. The neonate was taken into the neonatal intensive care unit.

The neonate had a very distended abdomen with a violet appearance. The following day an exploratory laparotomy was performed: blood and necrotic tissue was seen in the peritoneal cavity, a blockage was found in the mid gut which was adhering to the abdominal wall. An ileal volvulus was found

which consequently devolvulated. The proximal ileum was dilated, it had perforated and necrotic tissue was present. The distal ileum was shortened, it showed bleeding and a mouldy internal content had formed, suggestive of complicated meconium ileus (volvulus and perforation). A 40cm resection of the medial ileum was performed. The distal ileum was washed out with double-distilled water. N-acetylcysteine therapy was used to extract the mouldy material from the intraluminal meconium. A defunctioning loop ileostomy was performed forming a stoma. Echocardiography was performed and no structural heart disease was detected, but a patent ductus arteriosus with left-right shunting and compression of the inferior vena cava was present. PCR testing did not detect the presence of cytomegalovirus (from a urine sample). Extended screening tests for common neonatal pathologies were all negative. A Grade 1 germinal matrix haemorrhage was detected on cranial ultrasound. CF screening was carried out by testing the blood for immunoreactive trypsin (IRT): IRT 1 151 ng/mL; IRT 2 159 ng/mL. These values were both higher than the normal range, suggestive of CF. The genetic study confirmed the diagnosis with CFTR gene mutations (R1066C/N1303K) detected. The results were provided by a specialist Cystic Fibrosis centre. Both of the parents were tested and both turned out to be carriers (mother N1303K and father R1066C).

The neonate needed total parenteral nutrition (TPN) from birth to prevent a significant decline in status, since increasing enteral nutrition (EN) flow to the stoma gradually is very important and initially there is virtually no absorption. Enteral nutrition (EN) was used to supplement maternal milk after the first five days of life. At 34 days of age it was noted she had poor weight gain and a high output from the ileostomy

despite the initial parenteral nutrition (PN), EN and cholestyramine (used in the treatment of short bowel syndrome). Therefore the ileostomy was closed. Six days later, EN was started with amino-acid supplemented formula milk which was well tolerated. At 46 days of age she is changed to formula milk with a high calorific value, PN is suspended but a weight gain cessation occurs again, with steatorrhoea present too. Hyper-calorific feeds, with partially hydrolysed milk and high in pancreatic enzymes are started, leading to a good resolution. Her medication regime now included pancreatic enzyme, fat-soluble vitamins (D, E and K), water soluble vitamins (B and C group), N-acetylcysteine, ursodeoxycholic acid, ranitidine and salbutamol. The alimentary formula was protein based (without dairy) with amino acid supplementation and was extensively hydrolysed. At two months a serious malnutrition occurred (64%), with a weight and height below the first percentile. The calorie intake was 350Kcal per day, less than the daily energy requirements of 420-450Kcal. A reduction in the dose of pancreatic enzymes was considered.

She presented with two episodes of sepsis, both due to a nosocomial infection of *Staphylococcus Epidermidis*. The first occurred between 23 and 41 days of life, which required treatment with IV vancomycin and the second episode occurred later at five months of age.

At 50 days the newborn was discharged with the following management plan: to receive high calorie, partially hydrolysed formula milk, pancreatin (lipases), cholecalciferol, fat-soluble vitamins (A, D, E and K), water soluble vitamins (vitamin B and C), ranitidine and ferrous sulphate. A continuation of her vaccination schedule was advised, which had already been initiated in hospital, which included a pneumococcal vaccination and from six months onwards the flu vaccine. She would be supported by the care of a specialist Cystic Fibrosis Unit. She was awaiting the results of a cerebral ultrasound scan and further input from Paediatric Gastroenterology, Paediatric Surgery and a Maturation Unit.

At nine months the baby was admitted because of an acute respiratory infection and was discharged 2 days later after its resolution. Her management plan was updated to include; protein and amino acid supplemented, non dairy, extensively hydrolysed nutrition, pancreatin, fat-soluble vitamins (A,D, E and K), water soluble vitamins (B and C), N-acetylcysteine, ursodeoxycholic acid, ranitidine, cefuroxime axetil, probiotics and aerosol therapy that included bronchodilators and corticosteroids, as well as respiratory physiotherapy.

At the age of one year and nine months she was admitted for respiratory exacerbation of her cystic fibrosis. She was methicillin sensitive staphylococcus aureus positive and was treated with IV cloxacillin.

Discussion

Distal intestinal obstructive syndrome (DIOS) is one of the most frequent surgical pathologies in neonate. Prenatal diagnosis, though difficult to make and often late, can reduce morbidity and mortality. In this case a prenatal ultrasound scan, at 33 weeks, identified an intestinal obstruction. There were dilated bowel loops measuring 19mm, accompanied by an AFI above the normal limits (with a value of 23), a normal morphological ultrasound and a normal echocardiogram. Testing for congenital infections, cystic fibrosis from amniocentesis and karyotyping were not carried out, because the mother declined to have them.

Intestinal obstruction occurs with a classic triad of symptoms: vomiting, abdominal distension and the absence of meconium excretion. Abdominal distension is more apparent the lower the level of obstruction; large peristaltic waves can be visible on abdominal examination and it can be a cause of respiratory failure.

The two principal aetiologies to be considered in diagnosis, with regard to intestinal obstruction, are intestinal atresia and meconium ileus. At the same time, meconium ileus should be considered as a feature of cystic fibrosis. Intestinal atresia is the most common cause of intestinal obstruction in neonates with an incidence of 1/6,000 births. Ischemic injury can be caused by secondary volvulus, intussusception, strangulated hernia, meconium ileus, omphalocele etc. Given that intestinal content is sterile in the fetus, the aetiologies causing ischemic injury listed above, following perforation or not, will continue until the reabsorption of the ischemic segment (intestinal atresia).

Meconium peritonitis is a factor of a bad prognosis and can lead to an intestinal perforation of the small intestine, peritonitis and abdominal sepsis.

The prognosis of intestinal atresia depends on the underlying cause, the length of the remnant intestine, the level of the obstruction, the presence of meconium peritonitis, associated malformations and especially, the birth weight and prematurity.

In this case meconium ileus was identified through an exploratory laparotomy. The meconium ileus had perforated and was complicated by a

volvulus. A resection of 40cm of the mid ileum was performed, as well as a wash out of the distal ileum in order to eliminate the impacted intraluminal meconium. A defunctioning loop ileostomy was carried out due to the discordance in joining the proximal and distal ends of the obstruction. The volvulus involved the rotation of the small intestine and the proximal part of the colon around the upper mesenteric artery causing intestinal ischemia (22). The problematic part of the treatment was the discordance in the size of the open intestinal ends and the loss of intestinal length. The solutions to these problems can be: resection of the dilated part of bowel, with a risk of developing short bowel syndrome; grafting of the dilated segment to diminish its size (difficult surgery, with high blood loss and risk of dehiscence wounds), colostomy (in the dilated part) and stimulation (in the narrowed part). When the two ends become equal, an end to end anastomosis can be performed. A latero-lateral anastomosis should never be carried out in this instance.

Meconium ileus can cause an intestinal obstruction due to the intraluminal presence of an abnormally thick meconium. It appears in 7% of cases of newborns affected by cystic fibrosis (23), as demonstrated in this case. This case presents an example of a complicated meconium ileus, with a volvulus leading to intestinal necrosis and perforation, as well as peritonitis. Other possible complications of meconium ileus include a pseudocyst (necrotic intestine and meconium liquid), or singular or multiple intestinal atresia.

Surgical treatment is reserved for cases that develop complications, as in the case presented and when medical treatments have not been successful. It

consists of an ileostomy to divert intestinal content and lavage with distilled water in order to unblock the distal intestine. In this case the washouts were carried out with double-distilled water and acetylcysteine.

Genetic counselling should be offered to couples with heterozygous mutations of the cystic fibrosis gene (identified by having family antecedents with the illness, after the detection at birth of the heterozygous mutation of the newborn or after the birth of the first baby with cystic fibrosis). Treatment for cystic fibrosis continues to be for symptomatic relief, through bronchial drainage of excessive mucus, antibiotics for respiratory infections, pancreatic analysis and through the administration of vitamins and calorific supplements for digestive and nutritional problems that occur. Treatment should involve the care of a multidisciplinary team with specialist input. These treatments, with a good cost-benefit relationship, significantly improve the prognosis of patients: in the 1960s, the majority of patients died before the age of five, while nowadays the average age of those with cystic fibrosis exceeds 35 years old and the average life expectancy is 40. The main prognostic factor in CF is the severity of lung disease, which in some cases requires lung transplantation.

Ethics statement

The study has been approved by a research ethics committee and there are no conflicts of interest to declare.

References

1. Corteville JE, Gray DL, Langer JC. Bowel abnormalities in the fetus. Correlation of prenatal ultrasonographic findings with outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 724-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Heydanus R, Spaargaren MC, Wladimiroff JW. Prenatal ultrasonic diagnosis of obstructive bowel disease: A retrospective analysis. *Prenat Diagn* 1994; 14: 1035-41. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital gastro-intestinal atresias. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 611-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Haeusler M, Berghold A, Stoll C, Barisic I, Clementi M, EUROSCAN Study Group. Prenatal ultrasonographic detection of gastrointestinal obstruction: Results from 18 European congenital anomaly registries. *Prenat Diagn* 2002; 22: 616-23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Corteville JE, Gray DL, Langer JC. Bowel abnormalities in the fetus. Correlation of prenatal ultrasonographic findings with outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:724-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Heydanus R, Spaargaren MC, Wladimiroff JW. Prenatal ultrasonic diagnosis of obstructive bowel disease: A retrospective analysis. *Prenat Diagn* 1994; 14: 1035-41. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Ionescu S, Andrei B, Oancea M, Licsandru E, Ivanov M, Marcu V, Popa-Stanila R, Mocanu M. Postnatal Treatment in Antenatally Diagnosed Meconium Peritonitis. *Chirurgia (Bucur)* 2015; 110: 538-44. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, Cuppens H, des Georges M, Ferec C, Macek M, Pignatti PF, Scheffer H, Schwartz M, Witt M, Schwarz M, Girodon E. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders—updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17: 51–65.[[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

9. Casaccia G, Trucchi A, Nahom A, Aite L, Lucidi V, Giorlandino C, Bagolan P. The impact of cystic fibrosis on neonatal intestinal obstruction: the need for prenatal/neonatal screening. *Pediatr Surg Int* 2003;19: 75-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Chan KL, Tang MH, Tse HY, Tang RY, Tam PK. Meconium peritonitis: prenatal diagnosis, postnatal management and outcome. *Prenat Diagn* 2005; 25: 676-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Nam SH, Kim SC, Kim DY, Kim AR, Kim KS, Pi SY, Won HS, Kim IK. Experience with meconium peritonitis. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 1822-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Saguintaah M, Couture A, Veyrac C, Baud C, Quere MP. MRI of the fetal gastrointestinal tract. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 395-404. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Shyu MK, Shih JC, Lee CN, Hwa HL, Chow SN, Hsieh FJ. Correlation of prenatal ultrasound and postnatal outcome in meconium peritonitis. *Fetal Diagn Ther* 2003;18: 255-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Hajivassiliou CA. Intestinal obstruction in neonatal/pediatric surgery. *Semin Pediatr Surg* 2003; 12: 1-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Sweeney B, Surana R, Puri P. Jejunoileal atresia and associated malformations: correlation with the timing of in utero insult. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 774-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Soobramoney M, Pather S, Govender S. Neonatal Ascites: An interesting Cause. *The Paediatric Quarterly* 2011;3
17. Sergent F, Marret S, Verspyck E, Liard A, Labadie G, Marpeau L. Management of meconium peritonitis: A remarkable case of idiopathic meconium peritonitis diagnosed antenatally. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32: 575-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Kamata S, Nose K, Ishikawa S, Usui N, Sawai T, Kitayama Y, Okuyama H, Imura K, Okada A. Meconium peritonitis in utero. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 377-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Tsai MH, Chu SM, Lien R, Huang HR, Luo CC. Clinical manifestations in Infants with Symptomatic Meconium Peritonitis. *Pediatric Neonatol* 2009; 50: 59-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Miyake H, Urushihara N, Fukumoto K, Sugiyama A, Fukuzawa H, Watanabe K, Mitsunaga M, Kusafuka J, Hasegawa S. Primary anastomosis for meconium peritonitis first choice of treatment. *J Pediatr Surg.* 2011; 46: 2327-31. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Boix-Ochoa J, Lloret J. Meconium peritonitis. In: Puri P (ed). *Newborn Surgery: London, Arnold publishers, 2nd Edition.* 2003; 47: 1-7. [\[Google Scholar\]](#)
22. Varetti C, Meucci D, Severi F, Di Maggio G, Bocchi C, Petraglia F, Messina M. Intrauterine volvulus with malrotation: Prenatal diagnosis. *Minerva Pediatr* 2013; 65: 219-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Casaccia G, Trucchi A, Nahom A, Aite L, Lucidi V, Giorlandino C, Bagolan P. The impact of CF on neonatal intestinal obstruction: the need for prenatal/neonatal screening. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 75-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

How to cite this paper:

Cea García J, Corrales Gutiérrez I, García Monte B, Rodríguez Jiménez I. Prenatal diagnosis of fetal bowel obstruction with complicated mi associated with cystic fibrosis. *Avan Biomed* 2017; 6: 63-9.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

Adenocarcinoma gástrico metastásico en el embarazo. Reporte de caso

(Metastatic gastric adenocarcinoma in pregnancy. Case report)

José Prieto-Montaño¹, Eduardo Reyna-Villasmil²✉, Martha Rondon-Tapia²

¹ Servicio de Cirugía General, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Zulia-Venezuela. ² Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Zulia-Venezuela.

Recibido: 11 de Septiembre de 2016.

Aceptado: 07 de Enero de 2017.

Publicado online: 27 de Febrero de 2017.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(16)06010-C

Resumen (español)

El cáncer gástrico asociado con el embarazo es infrecuente y generalmente se diagnostica en estadios avanzados. Las embarazadas con cáncer gástrico presentan síntomas similares atribuibles al embarazo y toda paciente debe ser cuidadosamente estudiada ante la presencia de signos-síntomas de advertencia de esta condición ominosa. El pronóstico es desalentador y la muerte ocurre en los meses siguientes al diagnóstico, es por esto que se debe articular un plan terapéutico de acuerdo a las semanas de embarazo. Se presenta un caso de pacientes de 27 años con 32 semanas de gestación que fue ingresada con dolor de cuello, epigastralgia y anorexia. Los hallazgos de la ecografía abdominal, tomografía computada y gastroscopia revelaron una lesión nodular de la pared gástrica sospechosa de malignidad que comprometía a los órganos vecinos y se confirmó histopatológicamente reportando un adenocarcinoma gástrico metastásico en anillo de sello. Se realizó cesárea debido a compromiso del bienestar fetal. Durante la cirugía, se observó enfermedad diseminada (estadio IIIC) y se diagnosticó cáncer gástrico metastásico. La paciente fallece 5 días después.

Palabras clave (español)

Cáncer gástrico metastásico; Cáncer gástrico difuso; Embarazo; Adenocarcinoma.

Abstract (english)

Gastric cancers associated with pregnancy are infrequent and generally diagnosed at advanced stages. Pregnant women with gastric cancer present similar symptoms to those of pregnancy and those patients should be carefully evaluated as they may be warning signs-symptoms of this ominous condition. The outcome is poor and decease occurs within following months to diagnosis, this is why a therapeutic plan should be articulated according to weeks of gestation. We report a case of a 27-years-old woman with a 32-weeks pregnancy was admitted with neck pain, epigastric pain and anorexia. Findings from abdominal ultrasound, computed tomography scan and gastroscopy revealed a nodular lesion in gastric wall

suspicious of malignancy that compromises other abdominal organs and was histologically confirmed confirming signet-ring metastatic gastric adenocarcinoma. A cesarean section was performed due compromised fetal wellbeing. During surgery, widespread disease was found and finally metastatic gastric cancer was diagnosed (IIIC stage). The patient died 5 days after the cesarean section.

Keywords (english)

Metastatic gastric cancer; Diffuse gastric cancer; Pregnancy; Adenocarcinoma.

Introducción

La incidencia de cáncer durante el embarazo es 0,1% y la de cáncer gástrico es 0,026 a 0,1% de todos los embarazos (1). Generalmente se diagnostican en etapas avanzadas. El retraso del diagnóstico se atribuye a su rarísima incidencia y a síntomas gastrointestinales no específicos similares a los del embarazo (2). Además de etiología ambiental y genética, se deben considerar factores asociados al embarazo en su patogénesis (3). Se presenta el caso de un adenocarcinoma gástrico metastásico en el embarazo.

Caso clínico

Se trata de paciente de 27 años de edad, IV gestas, III paras, con embarazo de 32 semanas, no controlado, quien refiere desde hace dos meses dolor de cuello de fuerte intensidad acompañado de disminución de la movilidad, el cual fue tratado con inmovilización - analgésicos y se hospitalizó para valoración por neurología. La paciente negaba antecedentes personales o quirúrgicos de importancia. Negaba antecedentes de neoplasias malignas entre sus familiares de primer orden. Refería solo el uso de multivitamínicos y minerales en forma irregular durante el embarazo. El examen físico de ingreso estaba dentro de límites normales.

Los resultados de laboratorio fueron: hemoglobina 6,1 g/dL (valor normal 10 – 14 g/dL), hematocrito 21,1% (valor normal 36 – 46%), plaquetas 57.000 cel/L (valor normal 150.000 – 400.000 cel/L) y leucocitos 13.300 cel/L (valor normal 5.000 – 10.000 cel/L). El resto de las pruebas (perfil coagulación, glicemia, funcionalismo hepático y renal) estaban dentro de límites normales.

Durante el segundo día de hospitalización la paciente refiere mialgias, epigastralgias, lumbalgia y anorexia, solicitándose ultrasonido abdominal que demuestra engrosamiento de la pared gástrica con tumor de 5 x 4 centímetros y presencia de ascitis. Los

valores de antígeno carcinoembriónico (188 ng/mL, valor normal 0 – 3 ng/mL) y CA19-9 (1.791 U/mL; valor normal 0 – 37 U/mL) estaban elevados. La ecografía fetal y las pruebas de bienestar fetal estaban normales. El peso fetal estimado era de 1700 gramos. Se realizó gastroscopia que reveló linitis plástica y úlcera con bordes rugosos e hipertróficos en antro-cardias. La tomografía abdominal confirmó la tumoración gástrica que infiltra la muscular propia y la sub-serosa con compromiso de por lo menos 15 ganglios linfáticos de los tres niveles, sin metástasis observables (estadificación IIIC) y con ascitis importante (figura 1).

La biopsia gástrica confirmó el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico metastásico de tipo difuso con células en anillo de sello con un porcentaje superior al 90% (figura 2) y la inmunohistoquímica reveló reacción positiva para CK AE1 / AE3, citoqueratina 19, citoqueratina 7, CAM 5.2 y positividad focal para CDX2 y negatividad para TTF- 1, citoqueratina 20, receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, receptor de estrógenos y receptor de progestágenos. No se pudo



Figura 1. Tomografía axial computada abdominal sin contraste. La flecha indica la tumoración gástrica acompañada de engrosamiento del resto de la pared gástrica y ascitis importante.

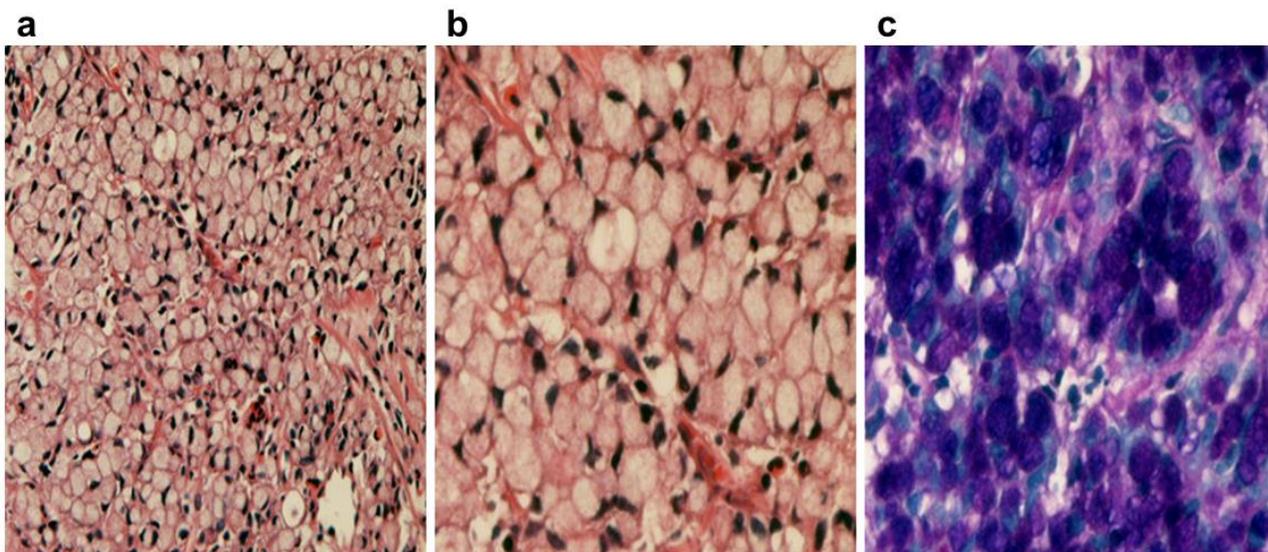


Figura 2. Histopatología e inmunohistoquímica del adenocarcinoma gástrico metastásico de tipo difuso con células en anillo de sello. 2a. Células epiteliales en “anillo de sello” y núcleo excéntrico (hematoxilina-eosina 100x). **2b.** Núcleos excéntricos comprimidos por la mucina intracitoplasmática (hematoxilina-eosina 400x). **2c.** Doble coloración combinada d-PAS / AB (200x).

realizar las pruebas para determinación de mutaciones del gen CDH1 y expresión de caderina E.

Se consultó el caso con el servicio de oncología y se decidió posponer la cirugía radical hasta después de lograr la maduración pulmonar fetal con esteroides.

Al sexto día de hospitalización, durante la evaluación rutinaria del bienestar fetal, se observa alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal (desaceleraciones variables) decidiéndose realizar cesárea de emergencia por sufrimiento fetal agudo en conjunto con los servicios de Cirugía y Oncología, obteniéndose un recién nacido femenino vivo de 1850 gramos en regulares condiciones (Apgar al minuto 4 puntos y Apgar a los 5 minutos 6 puntos). Se continúa con la exploración del abdomen y pelvis encontrándose ascitis y múltiple nódulos en epiplón, peritoneo y apéndice tomándose muestras de líquido peritoneal y múltiples biopsias para evaluación histológica.

Posterior a la cirugía las condiciones clínicas se agravan y es trasladada a la unidad de cuidados intensivos para su manejo, donde fallece al quinto día del post-operatorio.

Las biopsias de epiplón y peritoneo revelaron infiltración masiva por adenocarcinoma con patrón de anillo de sello e invasión linfovascular. La placenta y el cordón umbilical estaban libres de metastasis.

Discusión

Las tasas de cáncer gástrico en las personas de más de 50 años aumentan bruscamente. Los grupos de edades más afectados son la séptima y octava décadas de la vida, promedio 65 años, pero si se considera solo a aquellos pacientes evaluados en etapa precoz (cáncer incipiente), la media desciende a 40-45. La edad menor de 40 años se asocia a tumores con peores características clínicas y patológicas, como los poco diferenciados o con histología de células en anillo de sello. Además, en muchos casos se requiere más de seis meses desde los primeros síntomas (1,2). Las características del cáncer gástrico en el embarazo y el retraso diagnóstico empeoran el pronóstico. Los síntomas relacionados al embarazo (náuseas y dolor epigástrico) pueden también ser manifestaciones del cáncer gástrico. Para el momento del diagnóstico, las lesiones a menudo están en etapas tan avanzadas donde cualquier opción de tratamiento es imposible (2).

La patogénesis sigue siendo desconocida. Existen datos contradictorios relativos a la infección por *Helicobacter pylori* en estos casos (3). Se ha propuesto que los cambios hormonales del embarazo pueden ser un factor etiológico. La progesterona relaja el estómago produciendo aumento de ácidos estomacales y reflujo gastroesofágico. Los estrógenos suprimen el crecimiento de algunos tipos de cáncer

gastrointestinales, pero promueven el crecimiento del tipo difuso (4). La gonadotropina coriónica humana está presente en cerca de 60% de los carcinomas gástricos malignos y se asocia con pérdida de diferenciación. La histaminasa placentaria altera la función de la histamina por lo modifica los síntomas del deterioro del cáncer (5,6). Por todo esto, el cáncer gástrico progresa más rápido en el embarazo. Las embarazadas que presentan dolor abdominal superior, náuseas y/o vómitos que persisten más allá del primer trimestre deben ser valoradas en forma más cuidadosa.

El diagnóstico definitivo del cáncer gástrico se confirma por biopsias endoscópicas. Este es seguro en el embarazo y recomendado para casos complicados con dispepsia severa, atípica y refractaria, náuseas y vómitos luego de las 16 semanas de embarazo que no responden a tratamiento convencional (7). La presencia de sangre oculta en heces y concentraciones séricas elevadas de antígeno carcinoembriónico sérico son marcadores importantes para realizar la evaluación endoscópica (2).

Este caso se podría ser diagnosticado como un cáncer gástrico difuso hereditario. Esta es una enfermedad autosómica dominante poco frecuente que se asocia a mutaciones del gen CDH1, localizado en el brazo largo del cromosoma 16 (16q22.1), en 20% - 40% de los casos que padecen el síndrome. Desde el punto de vista histológico son siempre difusos y muestran alteraciones en la expresión de caderina E. Esta proteína es miembro de la familia de caderinas que contribuyen a la adhesión de las superficies celulares. La caderina E transmite señales químicas inter-celulares que controlan el desplazamiento celular y regula la expresión de algunos genes. Además, se considera una proteína supresora de tumores evitando que las células crezcan y se dividan de forma incontrolada (8). La ausencia o deficiencia de caderina E funcional deteriora la adhesión celular, aumentando la probabilidad de que las células cancerosas invadan la pared del estómago y de que pequeños grupos de células cancerosas provoquen metástasis invadiendo los tejidos cercanos (9).

Las mujeres con estas mutaciones también tienen una probabilidad del 40% -50% de desarrollar cáncer de mama lobular. Estos valores de riesgo de cáncer son similares al de mujeres portadoras de mutaciones de genes BRCA1 y 2 (10). Cuando ambas copias del gen mutan en una célula en particular, la célula no puede codificar ninguna caderina E funcional. La pérdida de esta proteína inhibe su función como un supresor de tumores, lo que contribuye al crecimiento

y la división incontrolable de las células. Se postula que la base molecular de las diferencias morfológicas y el comportamiento del cáncer gástrico tipo difuso se puede atribuir, por lo menos en parte, a la expresión de la caderina E (9). En este caso no se pudieron realizar las pruebas para determinación de mutaciones del gen CDH1 y expresión de caderina E por no estar disponibles para el momento.

El tratamiento del cáncer gástrico en el embarazo es complicado, porque existen aspectos controversiales: 1) administración de quimioterapia (paclitaxel, docetaxel, tegafur / gimeracil / oteracil, fluorouracil) tan pronto como sea posible para aumentar la supervivencia materna y 2) necesidad de continuar con el embarazo el mayor tiempo posible para garantizar el desarrollo fetal. El tratamiento depende del deseo y decisión materna, del estadio del cáncer gástrico y la etapa de desarrollo fetal. Cuando se diagnostica antes de las 22 semanas del embarazo, la madre debería ser tratada sin importar el bienestar fetal. Entre las semanas 25 - 29, se recomienda cirugía inmediata, a pesar de los riesgos fetales. Después de 30 semanas, la cirugía radical debería realizarse después la interrupción iatrogénica del embarazo antes del término (11). Aunque se ha informado del uso de agentes quimioterapéuticos durante el segundo y tercer trimestre, la decisión del uso debe ser individualizada por los posibles efectos nocivos fetales (12). La tasa de supervivencia está relacionada al momento del diagnóstico. La literatura muestra que 80% de las pacientes diagnosticados muere durante el primer año y la tasa de supervivencia a los 3 años es sólo de 8% (4).

La incidencia de cáncer gástrico en las embarazadas es muy baja. Sin embargo, cuando aparece suele presentarse como formas agresivas y estadios muy avanzados. Clínicamente se manifiesta con síntomas inespecíficos abdominales, frecuentes en las embarazadas sanas. El manejo dependerá de la edad gestacional y debe ser individualizado y consensuado por un equipo multidisciplinario. Generalmente el pronóstico materno es malo, con supervivencia inferior al 15% en el primer año. El pronóstico fetal depende de la edad gestacional a la que produzca el nacimiento y por lo general es bueno.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Lee HJ, Lee IK, Kim JW, Lee KU, Choe KJ, Yang HK. Clinical characteristics of gastric cancer associated with pregnancy. *Dig Surg.* 2009;26: 31-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Kamal Y, Sheehan S, Geary M. Gastric carcinoma: an unusual cause of vomiting in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2004; 820 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Yücesoy G, Büyükgebiz O, Yildiz K, Cakiroğlu Y, Ozkan S, Bodur H. Gastric carcinoma diagnosed at the third trimester: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2006; 274: 47-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ.* 2004: 327-49. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem.* 2004; 37: 549-61 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Birkenfeld S, Noiman G, Krispin M, Schwartz S, Zakut H. The incidence and significance of serum hCG and CEA in patients with gastrointestinal malignant tumors. *Eur J Surg Oncol.* 1989; 15: 103-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Chen Y, Li Y, Wang H, Lu J, Jin M, Zhang Z. Maternal gastric carcinoma with metastasis to the placenta: A case report. *Oncol Lett.* 2014; 8: 2509-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Braga V. Spatial integration of E-cadherin adhesion, signalling and the epithelial cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol.* 2016; 42: 138-145. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Zhang J, Chen XY, Huang KJ, Wu WD, Jiang T, Cao J, Zhou LS, Qiu ZJ, Huang C. Expression of FoxM1 and the EMT-associated protein E-cadherin in gastric cancer and its clinical significance. *Oncol Lett.* 2016;12: 2445-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Teo WW, Merino VF, Cho S, Korangath P, Liang X, Wu RC, Neumann NM, Ewald AJ, Sukumar S. HOXA5 determines cell fate transition and impedes tumor initiation and progression in breast cancer through regulation of E-cadherin and CD24. *Oncogene.* 2016; 35: 5539-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Nishie H, Mizushima T, Suzuki Y, Fukusada S, Inoue T, Kachi K, Ozeki T, Anbe K, Iwasaki H, Okumura F, Sano H. Chemotherapy treatment of a pregnant woman with progressive gastric cancer. *Intern Med.* 2015; 54: 1207-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Dekrem J, Van Calsteren K, Amant F. Effects of fetal exposure to maternal chemotherapy. *Paediatr Drugs.* 2013;15: 329-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Prieto-Montaña J, Reyna-Villasmil E, Rondon-Tapia M. Adenocarcinoma gástrico metastásico en el embarazo. Reporte de caso. *Avan Biomed* 2017; 6: 70-4.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



Diagnóstico prenatal de aneurisma de la vena de Galeno

(Prenatal diagnosis of Galen vein aneurysm)

Marta Rondón Tapia¹, Eduardo Reyna-Villasmil¹✉

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Zulia-Venezuela.

Recibido: 12 de Diciembre de 2016.

Aceptado: 02 de Marzo de 2017.

Publicado online: 06 de Abril de 2017.

[CASO CLÍNICO]

PII: S2477-9369(16)06012-C

Resumen (español)

El aneurisma de la vena de Galeno es una anomalía congénita poco frecuente, originada por un defecto en la fusión de las venas cerebrales. Las manifestaciones clínicas son variables dependiendo de la edad de la presentación. El pronóstico depende del momento en que ocurren las manifestaciones y del tamaño del aneurisma. El diagnóstico prenatal con ultrasonido es importante para el diagnóstico, definición del tratamiento y el apoyo obstétrico y perinatal óptimo. Se presenta un caso de aneurisma de la vena de Galeno diagnosticado en la etapa prenatal que fue remitido a la consulta de Alto riesgo a las 36 semanas de gestación. La ecografía fetal demostró una lesión quística de 22 x 20 milímetros a nivel frontoparietal en la línea interhemisférica compatible con aneurisma de la vena de Galeno. Se obtuvo un recién nacido masculino de 3200 gramos. El ultrasonido transfontanelar confirmó la malformación aneurismática de la vena de Galeno. El ecocardiograma reveló dilatación de las cavidades derechas sin ningún otro hallazgo. El aneurisma de la vena de Galeno puede causar morbilidad severa y mortalidad en los neonatos. El desarrollo de técnicas para el diagnóstico prenatal ha permitido modificar el pronóstico.

Palabras clave (español)

Aneurisma de la vena de Galeno; Malformación aneurismática; Prenatal; Ultrasonido.

Abstract (english)

Vein of Galen aneurysm is a rare congenital anomaly, originated from a defect in fusion of cerebral veins. Clinical manifestations are very variables depending on age of presentation. Prognosis depends on moment when manifestations occurs and aneurysm size. Prenatal ultrasound diagnosis is important for diagnosis, defining treatment, and optimal obstetric and perinatal support. We report a case of aneurysm of vein of Galen prenatally diagnosed who was referred to high-risk consult at 36 weeks of gestation. Fetal prenatal ultrasound demonstrated a 22 x 20 milimeters cystic lesion at the frontoparietal level of the interhemispheric midline compatible with aneurysm of the vein of Galen. A 3,200 grams male baby was delivered. Transfontanelar ultrasound confirmed vein of Galen aneurysmal malformation. Echocardiogram screening revealed right cavities dilatation without any other findings. Vein of Galen aneurysm can cause severe morbidity and mortality in neonates. The development of techniques for prenatal diagnosis has allowed to modify the prognosis.

Keywords (english)*Vein of Galen aneurysm; aneurysmal malformation; Prenatal; Ultrasound.***Introducción**

El aneurisma de la vena de Galeno (AVG) es una malformación congénita, cuya frecuencia representa menos del 1 % de las malformaciones vasculares cerebrales, pero en la población pediátrica representan cerca del 30 % de todas malformaciones vasculares (1). Esta lesión quística localizada en la línea media del encéfalo se origina del defecto en la fusión de las venas cerebrales internas que drenan hacia la vena media del prosencéfalo, un vaso embrionario generalmente ausente en vida adulta, produciendo ampliación progresiva y formación de la lesión aneurismática típica. Se ha postulado que la malformación es secundaria a alteraciones vasculares cerebrales entre las 6 y 11 semanas de gestación (2, 3).

Debido a la baja frecuencia de esta anomalía vascular, su alta mortalidad y que aún se detectan un importante número de casos luego del nacimiento, es importante el diagnóstico prenatal precoz por ecografía. La detección puede hacerse desde el segundo trimestre y generalmente está asociado a hidrocefalia, oligohidramnios, hidrops y alteraciones cardíacas fetales (1). Se presenta un caso de diagnóstico prenatal de aneurisma de la vena de Galeno.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 20 años, primigesta, enviada a la consulta de alto riesgo de la institución con embarazo de 36 semanas por presentar durante la ecografía de control lesión quística en la línea media cerebral fetal luego de presentar ecografía morfológica normal hasta las 30 semanas. La paciente negaba enfermedades graves previas al embarazo, enfermedades infecciosas durante el embarazo, consumo de alcohol, tabaco o drogas. En el examen físico de ingreso no se observaron anomalías. Tenía pruebas prenatales del segundo trimestre con exámenes de hematología, perfil hepático, renal y de coagulación normales. Los resultados del HIV, VDRL y Coombs indirecto fueron negativos. El factor sanguíneo era O Rh +. Se solicitaron las pruebas de hepatitis, rubeola y toxoplasmosis con resultados negativos. Las pruebas de pesquisa para diabetes gestacional fueron negativas. No se pudo realizar la

amniocentesis para el estudio del cariotipo debido a que la paciente se negó a realizarse el procedimiento.

En la evaluación ecográfica se visualizó formación quística, anecoica, de contorno alargado, en forma de raqueta y supratentorial de 22 x 20 milímetros posterior al tercer ventrículo que ocupaba el tercio medio de la línea media interhemisférica cerebral fetal y se extendía hasta la región occipital, acompañada de expansión del sistema ventricular cerebral fetal (figura 1a). En la evaluación Doppler color se visualizó dilatación aneurismática de la vena de Galeno con flujo turbulento en su interior, tortuoso, con prolongación posterior al seno recto y onda de velocidad mixta arterial y venosa (figura 1b). No se observaron alteraciones en el tálamo y el cerebelo. Además, se evidenció cardiomegalia simétrica sin insuficiencia de las válvulas aurículo-ventriculares, ni signos de insuficiencia cardíaca u otras alteraciones estructurales cardíacas. Tampoco se demostró la presencia de ascitis o derrame pleural. El ductus venoso presentaba onda de velocidad de flujo positiva. La medición del índice de líquido amniótico fue de 4 centímetros (disminuida). El resto de la anatomía y biometría fetal estaban normales. El estudio Doppler de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal no mostraron alteraciones. En vista de los hallazgos se decide interrupción del embarazo.

Se obtuvo recién nacido vivo masculino de 3200 gramos, Apgar al minuto de 6 puntos y a los 5 minutos de 8 puntos con ruidos cardíacos rítmicos, de buen tono e intensidad con soplo sistólico II/VI, con epicentro en el borde esternal izquierdo bajo e irradiación al apex y frecuencia cardíaca de 142 latidos por minuto. Las pruebas de hematología, perfil hepático, renal y de coagulación fueron normales. Al tercer día luego del nacimiento, la ecografía transfontanelar confirmó la presencia de lesión quística compatible con AVG de 21 x 20 x 20 milímetros, vasos cerebrales prominentes con flujo aumentado, ventrículos laterales y tercer ventrículo ligeramente aumentados de tamaño, sin alteración del parénquima cerebral. Con el Doppler color se apreció flujo sanguíneo pulsátil y turbulento en el interior. El ecocardiograma mostró dilatación discreta de las cavidades cardíacas con contractilidad conservada, insuficiencia mitral leve y foramen ovale permeable. Se decidió dar de alta al séptimo día y mantener conducta expectante debido al neurodesarrollo normal y sin

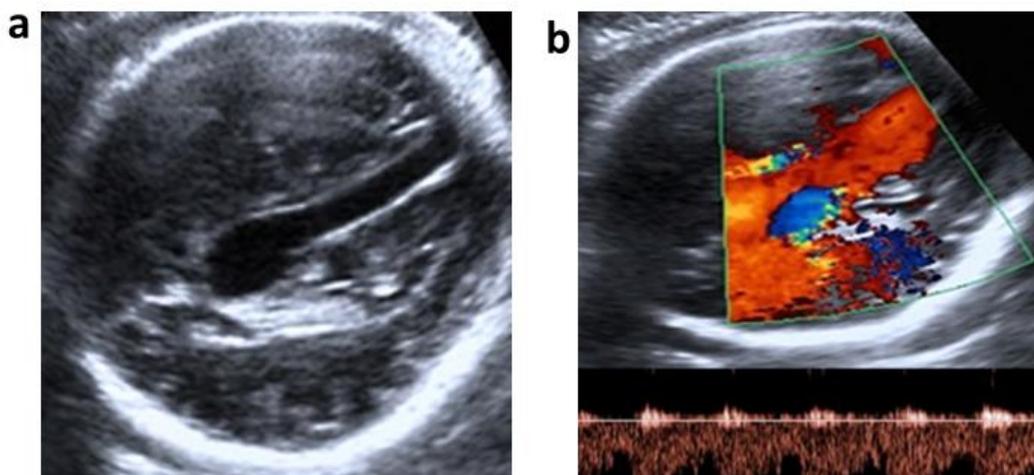


Figura 1. Aneurisma de la vena de Galeno. **1a.** Lesión quística y anecoica en la línea cerebral central fetal en forma de raqueta. **1b.** Doppler color de la lesión quística con flujo turbulento.

signos de insuficiencia cardíaca congestiva. En la actualidad se encuentra en tratamiento ambulatorio por neurocirugía en espera de resolución del cuadro.

Discusión

La vena de Galeno es una estructura vascular corta en la línea media cerebral formada por la confluencia de las dos venas cerebrales internas y las venas basales de Rosenthal, las cuales forman un arco alrededor del esplenio del cuerpo caloso. Representa el remanente de la vena prosencefálica media, un vaso central que drena los plexos coroideos, hasta terminar en el seno recto como un puente entre el sistema venoso parenquimatoso profundo y los senos venosos dúrales (4).

Se han descrito comunicaciones directas entre la vena de Galeno y las arterias que producen el AVG. Cuando la comunicación es subaracnoidea, existen aferencias de arterias coroideas o talámicas en la parte anterior (tipo coroideo). Cuando es en la pared venosa, estas aferencias son coroideas posteriores o coliculares, en la mayoría de las ocasiones unilaterales en la región lateral (tipo mural). En los casos con comunicación coroide se presenta insuficiencia cardíaca neonatal, mientras que la comunicación mural presenta mejor tolerancia al desarrollo del cuadro (1).

El tamaño del AVG determina su presentación clínica. Cuando es grande, 50 - 80 % del gasto cardíaco puede desviarse a través de este, produciendo manifestaciones cardíacas o neurológicas. Las manifestaciones cardíacas son causadas por cortocircuitos arteriovenosos cerebrales que

ocasionan aumento del flujo sanguíneo pulmonar, dilatación de las cavidades cardíacas, llevando a hipertensión pulmonar en el período neonatal. Las manifestaciones neurológicas, que se presentan en 15 % de los casos, son secundarias a congestión venosa y flujo anormal de líquido cefalorraquídeo, causando leucomalacia periventricular e infartos hemorrágicos cerebrales. Los mecanismos por los cuales se produce este daño son: fenómeno isquémico secundario a secuestro sanguíneo desde el AVG, isquemia cerebral por alteración de la perfusión relacionada al fallo cardíaco, infarto hemorrágico debido a trombosis y atrofia por compresión de estructuras adyacentes (3).

El diagnóstico de la patología se basa en imágenes como ecografía, angiografía, tomografía computarizada y resonancia magnética. En el periodo prenatal, la ecografía es el método más utilizado para el diagnóstico y el hallazgo típico es la imagen de una lesión quística, anecoica, en la línea media del cerebro, por encima y por detrás del tálamo o en el plano de la glándula pineal. Dado que la ecografía estándar solo detecta malformaciones quísticas y otras manifestaciones periféricas, el Doppler color puede diagnosticar estas lesiones quísticas como lesiones vasculares. De igual forma, permite evaluar las comunicaciones alrededor de la lesión quística central. La visualización de cardiomegalia o signos de insuficiencia cardíaca pueden ayudar a corroborar el diagnóstico (5). El Doppler tridimensional de potencia puede mostrar la naturaleza y estructura anatómica de la lesión desde diferentes perspectivas. La resonancia magnética aporta información sobre las características de la lesión (6).

En el neonato, la ecografía transfontanelar puede ser de utilidad para localizar o identificar la

lesión, por otro lado el uso del Doppler color puede ayudar a comprender el comportamiento hemodinámico de la lesión. Sin embargo, ambas aportan información limitada sobre las particularidades del AVG (5). El uso de resonancia magnética define el tamaño y morfología de la lesión y la apariencia del cerebro circundante. También tiene valor pronóstico ya que permite decidir el tipo de abordaje terapéutico para cada caso. La angioresonancia es útil debido a que no sólo confirma la angioarquitectura de la lesión, sino que también facilita la planificación terapéutica de los abordajes intravasculares y orienta hacia el estudio angiográfico de los vasos más importantes. La angiografía es el método de diagnóstico ideal, ya que define los vasos que participan en la malformación, permite establecer características, localización y morfología precisa de los puntos de las comunicaciones arteriovenosas y morfología del drenaje venoso. También permite evaluar el drenaje venoso del resto del tejido cerebral (7).

El diagnóstico diferencial en el periodo prenatal incluye Cavum vergae, dilatación del acueducto de Silvio, quiste interhemisférico (asociado a la agenesia del cuerpo calloso), quiste aracnoideo y quiste porencefálico. Todas estas estructuras quísticas no presentan flujo sanguíneo en imágenes Doppler color (5).

La presencia del AVG puede asociarse a defectos cardíacos congénitos como defecto del septo interauricular o del seno venoso, coartación de la aorta, retorno venoso pulmonar parcial anormal, foramen oval permeable, defectos del tabique ventricular y defectos del canal auriculo-ventricular. Esta malformación vascular puede causar trastornos multisistémicos mediados por el aumento del flujo vascular. En el período prenatal, la baja resistencia vascular placentaria evita la insuficiencia cardíaca congestiva al rivalizar con la baja resistencia del AVG, por lo que este efecto de compensación no puede predecir la resultante neonatal (8). La insuficiencia cardíaca congestiva neonatal aparece después del parto. La insuficiencia cardíaca de alto gasto es el reflejo final de la condición cardíaca, siendo la cardiomegalia el hallazgo inicial que produce el hidrops fetal no inmune producto de la descompensación cardíaca (8,9).

El manejo de esta patología es un problema importante a pesar de los avances en el diagnóstico, cuidados intensivos neonatales y neurocirugía. Existen opciones terapéuticas que incluyen embolización y corrección quirúrgica. El objetivo es eliminar el

elevado flujo sanguíneo a través de la lesión por embolización arterial (con un agente adhesivo líquido o micro-bobinas) o por embolización venosa (conductos metálicos). Las complicaciones cardíacas y cerebrales graves son las principales indicaciones del tratamiento quirúrgico de emergencia. En aquellos casos estables, las opciones terapéuticas se realizan con un enfoque multidisciplinario a los 6 - 9 meses de edad (10). También se ha descrito que en algunas ocasiones el aneurisma puede involucionar en forma espontánea, en especial en casos donde el AVG presenta bajo flujo sanguíneo permitiendo que se produzca la trombosis. Beltramello y cols. (11) reportaron trombosis del AVG en 11 de 21 pacientes evaluados con angiografía durante el seguimiento.

El pronóstico depende de las manifestaciones del paciente y la etapa en que se desarrolla el cuadro. Cuanto más temprano son los síntomas, peor es el pronóstico. La insuficiencia cardíaca y las patologías cerebrales asociadas son factores de mal pronóstico. Otros factores que influyen son: tracto de drenaje dilatado, múltiples vasos de alimentación, venas yugulares dilatadas, flujo diastólico aórtico retrógrado y cardiomegalia. Los cambios característicos del hidrops y anatómicos cerebrales fetales son aquellos de peor pronóstico (1).

Hasta el momento, no existen informes de procedimientos quirúrgicos fetales para esta condición. Por otra parte, con relación al tipo de parto, los estudios son muy escasos para definir un procedimiento único y específico, pero en aquellos fetos con alteraciones cardíacas severas, la opción adecuada sería inducción del parto. En aquellos casos con diagnóstico de AVG y evidencia de hidrops y/o hidrocefalia, la indicación del parto debería ser por vía abdominal (4).

La AVG es una anomalía congénita poco frecuente. El diagnóstico prenatal es fundamental para el manejo temprano del neonato y la realización de cualquier procedimiento quirúrgico inmediato de ser necesario. Su pronóstico depende de la presencia de alteraciones del gasto cardíaco, ya que puede producirse dilatación de las cavidades derechas cardíacas, lo que se asocia con alta tasa de mortalidad. Si la malformación persiste, se puede posponer la cirugía con el objetivo de mejorar la función cardíaca del neonato.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

Referencias

1. Darji PJ, Gandhi VS, Banker H, Chaudhari H. Antenatal diagnosis of aneurysmal malformation of the vein of Galen. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015. pii: bcr2015213785. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Wang CS, Yeh TC, Chao CM. Vein of Galen Malformation. *J Emerg Med.* 2016; 51: e51-2. [\[PubMed\]](#)
3. Gailloud P, O'Riordan DP, Burger I, Levrier O, Jallo G, Tamargo RJ, Murphy KJ, Lehmann CU. Diagnosis and management of vein of galen aneurysmal malformations. *J Perinatol.* 2005; 25: 542-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. M, Dudink J, Raybaud C, Ramenghi L, Lequin M, Govaert P. Brain vein disorders in newborn infants. *Dev Med Child Neurol.* 2015; 57: 229-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Félix L, Souza AR, Queiroz AP, Diniz C, Lima M, Santos RE, Cardoso AS. Prenatal ultrasonography in the diagnosis of vein of Galen aneurysm. *Acta Med Port.* 2010; 23: 505-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Ergenoğlu MA, Yeniel AÖ, Akdemir A, Akercan F, Karadaş N. Role of 3D power Doppler sonography in early prenatal diagnosis of Galen vein aneurysm. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013; 14: 178-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Puvabanditsin S, Mehta R, Palomares K, Gengel N, Da Silva CF, Roychowdhury S, Gupta G, Kashyap A, Sorrentino D. Vein of Galen malformation in a neonate: A case report and review of endovascular management. *World J Clin Pediatr.* 2017; 6: 103-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Mathews AZ, Ibhanebehor S, Richens T, Manjunatha CM. Heart failure in the new born; vein of Galen aneurysmal malformation. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013. pii: bcr0320126132. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Srinivas L, Changela V, Francis E, Kumar RK. Vein of galen arteriovenous malformation: diagnostic clues from echocardiography. *Indian Heart J.* 2008; 60: 349-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Khullar D, Andeejani AM, Bulsara KR. Evolution of treatment options for vein of Galen malformations. *J Neurosurg Pediatr.* 2010; 6: 444-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Beltramello A, Perini S, Mazza C. Spontaneously healed vein of Galen aneurysms. Clinical radiological features. *Childs Nerv Syst.* 1991; 7: 129-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Rondón Tapia M, Reyna-Villasmil E. Diagnóstico prenatal de aneurisma de la vena de Galeno. *Avan Biomed* 2017; 6: 75-9.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.

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 ni resumen: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, debe ser subtitulada, cuando aplique. Máximo 6 figuras y/o 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 ni resumen: 5.000. Máximo 6 figuras y/o tablas.
- **Casos Clínicos:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias ni resumen: 3.000. Máximo 3 figuras y/o tablas 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 (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (250 palabras máx.) y 10 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 3000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 4 figuras y/o tablas.

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

Referencias:

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

Revistas:

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

Libros:

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

Sitio web:

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

Declaración de los autores y transferencia de derechos

Los autores de un manuscrito aceptado para publicación en la revista deben descargar el formato Word de la **declaración de la autoría** y la **transferencia de derechos de autor**. Los autores del manuscrito deben firmar el documento 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 está 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.

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la *Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela*, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito

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 (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references and abstract: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies and should have subtitles. Figures and/or tables: Up to 6.
- **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, English and Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Figures and/or tables: Up to 6.
- **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 (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3.000. Figures and/or tables: Up to 3. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixeled or with black bars covering the eyes).
- **Short communications:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and

Spanish (not to exceed 250 words) and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion; Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references and abstract: 3000. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Up to 4 figures or/and tables.

- **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. Petersen 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

Creative Commons Atribución-No
Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License



Advances in Biomedicine is distributed under the *Creative Commons Atribución-No Comercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela License*, thus there is no charge to authors for sending and publishing articles

Avances en Biomedicina se asegurará de que los editores, revisores y autores sigan rigurosamente las normas éticas internacionales durante el proceso de arbitraje y publicación.

Avances en Biomedicina sigue el Código de normas de conductas éticas: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#) publicado por el Comité de Ética para las Publicaciones científicas.

Todos los trabajos que no estén acordes con estas normas, y si se revela mala praxis en cualquier momento, incluso después de la publicación, serán eliminados de la revista. Los manuscritos sometidos a Avances en Biomedicina serán sometidos a un proceso de revisión por pares doble ciego y de verificación por plagio, fabricación de resultados, falsificación (manipulación de los datos existentes de investigación, tablas o imágenes) y la utilización indebida de personas o animales en la investigación. Avances en Biomedicina se reserva el derecho a utilizar en cualquier fase del proceso de publicación software de detección de plagio para evaluar los documentos sometidos y publicados.

De conformidad con estas normas:

Los editores deben: 1) Utilizar métodos de revisión por pares que mejor se adapte a la revista y la comunidad de investigación. 2) Asegurarse de que todos los manuscritos publicados han sido revisados por evaluadores calificados. 3) Alentar la originalidad de las propuestas y estar atentos a la publicación redundante y plagios. 4) Asegúrese de seleccionar revisores apropiados. 5) Alentar a los revisores que comentan sobre las cuestiones éticas y la posible mala conducta de investigación planteado por las presentaciones. 6) Publicar instrucciones a los autores claras. 7) Fomentar un comportamiento responsable y desalentar la mala praxis.

Los autores deben: 1) Plantearse trabajos conducidos de una manera ética y responsable, y debe cumplir con todas las normativas vigentes. 2) Presentar sus resultados de forma clara, honesta y sin falsificación o manipulación. 3) Describir los métodos de manera clara para que sus resultados pueden ser reproducidos por otros investigadores. 4) Cumplir con el requisito de que el trabajo presentado es original, no es plagiado, y no ha sido publicado en otra revista. 5) Asumir la responsabilidad colectiva de los trabajos presentados y publicados. 6) Divulgar las fuentes de financiación y los conflictos de interés pertinentes cuando existen.

Los revisores deben: 1) Informar a los editores de la posible mentira, la falsificación, la mala praxis o la manipulación inapropiada de los resultados. 2) Argumentar con precisión las razones por las cuales se rechazó un manuscrito. 3) Cumplir con los tiempos acordados para la entrega de las revisiones. 4) Llevar a cabo revisiones objetiva, evitando críticas personales al autor. 5) Identificar y proponer las publicaciones clave de la investigación no citados por los autores.

Publication Ethics & Malpractice Statement

Advances in Biomedicine will ensure that editors, reviewers and authors strictly follow international ethical standards during the peer-reviewed and publication process.

Advances in Biomedicine follows the code of ethical conduct rules: [Code of Conduct | Committee on Publication Ethics: COPE](#): published by the Ethics Committee for Scientific Publications.

All work not in accordance with these rules, and if malpractice is revealed at any time, even after the publication will be removed from the journal. Manuscripts submitted to Advances in Biomedicine will undergo a double-blind peer review process, check for plagiarism, fabrication of results, falsification (manipulating existing research data, tables or pictures) and misuse of people or animals in research. Advances in

Biomedicine reserves the right to use at any stage of the publishing process software to detect plagiarism.

In accordance with these rules:

Editors must: 1) Using peer review methods best suited to the journal and the research community. 2) Ensure that all manuscripts are revised by qualified and appropriate reviewers. 3) Encourage the originality of the proposals and be aware of plagiarism and redundant publication. 4) Encourage reviewers to comment on the ethical issues and possible research misconduct raised by the presentations. 5) Publish clear instructions for authors. 7) Encourage responsible behavior and discourage malpractice.

Authors must: 1) Conducted work with ethical and responsibility, and shall comply with all regulations. 2) Present results clearly, honestly and without falsification or manipulation. 3) Describe the methods clearly so that their results can be reproduced by other researchers.

4) Meet the requirement that the work submitted is original, not plagiarized, and has not been published in another journal. 5) Assume collective responsibility of the papers presented and published. 6) Disclose the sources of funding and conflicts of interest relevant when there.

Reviewers must: 1) Inform the editors of the possible fabrication, falsification, malpractice or improper handling of the results. 2) Arguing precisely why a manuscript was rejected. 3) Comply with the agreed time for delivery of reviews. 4) Undertake reviews objective, avoiding personal criticism to the author. 5) Identify and propose key research publications not cited by the authors.



Tabla de contenido

EDITORIAL

- 1-2 **Algunas precisiones sobre la discusión en torno al “Acceso Abierto” y la “Propiedad Intelectual**
Patricia Rosenzweig Levy

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 3-9 **Calciuria en 24 horas en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia**
24-hour calciuria in second trimester of pregnancy as predictor of preeclampsia
Juan Dupuy-Castillo, Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejía-Montilla, Joel Santos-Bolívar, Duly Torres-Cepeda, Andreina Fernández-Ramírez, Nadia Reyna-Villasmil.
- 10-21 **Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en individuos adultos de la ciudad de Cuenca-Ecuador**
Prevalence of type 2 diabetes mellitus and risk factors in adult individuals of Cuenca - Ecuador
Luisa Cecilia Altamirano Cordero, María A. Vásquez C, Gabriela Cordero, Robert Álvarez, Roberto J. Añez, Joselyn Rojas, Valmore Bermúdez.
- 22-28 **Mononitrato de isosorbide o misoprostol vaginal antes de realizar la biopsia de endometrio**
Vaginal isosorbide mononitrate or misoprostol before performing endometrial biopsy
Darvis Amaya-Ordóñez, Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Andreina Fernández-Ramírez.
- 29-36 **Análogo de tejido conectivo injertado en recesiones gingivales inducidas en ratas Wistar**
Analogue connective tissue grafted in induced gingival recessions in Wistar rats
Karla Padrón, Lorena Dávila, Daniela Olávez, Siham Salmen, Lisbeth Sosa, Susana Arteaga, Rosalba Florido, Eduvigis Solórzano.
- 37-47 **Experiencia quirúrgica en aneurismas cerebrales intervenidos en el IAHULA, Mérida Venezuela, entre Enero de 2008 a Diciembre de 2015**
Surgical experience in cerebral aneurysms treated in the IAHULA, Merida Venezuela, between January of 2008 until December of 2015
Luigi Romano Flores, Angela Nieto, María Corti, Daniela Salas, David Zumztein, Douglas Almeida, Pablo Vasconez.

REVISIONES Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

- 48-58 **Citopatología del cáncer en pacientes pediátricos. Revisión bibliográfica**
Cytopathology of cancer in pediatric patients. Bibliographic review
Andrés Eduardo Duque Prieto.



CASOS CLÍNICOS

- 59-62 **Teratoma quístico maduro del fondo de saco de Douglas**
Mature cystic teratoma of Douglas' pouch
Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Ismael Suarez-Torres.
- 63-69 **Prenatal diagnosis of fetal bowel obstruction with complicated mi associated with cystic fibrosis**
Diagnóstico prenatal de obstrucción intestinal fetal con íleo meconial complicado asociado a fibrosis quística
Jorge Cea García, Isabel Corrales Gutiérrez, Belén García Monte, Inmaculada Rodríguez Jiménez
- 70-74 **Adenocarcinoma gástrico metastásico en el embarazo. Reporte de caso**
Metastatic gastric adenocarcinoma in pregnancy. Case report
José Prieto-Montaña, Eduardo Reyna-Villasmil, Martha Rondon-Tapia.
- 75-79 **Diagnóstico prenatal de aneurisma de la vena de Galeno**
Prenatal diagnosis of Galen vein aneurysm
Marta Rondón Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil
- 80-81 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 82-83 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**
- 84-85 **ÉTICA DE LAS PUBLICACIONES & DECLARACIÓN DE MALA PRAXIS/ PUBLICATION ETHICS & MALPRACTICE STATEMENT**