



Vol. 20

2

Julio de 2011

ISSN No. 13902989

h Metro Ciencia

Revista Médico Científica



h Hospital
Metropolitano

Créditos

Volumen 20 • No. 2 • Julio de 2011

Director-Editor / Editor in Chief

Dr. Carlos León A., Jefe del Servicio de Psiquiatría, Hospital Metropolitano, Quito.

Profesor de la Universidad San Francisco, Quito

Consejo Editorial / Editorial Board

Dr. Renato Alarcón, Clínica Mayo, Rochester, Minnesota, USA.

Dr. Mario Almeida, Director de Posgrados, Hospital Metropolitano, Quito.

Dr. Alfredo Borrero, Director Médico, Hospital Metropolitano, Quito.

Dr. Luis Burbano D., Departamento de Cirugía, Hospital Metropolitano, Quito.

Dr. Luis Caicedo, Departamento de Pediatría, Hospital Metropolitano, Quito.

Dr. Eduardo Castro, Departamento de Medicina Interna, Hospital Metropolitano, Quito.

Dr. Fabián Corral, Patólogo, Hospital Metropolitano, Quito.

Dr. Mauricio Corral, Departamento de Ginecología, Hospital Metropolitano, Quito.

Dr. Eduardo De Marchena, Hospital Jackson Memorial, Universidad de Miami, USA.

Dr. Santiago Endara, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Internacional del Ecuador, Quito.

Dr. Christian Fierro, Departamento de Medicina Interna, Hospital Metropolitano, Quito.

Dr. Rodrigo Fierro, Profesor Honoris Causa, Escuela Politécnica Nacional, Quito.

Dr. Juan Garcés, Servicio deImagen, Hospital Metropolitano, Quito.

Dra. Magdalena Gómez, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Internacional del Ecuador.

Dr. Raúl Jervis, Jefe de Enseñanza Médica, Hospital Metropolitano de Quito.

Dr. Fernando Lolas, Universidad de Chile, Comisión Internacional de Bioética - UNESCO

Dr. Enrique Noboa, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito.

Dr. Mauricio Pérez, Subjefe de Enseñanza Médica, Hospital Metropolitano, Quito.

Dr. Xavier Ramos, Departamento de Cirugía, Hospital Metropolitano, Quito.

Dr. Bernardo Sandoval, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Internacional del Ecuador, Quito.

Impresión / Publisher

Departamento de Enseñanza, Investigaciones y Publicaciones,

Hospital Metropolitano, Av. Mariana de Jesús y Nicolás Arteta y Calisto

Teléfonos: (593-2) 3998000, ext. 2120

e-mail: educacion@hmetro.med.ec

Website: www.hospitalmetropolitano.org

Quito-Ecuador

Diseño e impresión: ideatwo estudio creativo / www.idealtwo.ec

Corrección de estilo: Dr. Antonio Salas Rizker. Miembro de la Academia Ecuatoriana de Medicina

Coordinación: Departamento de Enseñanza Médica - Verónica Imbaquingo

Tiraje: 1.000 ejemplares

© Autores de cada artículo

© De la presente edición, Departamento de Enseñanza, Hospital Metropolitano

ISSN No. 13902989

Permiso de circulación No. SPI556

La Revista Metro Ciencia, es una publicación cuatrimestral con revisión por pares. Es la revista científica del Hospital Metropolitano de Quito, hospital docente y universitario, fundada en 1991. Se autoriza su reproducción citando la fuente. La opinión de los autores no refleja la posición u opinión del Consejo Editorial o del Hospital Metropolitano.

Contenido

Volumen 20 • No. 2 • Julio de 2011

Editorial / Editorial

Editorial

Artículos originales / Original articles

Cáncer de próstata: estudio de los genes metionina sintetasa (MTR A2756G) y metionina sintetasa reductasa (MTRR A66G), y su asociación polimórfica con las características patológicas de individuos ecuatorianos afectos

41

Biol. Andrés López-Cortés, Biol. María José Muñoz, Dr. César Paz-y-Miño

Polimorfismos -511(C>T)/-31(T>C y +3954(C>T) del gen IL1B β en la población ecuatoriana con cáncer gástrico e infección por *Helicobacter pylori*

46

Nadia Cumbal Bsc, María José Muñoz Bsc, Andrés López Cortés Bsc, María Eugenia Sánchez Bsc, Dr. César Paz-y-Miño

Casos clínicos / Original articles

Alteraciones hematológicas en un paciente con síndrome de West tratado con ACTH, prednisolona y ácido valproico

53

Dr. Dennis López N., Dra. Johana Acevo, Dr. Marcelo Roman

Causa inusual de abdomen agudo. Reporte de un caso y revisión de la literatura

57

Dr. William Aguayo V., Dra. Tamara Merchán, Dr. Luis Burbano, Dra. Ana María Cisneros

Coartación de la aorta en un paciente adulto. Reporte de un caso.

61

Dr. Gonzalo Dueñas M., Dr. Juan Garcés G., Mayra Chiguano Ch., Cecilia Trujillo J. 2, Dr. Julio Yépez P., 3 Dr. Santiago Endara A. 4

Reversión de la relajación muscular producida por rocuronio utilizando Sugammadex® en un paciente con miastenia gravis. Reporte de un caso

66

Dr. Julio Andrade, Dr. Gustavo Cifuentes, MD. Edgar Paredes

Temas de actualidad / Current topics

Incidencia de la relajación neuromuscular residual postoperatoria valorada por acelerometría en el Hospital Metropolitano

70

Dr. Gustavo Cifuentes B., Dr. Francisco Altamirano

Manejo de la luxación acromioclavicular crónica. Descripción de la técnica quirúrgica

75

Dr. Byron Torres, Dr. Esteban Holguín

Presentación de imagen clínica / Clinical image

Coartación de aorta, angiotomografía

78

Dr. Gonzalo Dueñas M., Dr. Juan Garcés G., Mayra Chiguano Ch., Cecilia Trujillo J., Dr. Julio Yépez P., Dr. Santiago Endara A.

Información para los autores / Information for authors

Gestión y políticas de publicación de la revista

Anexo I

Instrucciones para la presentación de trabajos

Anexo IIa, IIb y IIc

Editorial

Volumen 20 • No. 2 • Julio de 2011

Hacia finales del siglo pasado, tal vez en los últimos cuarenta o cincuenta años, el ejercicio de la medicina se modificó en forma sustancial, en parte debido a los avances de la tecnología accesoria a la medicina, lo cual dio la sensación errónea de que esa tecnología, por si misma, podría generar un tipo de medicina más moderna, pero en realidad lo que se logró es una medicina más deshumanizada, más alejada del paciente como individuo y centrada en el síntoma; esto también acortó el tiempo dedicado a la atención de cada paciente, pues ya no existe un interlocutor sino un órgano enfermo que debe ser estudiado y si es posible curado. La televisión norteamericana nos muestra con gran éxito de sintonía, un personaje que encierra mucho de lo que acabo de señalar en el programa Dr. House: gira en torno a un médico que ejerce en un hospital universitario, retrata a un antihéroe, y por lo tanto tiene un mensaje crítico, que es extraordinario en resolver casos diagnósticos muy difíciles, pero muy rara vez ve siquiera a los pacientes, sólo le interesan los síntomas y los resultados de los exámenes que se realizan, no habla con sus pacientes, no se interesa en saber quienes son, solamente está volcado a “salvar sus vidas”, mientras la suya transcurre en medio de un sinnúmero de dificultades de relación interpersonal.

La gran equivocación de este modelo apoyado en la tecnología es que una medicina para ser moderna, debe centrarse en las cambiantes necesidades de la gente y no en la modernización de sus medios y procedimientos. La consecuencia de este modelo es la devaluación de los aspectos éticos del médico y el deterioro del concepto que la sociedad tenía del médico y de la profesión médica. La asistencia médica despersonalizada ha llevado a deteriorar la relación médico-paciente, los pacientes se quejan que el diálogo con su médico disminuye día a día, que se tratan las enfermedades y no los enfermos.

Nuestro Hospital, un hospital docente, en el cual formamos futuras promociones de médicos en distintas especialidades, debe poner atención a estos aspectos. Hace poco en una reunión informal entre colegas, se señalaba cómo el arte de diagnosticar fundamentado en escuchar al paciente y luego de examinarlo sin apuros -ejerciendo la semiótica y la propedéutica- evita la desproporcionada solicitud de exámenes de laboratorio y gabinete. Creo que debemos enseñar a nuestros estudiantes que la medicina es una profesión que se enriquece y nutre de los adelantos científicos de varias ciencias y que, además de estar al día en su conocimiento es, al mismo tiempo, un arte en cuyo ejercicio saber, escuchar y examinar tienen un valor enorme.

Dr. Carlos León Andrade
EDITOR

Cáncer de próstata: estudio de los genes metionina sintetasa (MTR A2756G) y metionina sintetasa reductasa (MTRR A66G), y su asociación polimórfica con las características patológicas de individuos ecuatorianos afectos

Biol. Andrés López-Cortés¹, Biol. María José Muñoz¹, Dr. César Paz-y-Miño¹

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de las Américas¹

Recibido: 13 de abril. Aceptado: 11 de mayo.

Resumen: El cáncer de próstata es la neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia en los hombres a nivel mundial, y es la segunda causa de muerte por cáncer en Estados Unidos. En Quito, este carcinoma ha incrementado su incidencia en los últimos años. Los genes MTR y MTRR desarrollan un papel importante en la síntesis y metilación del ADN y ARN. La presencia de los polimorfismos MTR A2756G y MTRR A66G se les ha asociado con problemas en la formación de metionina a partir de la homocisteína, lo cual genera problemas en la metilación de los ácidos nucleicos que desencadenan enfermedades como el cáncer. A través de un estudio retrospectivo caso-control se analizó a 215 individuos. Se extrajo el ADN a partir de sangre periférica y tejido tumoral. Se genotipificó la población mediante la técnica PCR-RFLP. El análisis estadístico se lo realizó aplicando las pruebas de chi-cuadrado (χ^2) y odds ratio (OR). Los genotipos A/G, G/G y A/G + G/G del gen MTRR, presentaron valores de OR de hasta 0.2; mientras que los genotipos A/G, G/G y A/G + G/G del gen MTRR no presentaron valores significativos con respecto al riesgo OR. En conclusión: no se encontró riesgo de desarrollar cáncer de próstata debido a los polimorfismos MTR A2756G y MTRR A66G; tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre los polimorfismos y los diferentes grados de desarrollo de las características patológicas estudiadas como el grado de Gleason, los niveles de antígeno prostático específico (PSA), el estadio tumoral, la presencia positiva del margen quirúrgico y la invasión positiva a la vesícula seminal.

Palabras claves: Cáncer de próstata, MTR A2756G, MTRR A66G, Gleason, PSA.

Rev Metro Ciencia 2011; 20(2): 41-45

Abstract: Prostate cancer is the most frequent diagnosed neoplasia in men worldwide, and it is the second leading cause of cancer deaths in the United States. Concerning Quito, the incidence of prostate cancer has increased over the last years. The MTR and MTRR genes play an outstanding role in DNA and ARN synthesis and methylation. The presence of polymorphisms MTR A2756G and MTRR A66G has been associated with problems in the formation of methionine from homocysteine, which causes problems in the methylation of nucleic acids, triggering diseases such as cancer. By means of a retrospective case-control study, 215 individuals were analyzed. Their DNA was extracted from peripheral blood and tumor tissue. The population was genotyped through the PCR-RFLP technique. The statistical analysis was carried out, by applying the chi-square test (χ^2) and the odds ratio test (OR). The genotypes A/G, G/G, and A/G + G/G of the MTR gene obtained an OR of up to 0.2, while the genotypes A/G, G/G, and A/G + G/G of the MTRR gene did not present significant values regarding the risk odds ratio (OR). In conclusion, there was no risk in developing prostate cancer under the presence of the polymorphisms MTR A2756G and MTRR A66G. Additionally, there was not a statistically significant association between the presence of the polymorphisms and the different development grades of the analyzed pathological characteristics such as the Gleason grade, the prostate-specific antigen (PSA), tumor stadium, a positive surgical margin, and a positive seminal vesicle invasion.

Key words: Prostate cancer, MTR A2756G, MTRR A66G, Gleason, PSA.

Correspondencia: César Paz-y-Miño, M.D. D.B.
Dirección: Av. de los Granados E12-41 y Colimes, 1er piso.
Teléfono: (593-2) 3970000
e-mail: cpazymino@udla.edu.ec

INTRODUCCIÓN

El cáncer prostático es la neoplasia más frecuente en los hombres a nivel mundial –aproximadamente 217.000 casos anuales–; en el año 2010 se determinó que es la segunda causa de muerte por neoplasia en Estados Unidos¹. Hasta el año 2006, la población blanca de Estados Unidos (70 y 74 años) presentó una incidencia de 888,6 por cada 100.000 individuos, mientras que la población afroamericana de 1279,1 por cada 100.000 individuos¹. En Quito, la tasa de incidencia, entre los años 2003-2005, fue de 48,9 por cada 100.000 habitantes².

Las diferentes funciones de los genes MTR, MTRR, TS y MTHFR se involucran con el metabolismo del ácido fólico³, que es importante en los procesos de reparación, metilación y síntesis de los ácidos nucleicos⁴. La enzima MTHFR genera un grupo metilo que permite remetilar la homocisteína a metionina^{5,6,7}. La remetilación a metionina es catalizada por MTR en una reacción dependiente de vitamina B12 como un acarreador intermediario del grupo metilo⁸. La enzima MTR se torna inactiva cuando el cofactor de remetilación (vitamina B12) es oxidado por la enzima MTRR^{9,10}. MTRR cataliza la regeneración de metilcobalamina, cofactor de MTR, manteniendo la metionina sintetasa en estado activo¹¹.

La deficiencia de ácido fólico se asocia con el incremento en la ruptura del ADN, daño cromosómico y formación de micronúcleos en los linfocitos. Estos efectos pueden depender de defectos hereditarios o adquiridos en la absorción y metabolismo del ácido fólico¹². Los genes MTR y MTRR han sido identificados en la alteración del metabolismo del ácido fólico y la homocisteína¹³, lo cual altera el funcionamiento de las proteínas expresadas⁹. La presencia de las variantes MTR A2756G y MTRR A66G, genera reducida actividad enzimática, alteración de los niveles de homocisteína y de la concentración de ácido fólico en el plasma^{9,11}. La presencia de polimorfismos en estos genes de metilación han sido asociados con defectos del tubo neural, enfermedades cerebrovasculares^{14,15}, enfermedad coronaria arterial, enfermedad venosa trombótica e incremento del riesgo de desarrollar cáncer endometrial, cáncer de mama, cáncer de ovario¹⁶, cáncer al esófago¹⁷, cáncer gástrico¹⁸ y cáncer de próstata¹⁹. Por el contrario, se ha observado bajo riesgo de desarrollar leucemia y cáncer colorectal^{20,21}. El polimorfismo MTR A2756G se asocia con niveles reducidos de homocisteína en el plasma y el polimorfismo MTRR A66G genera una enzima con baja afinidad por MTR^{22,23}.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de polimorfismos en los genes relacionados con el metabolismo del ácido fólico, la síntesis y metilación del ADN y su asociación con las características patológicas de individuos enfermos de cáncer de próstata.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras biológicas

Se realizó un estudio retrospectivo caso-control en 215 individuos ecuatorianos. Las 104 muestras de tejido tumoral embebido en parafina de individuos diagnosticados de cáncer

de próstata, después de una prostatectomía radical entre los años 2004 y 2006, se las obtuvo gracias a la colaboración de los Departamentos de Patología del Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala (SOLCA) y del Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM). Cada uno de los individuos afectos presentó en los historiales clínicos las diferentes características patológicas; v.gr., la clasificación pTNM, la edad, el grado de Gleason, el estadio tumoral (T1-T4), el nivel preoperatorio del antígeno prostático específico (PSA), el estado de los márgenes quirúrgicos y la invasión de la vesícula seminal.

El grupo control estuvo conformado por 110 individuos sanos seleccionados al azar, que presentaron características étnicas y geográficas similares a los individuos afectos, y no presentaron antecedentes de tabaquismo ni diagnóstico personal o familiar de cáncer de próstata. Todos los individuos sanos fueron encuestados y firmaron su respectivo consentimiento informado.

Análisis genético

Para obtener el genotipo de la población estudiada, se procedió a extraer el ADN del tejido tumoral prostático embebido en parafina de individuos afectos, y el ADN de sangre periférica mediante punción venosa en los individuos sanos. El kit utilizado fue Wizard Genomic DNA Purification (Promega, Corp., Madison, WI). Posteriormente, se purificó el ADN con fenol/cloroformo alcohol isoamílico, obteniendo una concentración media del ADN tumoral de 30,9 µg/ml y del ADN sanguíneo de 44,9 µg/ml, calculado con el fluorómetro Qubit® (Invitrogen, Carlsbad, CA). El patrón alélico se obtuvo mediante la reacción en cadena de la polimerasa-fragmentos de restricción de longitud polimórfica (PCR-RFLP). Para la amplificación de los genes MTRR y MTR se preparó un volumen final de PCR de 50 µl, que contenía 4 µl de ADN templado, 34 µl de H₂O Milli-Q, 0,4 µM de los primers forward (FW) y reverse (RV), 1,5 mM de MgCl₂, 5 µl de 10x buffer (200 mM Tris-HCl pH 8,4 y 500 mM KCl), 0,2 µM de cada deoxinucleótido trifosfato (dNTP), y 2,5 U de Taq ADN polimerasa (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Para el análisis de MTRR A66G (arginina-glutamina; cromosoma 5p15; exón 2), se amplificó un fragmento de 66 pb utilizando los primers FW 5'-GCA AAG GCC ATC GCA GAA GAC AT-3' y RV 5'-GTG AAG ATC TGC AGA AAA TCC ATG TA-3'²⁴. El primer FW contiene una base mal pareada (nucleótido C subrayado) para generar el sitio de corte de NdeI. La amplificación se realizó en 35 ciclos con una denaturación inicial de 5 min a 95°C, 30 seg a 94°C, 45 seg a 56°C, 45 seg a 72°C y 3 min a 72°C. El amplicón se lo digirió 4 horas a 37°C con 5 U de NdeI (Promega, Madison, WI). Los productos digeridos se los separó por electroforesis en un gel de agarosa al 4% con bromuro de etidio y se observó en un transiluminador bajo luz ultravioleta (UV). Los homocigotos (A/A) presentaron fragmentos de 44 y 22 pb, los heterocigotos (A/G) de 66, 44 y 22 pb y los homocigotos (G/G) de 66 pb. Para el análisis del polimorfismo MTR A2756G (glicina-ácido aspártico) presente en el cromosoma 1q43, exón 26, se amplificó un fragmento de 66 pb utilizando los primers FW 5'-AGG AAA TCA TGG AAG AAT ATG A-3' y RV 5'-TAC CAC TTA CCT TGA GAG AC-

3'13. El ADN se amplificó a través de una denaturación inicial de 5 min a 95°C, seguido de 35 ciclos de 30 seg a 94°C, 45 seg a 50°C, 30 seg a 72°C y una elongación final de 1 min a 72°C. El amplicón se digirió durante 4 horas a 37°C con 5 U de HaeIII (Promega, Madison, WI). Los homocigotos (A/A) presentaron un fragmento de 66 pb, los heterocigotos (A/G) de 66, 37, y 29 pb y los homocigotos (G/G) de 37 y 29 pb.

Análisis estadístico

Toda la información obtenida se recopiló en una base de datos. Las frecuencias alélicas y genotípicas se calcularon mediante la información de los genotipos. Se determinó el equilibrio Hardy-Weinberg de la población estudiada. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa PASW 17 para Windows (SPSS, Chicago, IL). Fueron aplicadas las pruebas estadísticas chi-cuadrado (χ^2) y odds ratio (OR), con intervalo de confianza (IC) de 95%, con el objetivo de determinar asociación entre los polimorfismos A2756G y A66G, el riesgo a adquirir cáncer de próstata y las características patológicas: grado tumoral de Gleason (2-6 vs. 7-10), nivel preoperatorio de PSA (< 20 vs. \geq 20), estadio tumoral (< T2c vs. \geq T2c), estado de los márgenes quirúrgicos (presente o ausente) e invasión de la vesícula seminal (presente o ausente).

RESULTADOS

La edad del 61% de los individuos afectos con cáncer prostático estuvo entre 63 y 79 años, mientras que el 16% tenía una edad mayor a 80 años. Con respecto al estadio patológico tumoral, el 29% de casos fue diagnosticado de cáncer en etapa avanzada. El 42% de los individuos presentó un grado de Gleason \geq 7. En cuanto a los niveles de PSA, el 65% de los casos presentó un nivel $>$ 10 ng/ml. El 14% de los individuos presentó márgenes quirúrgicos positivos mientras que el 23% de casos presentó invasión a la vesícula seminal (*Tabla 1*).

Tabla 1. Características clínico-patológicas de pacientes con carcinoma de próstata.

Características	n = 104	%
Edad		
\leq 62	24	23.1
63 - 79	63	60.6
\geq 80	17	16.3
Estadio patológico tumoral		
< T3	67	70.5
\geq T3	28	29.5
Grado de Gleason		
< 7	57	58.2
7	17	17.3
$>$ 7	24	24.5
Nivel PSA (ng/ml)		
< 4.0	6	6.3
4.1 - 10,0	27	28.4
$>$ 10	62	65.3
Margen quirúrgico positivo	10	14.3
Invasión a vesicular seminal positiva	6	23.1

En la *Tabla 2* se detalla la distribución genotípica y las frecuencias alélicas de los polimorfismos A66G y A2756G. Con respecto al genotipo homocigoto mutante de la variante MTRR G/G, los casos presentaron una frecuencia alélica de 0.45 y los controles de 0.53 y con respecto al genotipo MTR G/G, los afectos presentaron una frecuencia alélica de 0.07 y los controles de 0.03. El cálculo del equilibrio Hardy-Weinberg a partir de las frecuencias genotípicas permitió determinar que la población en estudio se encuentra en equilibrio ($p > 0.05$).

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélica de los polimorfismos MTRR A66G y MTR A2756.

Genes	Genotipo	Frecuencia genotípica			Frecuencia alélica			HWE ^a (P) ^b
		Casos	Controles	Total	Casos	Controles	Total	
MTRR	A/A	0.21	0.04	0.12	0.55	0.48	0.51	0.34
	A/G	0.68	0.87	0.79				
	G/G	0.11	0.09	0.09	0.45	0.53	0.49	
MTR	A/A	0.89	0.95	0.92	0.93	0.97	0.95	0.14
	A/G	0.09	0.04	0.06				
	G/G	0.03	0.01	0.02	0.07	0.03	0.05	

^a Equilibrio Hardy-Weinberg de toda la población de estudio.

^b Valor p.

En la *Tabla 3* se detalla la asociación entre los polimorfismos en estudio y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Con respecto al gen MTRR A66G, los individuos con genotipos A/G y A/G + G/G no presentaron riesgo; su OR fue de 0.1 (95% CI = 0.03-0.4; $p < 0.001$), mientras que los individuos G/G presentaron un OR de 0.2 (95% CI = 0.03-0.7; $p < 0.05$). Los individuos con los polimorfismos MTR A/G, G/G y A/G + G/G no presentaron riesgo estadísticamente significativo; los valores OR fueron de 2 (95% CI = 0.7-6.3; $p > 0.05$), 3.4 (95% CI = 0.4-33.2; $p > 0.05$) y 2.3 (95% CI = 0.8-6.3; $p > 0.05$), respectivamente.

Tabla 3. Análisis del riesgo de adquirir cáncer de próstata con los polimorfismos MTRR A66G y MTR A2756G.

Genes	Genotipos	Casos (%) (n = 104)	Controles (%) (n = 110)	OR ^a	95% IC ^b	P
MTRR A66G	A/A ^c	22 (21.2)	3 (2.7)	1.0		
	A/G	71 (68.3)	97 (88.2)	0.1	0.03 - 0.4	0.000
	G/G	11 (10.5)	10 (9.1)	0.2	0.03 - 0.7	0.019
	A/G + G/G	82 (78.8)	107 (97.3)	0.1	0.03 - 0.4	0.000
MTR A2756G	A/A ^c	92 (88.5)	104 (94.5)	1.0		
	A/G	9 (8.7)	5 (4.5)	2	0.7 - 6.3	0.33
	G/G	3 (2.8)	1 (1)	3.4	0.4 - 33.2	0.54
	A/G + G/G	12 (11.5)	6 (5.5)	2.3	0.8 - 6.3	0.18

^a OR: Odds ratio; ^b IC: Intervalo de confianza; ^c Referencia

Los genotipos combinados de los polimorfismos estudiados entre afectos y controles se detallan en la *Tabla 4*. El genotipo MTR A/A estuvo presente en el 62% de afectos y en el 84% de controles en combinación con MTRR A/G.

Tabla 4. Genotipos combinados en individuos control y afectos de cáncer de próstata.

Casos (N = 104) (%) / Controles (N = 110) (%)	MTRR A66G:		Total	
	A/A	A/G		
MTR A2756G:				
A/A	20 (19) / 3 (3)	65 (62) / 92 (84)	7 (7) / 9 (8)	92 (88) / 104 (94)
A/G	1 (1) / 0 (0)	6 (6) / 4 (4)	2 (2) / 1 (1)	9 (9) / 5 (5)
G/G	1 (1) / 0 (0)	0 (0) / 1 (1)	2 (2) / 0 (0)	3 (3) / 1 (1)
Total	22 (21) / 3 (3)	71 (68) / 97 (88)	11 (11) / 10 (9)	104 (100) / 110 (100)

En la **Tabla 5** se puede observar la asociación entre los polimorfismos MTR A2756G y MTRR A66G con los parámetros clínico-patológicos de los individuos con cáncer de próstata. Se observó que los individuos con la combinación de los genotipos AG + GG del polimorfismo MTRR A66G se encontraron presentes en mayor porcentaje en las características clínico-patológicas como el grado de Gleason ≥ 7 , el estadio patológico tumoral entre T2c y T4, y en los niveles de PSA ≥ 20 ng/ μ l; a diferencia de las combinaciones AG + GG del polimorfismo MTR A2756G. A pesar de estos resultados se determinó que no hubo diferencia estadísticamente significativa obteniendo valores de OR entre 0.3 y 3.3 ($p > 0.05$).

Tabla 5. Análisis de los polimorfismos MTRR A66G y MTR A2756G con el grado de Gleason, estadio patológico tumoral, nivel de PSA, estado de márgenes quirúrgicos e invasión de la vesícula seminal.

Variables	MTRR A66G		MTR A2756G	
	AA	AG + GG	AA	AG + GG
Grado de Gleason				
< 7	11 (11.5%)	46 (47.9%)	51 (53.1%)	6 (6.3%)
≥ 7	9 (9.4%)	30 (31.2%)	33 (34.3%)	6 (6.3%)
OR ^a (95% IC)	0.8 (0.3 - 2.2)		1.5 (0.5 - 5.2)	
<i>p</i>	0.85		0.69	
Estadio tumoral				
T1 - T2b	7 (7.4%)	38 (40%)	41 (43.2%)	4 (4.2%)
T2c - T4	12 (12.6%)	38 (40%)	42 (44.2%)	8 (8.4%)
OR (95% IC)	0.6 (0.2 - 1.6)		1.9 (0.55 - 6.9)	
<i>p</i>	0.44		0.46	
PSA^b (ng/ml)				
< 20	14 (14.7%)	44 (46.3%)	51 (53.7%)	8 (8.4%)
≥ 20	8 (8.4%)	29 (30.6%)	32 (33.7%)	4 (4.2%)
OR (95% IC)	1.2 (0.4 - 3.1)		0.8 (0.2 - 2.9)	
<i>p</i>	0.97		0.98	
Márgenes quirúrgicos positivos				
Sí	3 (4.3%)	7 (10%)	9 (12.9%)	1 (1.4%)
No	15 (21.4%)	45 (64.3%)	53 (75.7%)	7 (10%)
OR (95% IC)	1.3 (0.3 - 5.6)		1.2 (0.13 - 10.8)	
<i>p</i>	1		1	

Invasión vesícula seminal				
Sí	2 (7.7%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	2 (7.7%)
No	7 (26.9%)	13 (50%)	18 (69.2%)	2 (7.7%)
OR (95% IC)	0.9 (0.14 - 6.4)		0.2 (0.02 - 2.1)	
<i>p</i>	1		0.46	

^a Odds ratio. ^b Antígeno prostático específico medido en el momento del diagnóstico.

DISCUSIÓN

Existen varias investigaciones que asocian los polimorfismos en los genes MTR, MTRR, TS y MTHFR con la hiperhomocisteinemia y la deficiencia de folatos, que son factores de riesgo para adquirir y desarrollar enfermedades cardiovasculares, defectos del tubo neural, malformaciones congénitas, desórdenes psiquiátricos, complicaciones del embarazo y cáncer²⁵. Con relación al carcinoma de próstata, se ha realizado estudios con resultados controversiales sobre la asociación entre las enzimas metabolizadoras de ácido fólico y este cáncer, siendo este el primer estudio en la población ecuatoriana de altura.

Con relación a la enzima metionina sintetasa reductasa, no se encontró riesgo significativo entre los genotipos MTRR A/G, G/G y A/G + G/G y el cáncer de próstata, como lo encontraron Marchal et al., y Schrubsole et al. lo encontraron con el cáncer de mama^{26,27}.

En cuanto al polimorfismo MTR A2756G, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los genotipos MTR A/G, G/G y A/G + G/G y esta enfermedad, encontrando una similitud con los resultados obtenidos por Kimura et al., y Marchal et al.^{19,26}. Por el contrario, Matsuo et al., reportaron que el genotipo MTR G/G se asocia con el cáncer a las glándulas linfáticas²⁸.

Según los datos obtenidos de las características patológicas, no se encontró asociación significativa entre los genotipos A/A y A/G + G/G de MTRR A66G y entre A/A y A/G + G/G del polimorfismo MTR A2756G con el grado de Gleason, el estadio patológico tumoral, los niveles de PSA, la presencia de márgenes quirúrgicos y la invasión a la vesícula seminal.

Los resultados obtenidos en esta investigación determinan que no existe relación entre los polimorfismos MTRR A66G y MTR A2756G con el cáncer de próstata.

Debido a la heterogeneidad geográfica y étnica, factores ambientales y nutricionales, la población ecuatoriana presenta particulares características de epidemiología molecular e incidencia polimórfica significativa con respecto a diferentes genes (EGFR, GPX-1, SRD5A2, hMSH2, NF2) estudiados por nuestro grupo de investigadores en diferentes tipos de cáncer^{29,30,31}.

REFERENCIAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2010*. Atlanta: American Cancer Society, 2010.
2. Cueva P, Yépez J. Epidemiología del cáncer en Quito 2003-2005. Registro Nacional de Cáncer SOLCA. AH Editorial, Quito, Ecuador; 2009; 154.
3. Bai J, Zheng M, Xia X, Ter-Minassian M, et al. MTHFR C677T polymorphism contributes to prostate cancer risk among Caucasians: A meta-analysis of 3511 cases and 2762 controls. *Eur J Cancer* 2009;45:1443-1449.
4. Muslumanoglu MH, Tepeli E, Demir S, Uludag A, et al. The analysis of the relationship between A1298C and C677T polymorphisms of the MTHFR gene with prostate cancer in Eskisehir population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009;13(5):641-645.
5. Cicek M, Nock N, Conti D, Casey G, et al. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C genotypes and haplotypes and prostate cancer risk and aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8):1331-1336.
6. Singal R, Ferdinand L, Das PM, Reis IM, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and prostate cancer risk. *Int J Oncol* 2004;25(5):1465-1471.
7. Michael S, Qamar R, Akhat F, Ali Khan W, et al. C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with primary closed angle glaucoma. *Mol Vis* 2008;14:661-665.
8. Wilson A, Platt R, Wu Q, Leclerc D, et al. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida. *Mol Genet Metab* 1999;67:317-323.
9. Hubner R, Muir K, Lui J, Sellick G, et al. Folate metabolism polymorphisms influence risk of colorectal adenoma recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(9):1607-1613.
10. Johansson M, Van Guelpen B, Huddin J, Wiklund F, et al. The MTHFR C677T polymorphism and risk of prostate cancer: results from the CAPS study. *Cancer Causes Cont* 2007;18:1169-1174.
11. Hobbs Ch, Sherman S, Yi P, Hopkins S, et al. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000;67:623-630.
12. Dhillon V, Thomas Ph, Fenech M. Effect of common polymorphisms in folate uptake and metabolism genes on frequency of micronucleated lymphocytes in a South Australian cohort. *Mut Res* 2009;665:1-6.
13. Ulvik A, Ueland PM. Single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping in unprocessed whole blood and serum by real-time PCR: application to SNPs affecting homocysteine and folate metabolism. *Clin Chem* 2001;2050-2053.
14. Bailey L, Gregory J. III: Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: Metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr* 1999;129:919-922.
15. Das P, Signal R. DNA methylation and cancer. *J Clin Oncol* 2004;4632-4642.
16. Gershoni-Baruch R, Dagan E, Israeli D. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women. *Eur J Cancer* 2000;36:2313-2316.
17. Song C, Xiang D, Tan W. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Cancer Res* 2001;61:3272-3275.
18. Miao X, Xing D, Tan W. Susceptibility to gastric cardia adenocarcinoma and genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase in an at-risk chinese population. *Cancer Res* 2002;11:1454-1458.
19. Kimura F, Franke K, Steinhoff Ch, Golka K, et al. Methyl group metabolism gene polymorphisms and susceptibility to prostatic carcinoma. *The Prostate* 2000;45:225-231.
20. Wiemels J, Smith R, Taylor G. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4004-4009.
21. Chen J, Giovannucci E, Kelsey K. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1996;56:4862-4864.
22. Chen J, Stampfer MJ, Ma J. Influence of a methionine synthase (D919G) polymorphism on plasma homocysteine and folate levels and relation to risk of myocardial infarction. *Artherosclerosis* 2001;154:667-672.
23. Olteanu H, Munson T, Banerjee R. Differences in the efficiency of reductive activation of methionine synthase and exogenous electron acceptors between the common polymorphic variants of human methionine synthase reductase. *Biochemistry* 2002;41:13378-13385.
24. Zhang Z, Shi Q, Liu Z, Sturgis E, et al. Polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;1188-1193.
25. Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, et al. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22(4):195-201.
26. Marchal C, Redondo M, Reyes-Engel A, Perea-Milla E, et al. Association between polymorphisms of folate-metabolizing enzymes and risk of prostate cancer. *EJSO* 2008;34:805-810.

Artículo original / Original article

Polimorfismos -511(C>T)/-31(T>C) y +3954(C>T) del gen IL1B β en la población ecuatoriana con cáncer gástrico e infección por *Helicobacter pylori*

Nadia Cumbal¹ Bsc, María José Muñoz¹ Bsc, Andrés López Cortés¹ Bsc,
María Eugenia Sánchez¹ Bsc, Dr. César Paz-y-Miño¹

Instituto de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de las Américas¹.

Recibido: 8 de abril. Aceptado: 9 de mayo.

Resumen: La carcinogénesis gástrica es un proceso complejo que involucra a varios factores, como el *Helicobacter pylori*. La variedad de cuadros clínicos resultantes de la infección sugiere que las características del hospedero serían determinantes en el desarrollo de la enfermedad. Este estudio presenta información sobre los polimorfismos -31(T>C)/-511(C>T) y +3954(C>T) del gen de interleuquina 1 β en 143 individuos ecuatorianos estudiados y divididos en un grupo control sin infección y sin lesiones gástricas, y un grupo afecto con infección por *H. pylori* y cáncer gástrico diagnosticado. Mediante la técnica PCR-RFLP se encontró las frecuencias alélicas y genotípicas en la población, que concordaron con los datos de otras publicaciones. Además, mediante análisis estadístico de chi-cuadrado (χ^2) y odds ratio, la población ecuatoriana analizada ha mostrado que el polimorfismo IL1B-31(T>C)/-511(C>T) sería un factor de riesgo (OR=3.17; CI 1.27-7.90; p<0.05) en el hospedero para desarrollar cáncer gástrico tras la infección persistente con *H. pylori*.

Palabras claves: Cáncer gástrico, *Helicobacter pylori*, interleuquina 1 beta, polimorfismos.

Rev Metro Ciencia 2011; 20(2): 46-52

INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* fue el primer patógeno bacteriano clasificado como carcinógeno tipo I por la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC)¹. En los países en vías de desarrollo, se estima que la infección con este patógeno tiene una alta prevalencia, de 70-90%, en la población desde temprana edad^{1,2,3}. *H. pylori* está involucrado en la etiología del cáncer

Abstract: Gastric carcinogenesis is a complex process that involves many factors, such as *Helicobacter pylori*. The variety of clinical outcomes resulting from the infection suggests that host characteristics can be a determinant cause for disease development. This study shows data on the -31(T>C)/-511(C>T) and +3954(C>T) polymorphisms of the interleukin 1 β gene in 143 studied Ecuadorian individuals, divided into a control group of individuals lacking infection and gastric lesions; and an affected group with *H. pylori* infection and gastric cancer. The allelic and genotypic frequencies resulted from the PCR-RFLP (PCR - Restriction fragment length polymorphism) technique and coincided with data from other publications. Also, chi-square (χ^2) and odds ratio statistics show that the IL1B-31(T>C)/-511(C>T) polymorphism is a significant host risk factor (OR=3.17; CI 1.27-7.90; p<0.05) for the development of gastric cancer in *H. pylori*-infected individuals of the Ecuadorian population.

Key words: Gastric cancer, *Helicobacter pylori*, interleukin 1 beta, polymorphisms.

gástrico y úlceras gástricas^{4,5} subsecuentes al desarrollo de atrofia gástrica y otras lesiones precancerosas^{6,7,8,9} que resultan de su colonización persistente y la inflamación crónica de la mucosa gástrica¹⁰. Las tasas más altas de incidencia de cáncer gástrico han sido reportadas en Asia del Este^{11,12,13}. Ciertas zonas de Latinoamérica también presentan alta incidencia de la patología, siendo Costa Rica, Chile y Ecuador los países con mayor tasa de mortalidad debida a dicho cáncer en el continente^{14,15,16}. A pesar del evidente riesgo de cáncer debido a la infección por este patógeno^{6,17,18,9} las diferencias individuales en la respuesta hospedera frente a la infección podrían, en parte,

Correspondencia: César Paz-y-Miño, M.D. D.B.
Dirección: Av. de los Granados E12-41 y Colimes, 1er piso.
Teléfono: (593-2) 3970000
e-mail: cpazymino@udla.edu.ec

explicar la razón por la cual solo algunos individuos tienen predisposición a desarrollar el fenotipo de cáncer gástrico^{17,10,1,19}. Los genes que codifican las citoquinas y moléculas relacionadas poseen regiones polimórficas que se considera que alteran la transcripción génica y por lo tanto influyen sobre los procesos inflamatorios en respuesta a las enfermedades infecciosas^{10,20}. Recientemente, los polimorfismos del gen *IL1B*, un potente inhibidor de la secreción gástrica, han sido asociados con las diferencias funcionales en el efecto de la citoquina IL1β sobre su secreción^{21,22}. La producción de la interleuquina 1β promueve la inflamación y es importante en el momento de iniciación y amplificación de la respuesta inflamatoria frente a la infección por patógenos²³. Inicialmente, la secreción de esta citoquina tiene la función de mantener la integridad de la mucosa gástrica al producir hipoclorhidria y dar aviso de la infección del patógeno mediante su actividad proinflamatoria^{22,24}. Sin embargo, su producción alterada puede generar daño estructural y funcional del tejido²⁵. La asociación entre los polimorfismos de *IL1B* y varios tipos de cáncer, en especial con el gástrico, ha sido notablemente investigada en algunas poblaciones²⁶⁻³⁰. Este estudio se enfoca en un polimorfismo de la región promotora del gen *IL1B* (-31T>C/-511C>T) y un polimorfismo silencioso de la secuencia codificante del gen (+3954C>T)^{23,31,33}. El primero, involucrado en la alteración de la regulación de la transcripción al ubicarse en la caja TATA del gen y en la zona de unión a factores de transcripción inhibidores de la expresión génica, mientras que *IL1B*+3954C>T está involucrado en la alteración de producción de interleuquina 1β en ensayos *in vitro*^{23,33,34}. Este estudio presenta datos novedosos de estos polimorfismos en la población ecuatoriana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección y descripción de los participantes

Primero, el grupo de afectos resultó de la recolección de biopsias gástricas de individuos que cumplieran con la condición de presentar cáncer gástrico y simultáneamente infección por *H. pylori*, diagnosticadas por microscopía. El estudio es retrospectivo caso-control, respaldado por los comités de investigación de los hospitales que ofrecieron las muestras. Así, se obtuvo 58 biopsias gástricas embebidas en parafina del Área de Patología del Hospital de SOLCA de Quito y 15 muestras adicionales del Área de Patología del Hospital Andrade Marín, dando un total de 73 muestras. El grupo control consistió en 70 individuos con ausencia de

mucosa afectada e infección; estas muestras fueron aportadas por el Laboratorio de Biología Molecular de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. El grupo afecto consistió en 43 casos de hombres de edad promedio de 61.02 ± 1.9 años y 30 mujeres de edad promedio de 62.33 ± 2.6 años de edad. Por otro lado, el grupo control fue de 29 hombres con 46.79 ± 2.3 años de edad promedio y 41 mujeres de 53.85 ± 2.9 años promedio. Toda muestra del grupo afecto fue clasificada de acuerdo a la Clasificación de Lauren y la totalidad de las muestras contó con su respectiva historia clínica y consentimiento informado. Las muestras se procesaron en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de las Américas (UDLA).

Información técnica

Para la extracción de ADN se utilizó el PureLink™ Genomic DNA Kit de Invitrogen™ (Carlsbad, CA) con las siguientes modificaciones: se eliminó la parafina manualmente utilizando una hoja de bisturí No. 11 seguido de tres lavados consecutivos con xileno antes de la digestión “overnight” con proteinasa K. Se realizaron tres amplificaciones por PCR para obtener las regiones donde se ubican los polimorfismos y, posteriormente, realizar la respectiva restricción enzimática para revelar el genotipo individual. El volumen total de la reacción se constituyó de: 11.7 µl de H₂O MilliQ, 2.5 µl de buffer Invitrogen 10X (200 mM Tris pH 8.4, 500 mM KCl), 0.8 µl de 50 mM MgCl₂, 0.5 µl de 100 mM mix dNTP, 2.5 µl de primer forward (0.2 µM), 2.5 µl de primer reverso (0.2 µM), de Invitrogen, más 0.5 µl de Taq polimerasa 1U (Invitrogen) y 4 µl de ADN (correspondiente a 200 ng/µl por reacción). Además, el programa de PCR utilizado comprendió un paso de desnaturización inicial a 94°C por 10 minutos seguido por desnaturización de 30 s a 95°C. A continuación, la etapa de anillamiento de 30 s a la temperatura correspondiente a cada set de primers y extensión de 45 s a 72°C, con una extensión final de 4 min a 72°C realizando 35 ciclos. Una vez obtenidos los fragmentos amplificados, se dio paso a la restricción enzimática, para la cual se usaron 10 µl de productos PCR más 2 µl de Buffer REACT 2 10X, 0.8 µl de la enzima correspondiente de Invitrogen y 7.2 µL de H₂O MilliQ en un volumen final de 20 µl que fue incubado a la temperatura óptima de la enzima utilizada por un período mínimo de 3 horas. En la *Tabla 1* se observan los detalles sobre primers, temperaturas de anillamiento y restricción enzimática para cada zona amplificada.

Tabla 1. Detalles sobre amplificación y genotipaje mediante PCR-RFLP.

Polimorfismo	IL1B-511 C>T	IL1B+3954 C>T	IL1B-31 T>C
Amplificación	155 bp*	249 bp	239bp
T° anillamiento	60,3	58,0	53,0
Primers	FW5'-GCCTGAACCCTGCATACCGT-3' RV5'-GCCAATAGCCCTCCCTGTCT-3' ²⁷	FW5'-GTTGTCATCAGACTTTGACC-3' RV5'-TTCAGTTCATATGGACCAGA-3' ²⁶	FW5'-GTTGTCATCAGACTTTGACC-3' RV5'-TTCAGTTCATATGGACCAGA-3' ²⁶
Enzima de restricción	AvaI (10 U/µL) Invitrogen	TaqI (10 U/µL) Invitrogen	AluI (10 U/µL) Invitrogen
T° digestión	37	65	37
Genotipos	CC(88bp y 67bp); CT(155 bp, 88bp y 67bp); TT(155 bp)	CC(135bp y 114bp); CT(249bp, 135bp y 114bp); TT(249bp)	CC(239bp); CT(92bp, 147 bp y 239bp); TT(92bp y 147bp)

*pb: pares de bases

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron posteriormente utilizados para calcular las frecuencias alélicas y genotípicas tanto del grupo afecto como del grupo control. Además, se realizó el cálculo de Hardy-Weinberg seguido del test de chi-cuadrado (χ^2). Finalmente se hizo el cálculo de odds ratio (OR) para evidenciar el riesgo particular de alguno de los genotipos observados para desarrollar cáncer gástrico debido a la infección con la bacteria. Estas estadísticas se desarrollaron mediante el programa SPSS v.17 (Chicago, IL) para Windows.

RESULTADOS

Las historias clínicas de los individuos afectos se revisaron y las entidades histológicas se clasificaron de acuerdo a la Clasificación de Lauren obteniendo los resultados detallados en la *Tabla 2*. Estos datos coinciden con la información de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la ocurrencia de cáncer en zonas de alto riesgo. El adenocarcinoma prevalece en la población masculina y total mientras que el adenocarcinoma difuso prevalece en mujeres. Se ha denominado SAI (sine alter indicatio) a aquellos casos cuyas historias clínicas señalaban el diagnóstico de cáncer gástrico mas no su tipo o clasificación. Los genotipos resultantes tras la digestión con las enzimas de restricción respectivas generaron los datos incluidos de la *Tabla 3*.

Tabla 4. Frecuencias alélicas, genotípicas y datos de Hardy-Weinberg.

Grupo	Genotipo	No. individuos	%	No. alelos	Frecuencias genotípicas	Frecuencias esperadas	Frecuencias alélicas	χ^2 HW ^a	p
Afecto	CC	29	39,73	58	0,40	0,29	0,54	12,92 ^{*b}	3,2x10 ⁻⁴
	TT	23	31,51	46	0,32	0,21	0,46		
	CT	21	28,77	42	0,29	0,50			
	Total	73							
Control	CC	36	51,4	72	0,51	0,48	0,69	1,81	0,17
	TT	9	12,9	18	0,13	0,09	0,31		
	CT	25	35,71	50	0,36	0,43			
	Total	70							
Polimorfismo IL1B+3954(C>T)									
Afecto	CC	54	74,0	108	0,74	0,73	0,86	0,22	0,64
	TT	2	2,7	4	0,03	0,02	0,14		
	CT	17	23,3	34	0,23	0,25			
	Total	73							
Control	CC	49	70	98	0,70	0,67	0,82	2,08	0,15
	TT	4	5,71	8	0,06	0,03	0,18		
	CT	17	24,3	34	0,24	0,29			
	Total	70							
Polimorfismo IL1B-31(T>C)									
Afecto	TT	28	38,35	56	0,38	0,27	0,52	14,85 ^{*b}	1,1x10-4
	CC	25	34,24	50	0,34	0,23	0,48		
	CT	20	27,39	40	0,27	0,50			
	Total	73							
Control	TT	35	50,00	70	0,50	0,46	0,68	2,3	0,12
	CC	10	14,29	20	0,14	0,10	0,32		
	CT	25	35,71	50	0,36	0,44			
	Total	70							

^aHW: Hardy Weinberg.^b *: dato estadísticamente significativo.**Tabla 2. Entidades histológicas de la población estudiada, según la clasificación de Lauren.**

Tipo histológico	No. casos mujeres	No. casos varones	No. total de casos	% Total de casos
Adenocarcinoma intestinal	13	23	36	49,3
Adenocarcinoma difuso	15	14	29	21,2
SAI (sin otra especificación)	2	6	8	5,8
Total	30	43	73	100

Tabla 3. Genotipos y alelos en la población estudiada total.

Polimorfismos	Genotipos			% Alelos	
	CC (%)	TT (%)	CT (%)	C	T
Adenocarcinoma difuso	65 (45,45)	32 (22,37)	46 (32,16)	83,92	16,08
SAI (sin otra especificación)	103 (72,02)	6 (4,19)	34 (23,77)	61,54	38,46
Total	35 (24,47)	36 (44,05)	45 (31,46)	67,46	32,53

Tanto para el polimorfismo *IL1B-511C>T* como para *IL1B+3954C>T*, el alelo predominante es el alelo normal C en el total de la población estudiada (83.92% y 61.54%, respectivamente). La *Tabla 4* muestra los datos de las frecuencias genotípicas y alélicas encontradas, además del cálculo del equilibrio Hardy-Weinberg. Mientras que los grupos afecto (χ^2 HW=0.22; $p>0.05$) y control (χ^2 HW=2.08; $p>0.05$) cumplen con el equilibrio para el polimorfismo *IL1B+3954C>T*, el grupo afecto (χ^2 HW=12.92; $p<0.05$) en cuanto al polimorfismo *IL1B-511C>T* estaría fuera de equilibrio al contrario del grupo control (χ^2 HW=1.81; $p>0.05$). A su vez, el análisis de χ^2 reveló que existen diferencias significativas entre los grupos estudiados para el polimorfismo *IL1B-511C>T* ($\chi^2=10.1$; $p<0.05$), mientras que hubo ausencia de diferencias significativas entre los dos grupos estudiados para el polimorfismo *IL1B+3954C>T* ($\chi^2=0.021$; $p>0.05$), como se indica en la *Tabla 5*. Finalmente, el cálculo de OR consideró al genotipo homocigoto normal y alelo normal C como referencia de ambos polimorfismos. En el caso del polimorfismo *IL1B-511C>T* se observó que el genotipo homocigoto raro TT tiene un OR de 3.17 con significancia (OR=3.17; CI 1.27-7.90; $p<0.05$) al compararlo con el genotipo homocigoto normal. La *Tabla 6* detalla los datos obtenidos mediante el cálculo de OR, de los cuales sobresale el resultado mencionado. Además, se realizó la genotipificación complementaria del polimorfismo *IL1B-31* en la población y se observó la prevalencia del genotipo homocigoto normal (TT) en la totalidad de la muestra estudiada. El análisis de χ^2 mostró que existen diferencias significativas en los grupos control y afecto ($\chi^2=11.25$; $p<0.05$) y el equilibrio Hardy-Weinberg confirma que el grupo afecto (χ^2 HW=14.85; $p<0.05$) está fuera de equilibrio en comparación con el grupo control (χ^2 HW=2.3; $p>0.05$). Finalmente, el OR revela datos significativos para el genotipo CC con respecto al TT de referencia (OR=3.12; CI 1.29-7.58; $p<0.05$).

Tabla 5. Análisis de χ^2 .

Polimorfismo <i>IL1B-511</i> (C>T)			χ^2	p	
Genotipo	CC	TT	CT	10,1* ^a	0,006
Afectos	6	31	21		
Controles	7	38	25		
Polimorfismo <i>IL1B +3954</i> (C>T)					
Genotipo	CC	TT	CT	0,021 ^{NS b}	0,98
Afectos	45	2	11		
Controles	49	4	17		
Polimorfismo <i>IL1B -31</i> (C>T)					
Genotipo	CC	TT	CT	11,25*	0,003
Afectos	23	20	15		
Controles	35	10	25		

^a*: dato estadísticamente significativo.^bNS: dato estadísticamente no significativo.*Tabla 6. Asociación entre polimorfismos y riesgo de cáncer gástrico entre casos y controles.*

Polimorfismos	Genotipos	No. Afectos	No. Control	OR	95% CI	p
<i>IL1B -511</i>	CC	29	36	1,0 (referencia)		
	CT	21	25	1,043	[0,48-2,22]	1 ^{NSa}
	TT	23	9	3,17	[1,27-7,90]	0,017 ^{*b}
	CT+TT	44	34	1,6	[0,82-3,12]	0,18 ^{NS}
<i>IL1B +31</i>	CC	54	49	1,0 (referencia)		
	CT	17	17	0,90	[0,42-1,97]	0,84 ^{NS}
	TT	2	4	0,45	[0,08-2,59]	0,43 ^{NS}
	CT+TT	19	21	0,78	[0,39-1,70]	0,58 ^{NS}
<i>IL1B -31</i>	TT	28	35	1,0 (referencia)		
	CT	20	25	1	[0,46-2,16]	1 ^{NS}
	CC	25	10	3,12	[1,29-7,58]	0,012*
	CT+CC	45	35	1,6	[0,82-3,12]	0,18 ^{NS}

^aNS: dato estadísticamente no significativo.^b*: dato estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN

El cáncer gástrico surge a partir de alteraciones de las redes moleculares que controlan la proliferación, desarrollo y muerte celular en el epitelio gástrico por acción de factores externos e internos, como el perfil genético del hospedero y el componente virulento de *H. pylori*^{18,9}. La clasificación de las muestras afectas, según la Clasificación de Lauren, ratifica los datos esperados por la OMS para países con alta incidencia de cáncer gástrico y confirman la asociación de la bacteria con esta patología^{35,36}. La mayor ocurrencia del adenocarcinoma intestinal es notable (49.3% del total de casos afectos estudiados, 55% de los casos exceptuando SAI), al contrario de lo que sucede en los países desarrollados en los cuales esta entidad histológica va en declive por la prevalencia cada vez menor de la infección por *H. pylori*³⁵. El tipo difuso y más agresivo se presentó en un número similar de casos en mujeres (n=15) y hombres (n=14). Los casos afectos estudiados son de personas de edad avanzada (promedio de 60 años), lo que concuerda con la cifra nacional de edad promedio de diagnóstico de cáncer gástrico de 66 años³⁷. En el modelo de progresión de patologías gástricas, el cáncer es la última etapa caracterizada por la desaparición de la bacteria. Este aspecto limitó el estudio en dos áreas importantes: primero, el diagnóstico por microscopía de *H. pylori* en las muestras parafinadas de cáncer gástrico limitó el número de muestra al excluir casos diagnosticados con cáncer que posiblemente sí fueron infectados con la bacteria en etapas previas al cáncer.

De hecho, con frecuencia los individuos que desarrollan cáncer fueron infectados por la bacteria tempranamente y ésta había desaparecido hace años³⁸. Además, a pesar de que los individuos infectados con la bacteria tienen de 3-6 veces más probabilidades de presentar cáncer gástrico¹⁹, solo un pequeño porcentaje (2-5) llega a desarrollarlo³⁹. Por otro lado, la desaparición de la bacteria en esta etapa final no permite complementar el estudio con datos acerca de la bacteria, como virulencia y cepas encontradas, debido a la escasa cantidad de ácido nucleico bacteriano presente en la etapa de cáncer y en especial en muestras parafinadas. La complejidad de la carcinogénesis gástrica ha descartado que la bacteria sea el único factor de riesgo; las particularidades genéticas de la respuesta inmunitaria del hospedero han tomado importancia^{40,20}. La defensa frente a la invasión de la bacteria es una reacción inmunitaria inicial por medio de la cual la interleuquina 1β cumple una función proinflamatoria y promueve la neutralización del pH que garantizaría la protección del epitelio evitando daños más severos. Los polimorfismos del gen IL1B que se han relacionado con la sobreexpresión de esta citoquina y, por lo tanto, con una caótica respuesta inmunitaria, son *IL1B-511/IL1B-31* e *IL1B+3954*. La distribución de la frecuencia genotípica (45.4% CC, 22.37%TT, 32.16%CT) y alélica (83.92%C, 16.08%T) del polimorfismo *IL1B-511* en la población ecuatoriana estudiada concuerda con la menor presencia del homocigoto raro TT en todas las poblaciones de las que se tienen reportes (España, China, Portugal, Japón Egipto y Estados Unidos)⁴²⁻⁴⁶, así como la prevalencia del alelo C, pero denota la mayor presencia del homocigoto CC en comparación al heterocigoto CT, algo observado en menos estudios (Holanda, Portugal)^{47,43}. En cuanto al polimorfismo *IL1B+3954*, la distribución en la población ecuatoriana concuerda con los datos de las poblaciones de otros estudios (Venezuela, Gran Bretaña, India, España, China, Taiwán, Turquía, Holanda, Japón, Egipto y Estados Unidos) con la mayor presencia del homocigoto CC, menor del homocigoto TT y consecuente prevalencia del alelo C^{41,42,48,49}. Este último polimorfismo se ha relacionado con cuadros de enfermedades periodontales agresivas⁵⁰ debido a la inflamación crónica con patógenos y han atribuido las variaciones en la expresión de interleuquina a esta transición base a base. La relación entre la inflamación y el cáncer han sido bien establecidos^{30,20,51}; sin embargo, estudios previos de *IL1B+3954* en cáncer gástrico por infección con *H. pylori* en varias poblaciones (México, China, Taiwán, Estados Unidos y europeos caucásicos), al igual que en el presente estudio, demostraron ausencia de diferencias significativas^{5,23,53}, opuesto a lo que sucede en otras poblaciones^{34,54,55}. Los datos de distribución para el polimorfismo *IL1B-31* no han sido publicados extensamente, posiblemente debido a que esta información puede derivarse de los resultados de *IL1B-511* por estar en desequilibrio de ligamiento. Los resultados obtenidos para la población ecuatoriana para *IL1B-31* (*Tabla 3*) apoyan esta conclusión y a su vez constituyen datos adicionales que caracterizan a la población. Tras los análisis estadísticos, el genotipo homocigoto TT de *IL1B-511* muestra un riesgo tres veces mayor de generar cáncer en individuos infectados con *H. pylori* en comparación con los individuos que presentan

otros genotipos (OR=3.17; CI 1.27-7.90; p<0.05). A este mismo genotipo se le ha atribuido la elevación del pH del jugo gástrico en población japonesas^{27,56}, un leve incremento de interleuquina 1β en células sanguíneas mononucleares periféricas estimuladas⁵⁷ y la amplificación de la respuesta inmunitaria que lleva al desarrollo de lesiones gástricas⁵⁸. Este mismo genotipo ha obtenido resultados significativos de riesgo en otras publicaciones^{5,24,28}. Por el contrario, las zonas de alta incidencia de cáncer en China no han obtenido resultados significativos de este polimorfismo²⁸, así como la población de Brasil⁵⁹. En otras poblaciones, es el alelo raro T el que presenta un significativo riesgo de desarrollo de cáncer. Además, cuando los polimorfismos de riesgo combinan con los genotipos más virulentos de *H. pylori*, el riesgo de desarrollar cáncer gástrico aumenta, por lo que el rol del huésped y de la bacteria en la infección serían factores determinantes del cuadro clínico final así como de la distribución del cáncer alrededor del mundo^{23,35,60}. En el Ecuador, por ser una zona de alta incidencia de cáncer gástrico y de alto porcentaje de infección por *H. pylori* ya en la niñez, se requiere conocer los elementos que puedan revertir o evitar este padecimiento. Los datos presentados en este estudio son de gran importancia dentro de la caracterización genética de la población ecuatoriana y contribuye con datos importantes acerca del rol del huésped dentro de la compleja carcinogénesis gástrica, en particular del polimorfismo *IL1B-511/IL1B-31*.

REFERENCIAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Mandeville KL, Krabshuis J, Gwamzhi Ladep N, Mulder CJ, Quigley EM, Khan SA. Gastroenterology in developing countries: issues and advances. World J Gastroenterol 2009;15(23):2839-2854.
2. Gómez NA, Salvador A, Vargas PE, Zapatier JA, Álvarez J. Seroprevalencia de Helicobacter pylori en la población infantil ecuatoriana. Rev Gastroenterol Perú 2004;24(1):230-233.
3. Debets-Ossenkopp Y, Reyes G, Mulder J, M. aan de Stegge B, Peters JT, Savelkoul PH et al. Characteristics of clinical Helicobacter pylori strains from Ecuador. J Antimicrob Chemother 2003;51(1):141-145.
4. Wang G, Maier RJ. A recB-like helicase in Helicobacter pylori is important for DNA repair and host colonization. Infect Immun 2009;77(1):286-291.
5. El-Omar EM. The importance of interleukin 1 beta in Helicobacter pylori associated disease. Gut 2001;48(1):743-747.
6. Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Naito M, Wakai K, Tarima K et al. Associations of a PTPN11 G/A polymorphism at intron 3 with Helicobacter pylori seropositivity, gastric atrophy and gastric cancer in Japanese. BMC Gastroenterol 2009;9:51.
7. Uemura N, Okamoto S, Tamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345(11):784-789.
8. Kikuchi S. Epidemiology of Helicobacter pylori and gastric cancer. Gastric Cancer 2002;5(1):6-15.

9. Amieva MR, El-Omar E. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2008;134(1):306-3023.
10. Rad R, Dossumbekova A, Neu B, Lang R, Bauer S, Saur D et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation *Helicobacter pylori* during infection. *Gut* 2004;53:1082-1089.
11. Naylor GM, Gotoda T, Dixon M, Shimoda T, Gatta L, Owen R et al. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut* 2006;55(11):1545-1552.
12. Goto Y, Ando T, Nishio K, Hawai S, Ishida Y, Naito M et al. Grb2-associated binder 1 polymorphism was associated with the risk of *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy. *Int J Med Sci* 2007;4(1):1-6.
13. Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J Gastroenterol* 2006;12(1):17-20.
14. McColl KE, El-Omar EM, Gillen D. Interaction between *H. pylori* infection, gastric acid secretion and anti-secretory therapy. *Brit Med Bull* 1998;54(1):121-138.
15. Muller B, Gallardo J, González P, Cazap E, Carrazo S, Baeza R et al. Conclusiones del Primer Consenso Latinoamericano en Cáncer Gástrico: Terapias perioperatorias y tratamiento paliativo; 2007 abril 25-28; Santiago de Chile, Chile. *Rev Chil Cancerol Hematol* 2007;1:1-4.
16. Pan American Health Organization. Fact sheet: Cancer in Latin America and the Caribbean [Internet]. Washington: Cancer Stakeholders Meeting; 2008 Jun [cited 2011 Jul 19]. 5p Available from: <http://www.paho.org/english/ad/dpc/nc/pcc-fact-sheet-LAC.pdf>.
17. Lochhead P, El-Omar EM. Gastric cancer. *Brit Med Bull* 2008;85(1):87-100.
18. Torres J, Backert S. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008;13(1):13-17.
19. World Gastroenterology Organization. Practice guidelines: *Helicobacter pylori* in developing countries. [Internet]. World Gastroenterology Organization; 2010 Aug [cited 2011 Jul 19]. 15p Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/helicobacter-pylori-in-developing-countries.html>
20. Kang S, Kim JW, Park NH, Song YS, Park SY, Kang SB et al. Interleukin-1 β -511 polymorphism and risk of cervical cancer. *J Korean Med Sci* 2007;22(1):110-113.
21. Palli D, Saieva C, Luzzi I, Masala G, Topa S, Sera F et al. Interleukin-1 gene polymorphisms and gastric cancer risk in a high-risk Italian population. *Am J Gastroenterol* 2005;1941-1948.
22. Moorchung N, Srivastava AN, Gupta NK, Ghoshal UC, Achyut BR, Mittal B. Cytokine gene polymorphisms and the pathology of chronic gastritis. *Singapore Med J* 2007;48(5):447.
23. Sicinschi LA, Lopez-Carrillo L, Constanza Camargo LM, Correa P, Sierra RA. Cancer risk in a Mexican population: role of *Helicobacter pylori* cagA infection and polymorphisms in interleukin-1 and-10 genes. *Int. J Cancer* 2006;118(3):649-657.
24. Gómez Zuleta M, Otero Regino W, Ruiz Lobo X. Factores de riesgo para cáncer gástrico en pacientes colombianos. *Rev Col Gastroenterol* 2009;24(2):134-143.
25. Tu S, Bhagat G, Cui G, Takaishi S, Kurt-Jones EA, Rickman B et al. Overexpression of Interleukin-1[β] Induces Gastric Inflammation and Cancer and Mobilizes Myeloid-Derived Suppressor Cells in Mice. *Cancer Cell* 2008;14(1):408-419.
26. Morán Y, Cañas M, Grimán P, Camargo M, Rivero MB, Chiurillo MA. Distribución de polimorfismos genéticos de interleuquina-1 en individuos de la región centrooccidental de Venezuela. *Acta Coloma* 2009;14(1):185-194.
27. Kato S, Onda M, Yamada S, Matsuda N, Tokunaga A, Matsukura N. Association of the interleukin-1 β genetic polymorphism and gastric cancer risk in Japanese. *J Gastroenterol* 2001;36(10):696-699.
28. Correa P, Schneider BG. Etiology of Gastric Cancer: What Is New? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(8):1895.
29. Troost E, Hold GL, Smith MG, Chow WH, Rabkin CS, McColl KE et al. The role of interleukin-1 β and other potential genetic markers as indicators of gastric cancer risk. *Can J Gastroenterol* 2003;Suppl B:8B-12B.
30. Macarthur M, Hold GL, El-Omar EM. (2003). Inflammation and cancer II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;286(4):G515-G520.
31. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Myllie DH, Bingle C et al. Nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet* 2006;15(4):519-529.
32. Hall SK, Perregaux CG, Gabel CA, Woodworth T, Durham LK, Huizinga TWF et al. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 gene with secretion of Interleukin-1 protein. *Arth Rheum* 2004;50(6):1976-1983.
33. Ferreira AC, Isomoto H, Moriyama M, Fujioka T, Machado JC, Yamaoka Y. Helicobacter and gastric malignancies. *Helicobacter* 2008;13(1):28-34.
34. Cañas M, Morán Y, Rivero MB, Bohórquez A, Villegas V, Rendón Y et al. Polimorfismo genético de interleuquina-1B: Asociación con cáncer gástrico en la población de alto riesgo del Centrooccidente de Venezuela. *Rev Med Chile* 2009;137(1):63-70.
35. Houghton J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology* 2005;128(6):1567-1578.
36. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12(19):2979-2990.
37. Registro Nacional de Tumores. Estómago. En: Registro Nacional de Tumores, Epidemiología del cáncer en Quito y en otras regiones del Ecuador. Quito: SOLCA; 2009. pp.84-85.
38. Axon A. Relationship between *Helicobacter pylori* gastritis, gastric cancer and gastric acid secretion. *Adv Med Sci* 2007;52:55-60.

39. Ramírez Ramos A, Sánchez Sánchez R. Helicobacter pylori y cáncer gástrico. *Rev Gastroenterol Peru* 2008;28(3):258-266.
40. Tsuji S, Tsujii M, Murata H, Nishida T, Komori M, Yasumaru M et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer: Underlying molecular and cellular mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006;12(11):1671-1680.
41. Pastor IJ, Laso FJ, Romero A, González-Sarmiento R. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and alcoholism in Spanish men. *Alcohol* 2005;40:181-186.
42. Zeng ZR, Hu PJ, Hu S, Pang RP, Chen MH, Ng M et al. Association of interleukin 1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China. *Gut* 2003;52(12):1684-1689.
43. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, Carvalho R, Oliveira C, Figueiredo C et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001;121(4):823-829.
44. Nishimura M, Kawakami H, Komure O, Maruyama H, Morino H, Izumi T et al. Contribution of the interleukin-1beta gene polymorphism in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2002;17(4):808-811.
45. Hegab AE, Sakamoto T, Saitoh W, Nomura A, Ishii Y, Morishima Y et al. Polymorphisms of TNFalpha, IL1beta, and IL1RN genes in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;329(4):1246-1252.
46. Cantagrel A, Navaux F, Loubet-Lescoulie P, Nourhashemi F, Enault G, Abbal M et al. Interleukin-1 beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4 and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42(6):1093-1100.
47. Stokkers PC, Van Aken BE, Basoski N, Reitsma PH, Tytgat GN, Van Deventer SJ. Five genetic markers in the interleukin 1 family in relation to inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;43(1):33-39.
48. Carter MJ, Jones S, Camp NJ, Cox A, Mee J, Warren B et al. Functional correlates of the interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in the colonic mucosa in ulcerative colitis. *Genes Immun* 2004;5(1):8-15.
49. Manchanda PK, Bid HK, Mittal RD. Ethnicity greatly influences the interleukin-1 gene cluster (IL-1b promoter, exon-5 and IL-1Ra) polymorphisms: a pilot study of a north Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6(4):541-546.
50. Guzeldemir E, Gunhan M, Ozcelik O, Tastan H. Interleukin -1 and tumor suppressor necrosis factor α gene polymorphisms in Turkish patients with localized aggressive periodontitis. *J Oral Sci* 2008;50(2):151-159.
51. Lin Wan A, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation and cancer. *J Clin Invest* 2007;117(5):1175-1183.
52. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;412(6842):99.
53. Tseng LH, Chen PJ, Lin MT, Shau WY, Chaung SM, Martin PJ et al. Single nucleotide polymorphisms in intron 2 of the human interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene: further definition of the IL-1 beta and IL-1Ra polymorphisms in North American Caucasians and Taiwanese Chinese. *Tissue Antigens* 2001;57(4):318-324.
54. Con AS, Con-Wong R, Con-Chin GR, Con-Chin VG, Takeuchi H, Valerín AL et al. Serum pepsinogen levels, Helicobacter pylori CagA status, and cytokine gene polymorphisms associated with gastric premalignant lesions in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;6(12):2631-2636.
55. Sierra R, Une C, Ramírez V, Alpízar-Alpízar W, González MI, Ramírez J et al. Relation of atrophic gastritis with Helicobacter pylori -CagA+ and interleukin-1 gene polymorphisms. *World J Gastroenterol* 2008;14(42):6481-6487.
56. Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, Shirai N, Takashima M, Sugimura H. Interleukin 1 β polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology* 2002;123(1):92-105.
57. Pravica V, Asderakis A, Perrey C, Hajer A, Sinnott PJ, Hutchinson IV. In vitro production of IFN-gamma correlates with CA repeat polymorphism in the human IFN-gamma gene. *Eur J Immunogenet* 1999;26(1):1-3.
58. Queiroz DM, Bittencourt P, Becattini J, Camargos AM, Aguiar G, Teles Carvalho A. IL1RN polymorphism and cagA-positive Helicobacter pylori strains increase the risk of duodenal ulcer in children. *Pediatr Res* 2005;58(5):892-896.
59. Gatti LL, Burbano RR, de Assumpcao PP, Smith Mde A, Payao SL. Interleukin-1beta polymorphisms, Helicobacter pylori infection in individuals from Northern Brazil with gastric adenocarcinoma. *Clin Exp Med* 2004;4(2):93-98.
60. Dubois A. Intracellular Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis: An old frontier worth revisiting. *Gastroenterology* 2007;132(3):1177-1180.

Alteraciones hematológicas en un paciente con síndrome de West tratado con ACTH, prednisolona y ácido valproico

Dr. Dennis López N.¹, Dra. Johana Acevo², Dr. Marcelo Roman³

Médico Residente de Postgrado de Pediatría, Universidad Internacional del Ecuador, Hospital Metropolitano¹;

Medico Tratante de Infectología Pediátrica, Hospital Metropolitano²;

Medico Tratante de Neurología Pediátrica, Hospital Metropolitano de Quito³.

Imágenes propias del caso clínico.

Recibido: 14 de mayo. Aceptado: 16 de junio.

Resumen: El síndrome de West es un fenómeno electroclínico limitado casi por entero a los niños menores de un año de edad; afecta más a los varones en una proporción de 3 a 1^{1,14}. Su manejo terapéutico es difícil, ya que no responde a los fármacos antiepilepticos convencionales. Existen fármacos que han demostrado ser útiles; v.gr.: ACTH, prednisolona, vigabatrina, etc. Se describe el caso de un paciente de 8 meses de edad, con síndrome de West tratado con ACTH, prednisolona, y ácido valproico, que acude por presentar fiebre, irritabilidad y lesiones petequiales. La alteración hematológica más frecuentemente observada con el ácido valproico es la trombocitopenia, por lo que se requiere disminuir y/o descontinuar la dosis cuando los niveles de plaquetas se encuentran por debajo de 100.000 mm³.

Palabras claves: Síndrome de West, ACTH, ácido valproico, prednisolona, trombocitopenia.

Rev Metro Ciencia 2011; 20(2): 53-56

Abstract: West syndrome is an electroclinical disorder limited almost exclusively to children younger than one year of age, with a higher predominance in males than females with a ratio of 3 to 1. The therapeutical management is difficult due to the fact that it does not respond well to conventional antiepileptics.

There have been trials with other drugs that have proven efficient like: ACTH, prednisolone, vigabatrine, etc.

A case report of a patient 8 months of age, with West syndrome treated with ACTH, prednisolone and valproic acid that presents with fever, irritability and petechial lesions.

It is known that the most frequent hematologic alteration due to the use of valproic acid is thrombocytopenia, which is why it is important to decrease or discontinue the dose when platlet levels are below 100.000 mm³.

Key words: West syndrome, ACTH, valproic acid, prednisolone, thrombocytopenia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de West o de los espasmos infantiles es una encefalopatía epiléptica generalizada, caracterizada por la triada electroclínica de espasmos epilépticos, retardo del desarrollo psicomotor e hipsarritmia (ondas lentas y puntas de gran amplitud, con un trazado caótico y anárquico)^{4,5,15} en el electroencefalograma^{1,2,14,19}.

Su etiología es variada, pudiéndose distinguir claramente un grupo de pacientes con un cuadro sintomático en el cual priman las causas secundarias como: encefalopatía hipóxico-

isquémica perinatal y problemas prenatales, principalmente las lesiones malformativas y los síndromes neurocutáneos como la esclerosis tuberosa^{1,2,3,17,18}.

Su manejo terapéutico es difícil, ya que no responde a los fármacos antiepilepticos convencionales. Existen fármacos que han demostrado su utilidad; v.gr: ACTH, prednisolona, hidrocortisona, vigabatrina, nitrazepam, ácido valproico¹ (grado de recomendación A, según la medicina basada en evidencias). Sin embargo, no existe consenso sobre el fármaco más eficaz y seguro. Además, las reacciones adversas de estos esquemas terapéuticos son importantes, especialmente cuando se combinan y provocan un daño considerable, como procesos infecciosos o alteraciones hematológicas.

Correspondencia: Dr. Dennis López.

Teléfono: 095 847 093

e-mail: drdennislopez78@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, 8 meses de edad, con síndrome de West, que recibió tratamiento con ACTH por un mes y prednisolona a dosis decrecientes; actualmente se encuentra recibiendo ácido valproico.

Acude por presentar fiebre, tos no productiva, decaimiento, hiporexia, irritabilidad, petequias en el rostro y cuello diseminadas al tórax anterior y extremidades.

Examen físico: febril 38.5°C; piel: petequias diseminadas en todo el cuerpo con predominio en el rostro (*Figura 1*), tórax anterior (*Figura 2*) y miembro superior derecho. Boca: orofaringe hiperémica sin exudados. Cuello: simétrico, no hay rigidez de la nuca, ni adenopatías. Pulmones: murmullo vesicular conservado, saturación de oxígeno 84%, FIO₂ 0.21%. Corazón: RsCsRs, no soplos. TA 90/50 mmHg, FC 163x' (taquicárdico), pulsos presentes, llenado capilar de 3 segundos. Abdomen: suave, depresible, no doloroso, borde hepático palpable, RHA presentes.

Examen neurológico: desarrollo psicomotor: retraso significativo (aún no presenta sostén cefálico ni sedestación), lenguaje: solo sonidos guturales; no hay signos meníngeos, tono muscular conservado y fuerza disminuida.



Figura 1.



Figura 2.

Biometría hemática: leucocitos 6.740, neutrófilos 45%, linfocitos 44%, monocitos 5%, eosinofilos 1%, Hto 29.7%, Hb 10g/l, anemia normocítica normocrómica, plaquetas 37.000 mm³ (plaquetopenia). PCR 30; TP 25, TTP 60, INR 2.3. EMO: normal. Química sanguínea: urea 30 mg/dl, creatinina 0.4mg/dl, TGO 206 U/l, TGP 120 U/l. Electrolitos: Na 136 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 106 mEq/l. Rx de tórax: condensación en la base pulmonar derecha (*Figura 3*). Hemocultivo: negativo.

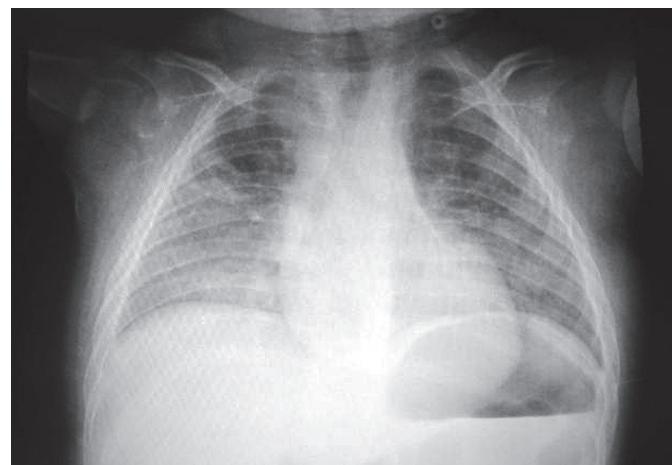


Figura 3.

Es valorado por Neurología Pediátrica que, al examen físico, no encuentra signos meníngeos ni cambios significativos de la condición habitual del paciente, pero, por su edad, podríamos no encontrar estos signos; por esta razón no se descarta un probable proceso infeccioso del SNC; sin embargo, a causa de la trombocitopenia y la prolongación de los tiempos de coagulación, se decidió no realizar punción lumbar y mantener una conducta expectante.

Por haber varios factores de riesgo (menor de un año, esquema de vacunación incompleta y haber recibido terapia inmunosupresora y, por supuesto, su alteración neurológica de base) se consideró una probable sepsis.

Por los antecedentes patológicos y su condición clínica, se decidió iniciar antibioticoterapia con vancomicina y ceftriaxona, pues los principales microorganismos causales en esta edad son: *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*¹⁷.

A las 24 horas de hospitalización se evidenció: taquipnea y mayores requerimientos de oxígeno, por lo cual se realizó una gasometría arterial que evidencia acidosis metabólica, y una nueva biometría hemática: leucocitos: 2.660, Hb: 9.1 g/dl, Hto: 27.5%, plaquetas: 39.000 mm³. Además, se solicitó niveles terapéuticos de ácido valproico que estuvieron en 130 ug/ml (rango normal 50-100 ug/ml), y se decidió reducir la dosis hasta 50%. Sin embargo, en los controles subsiguientes de las plaquetas se evidenció que trombocitopenia persistía, por lo que se decidió suspender el ácido valproico e iniciar levetiracetam.

La evolución clínica fue favorable, se completó la antibioticoterapia por 10 días, y la nueva biometría hemática

reportó leucocitos: 12.140, Hb: 12 mg/dl, Hto: 36.1, plaquetas: 340.000 mm³, por lo cual fue dado de alta con prescripción anticonvulsivante y control por Neurología Pediátrica luego de un mes para realizar un electroencefalograma.

DISCUSIÓN

La fisiopatología del síndrome de West se desconoce. Sin embargo, diversas hipótesis se han postulado para intentar explicarlo; entre ellas, se ha involucrado a la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en la fisiopatología del síndrome de West^{1,2,20,21}. Esta hormona actúa sobre la hipófisis y favorece la liberación de la hormona adrenocorticotropina (ACTH). La ACTH y los glucocorticoides suprimen el metabolismo y la secreción de la hormona liberadora de la corticotropina por un mecanismo de retroalimentación negativa. Se ha sugerido que las agresiones específicas al niño durante un período crítico de su neurodesarrollo, provoca una sobreproducción de hormona liberadora de corticotropina que conlleva hiperexcitabilidad neuronal y crisis convulsivas. La ACTH exógena y los glucocorticoides suprimen la síntesis de la hormona liberadora de la corticotropina, lo que puede explicar su efectividad en el tratamiento de los espasmos epilépticos^{9,15}.

Otra alternativa terapéutica es el ácido valproico, primero como fármaco añadido al tratamiento previo, y después en monoterapia, pues se demostró que podía controlar las crisis en 25-50% de los pacientes¹.

Sin embargo, es importante tener en cuenta las reacciones adversas que pueden presentarse con la administración conjunta de ACTH, prednisolona y ácido valproico, que recibió el paciente, y de esta manera establecer el proceso clínico en el que se encontraba.

Entre los efectos secundarios de la ACTH y los corticoides se encuentran la facilidad para adquirir infecciones, facies cushingoide, hipertricosis, desórdenes hidroelectrolíticos, hipertensión arterial, lesiones de la piel, alteración del metabolismo tiroideo, osteoporosis, hiperglicemia y atrofia cerebral reversible, entre otros^{6,8,11}.

Las infecciones ameritan tratamiento antibiótico de amplio espectro y siempre se debe considerar la presencia de infecciones oportunistas⁸.

Las reacciones adversas del ácido valproico incluyen: irritación gastrointestinal, ganancia de peso, pérdida de cabello ataxia, disartria y elevación persistente de las enzimas hepática, hepatotoxicidad fatal, trombocitopenia reversible, disfunción plaquetaria, alteraciones en la coagulación, pancreatitis hemorrágica, agranulocitosis, hasta encefalopatía y coma⁷.

Los cambios hematológicos que produce el ácido valproico apuntan frecuentemente a la trombocitopenia; sin embargo, se han descrito escasos reportes de leucopenia o de eritroblastopenia con anemia¹⁰.

El ácido valproico genera cambios en los tiempos de coagulación y efectos en la inhibición de la agregación plaquetaria¹⁰. El mecanismo por el cual genera trombocitopenia no es bien conocido; sin embargo, se plantean posibles explicaciones:

- Un efecto tóxico directo en la médula ósea.
- La formación de anticuerpos contra los trombocitos, que rara vez son encontrados debido, quizás, a que la prueba de autoanticuerpos a menudo no se realiza. Los estudios demuestran la presencia de anticuerpos plaquetarios de tipo IgM en pacientes que reciben el fármaco¹⁰.
- Daño directo de la membrana plaquetaria, respaldado por la inhibición en la producción de malonildialdehído generado por el ácido valproico.
- Falla en los niveles de fibrinógeno plasmático¹².

Tohen M. y colaboradores encontraron que la presencia de leucopenia moderada (3.000-4.000 leu/mm³) o severa (menos de 3.000 mm³) fue de 2.1% con la carbamazepina y de 0.4% con el ácido valproico, siendo más frecuente -en ambos casos- la leucopenia en el sexo femenino. La combinación de los dos anticonvulsivantes generaba leucopenia en 1.5% de los pacientes estudiados^{13,16}.

CONCLUSIONES

- La eficacia conjunta de la ACTH y los corticoides en el tratamiento del síndrome de West tiene un nivel de evidencia I a II; sin embargo, deben descartarse, previamente, las contraindicaciones y tomar las precauciones necesarias para evitar las reacciones adversas.
- Cuando existe el antecedente de haber recibido terapia inmunosupresora y se conocen los efectos adversos de los fármacos utilizados para el síndrome de West -además de un cuadro agudo con fiebre, petequias y datos de bacteremia- es importante iniciar la antibioticoterapia de amplio espectro con el fin de controlar y prevenir las infecciones oportunistas.
- La alteración hematológica más frecuentemente observada con el ácido valproico es la trombocitopenia; sin embargo, se han descrito escasos reportes de leucopenia o de eritroblastopenia con anemia.
- La trombocitopenia se manifiesta clínicamente por la presencia de petequias, como en nuestro paciente, por lo que es necesario disminuir la dosis cuando los niveles de plaquetas se encuentran por debajo de 100.000 mm³. Además, se debe tener en cuenta que la vida media del ácido valproico es de doce a diecisésis horas, y tras su suspensión la total eliminación del fármaco en el cuerpo ocurre en alrededor de cuatro días, por lo cual posteriormente se obtendrán valores de plaquetas que estén dentro de los rangos normales.

REFERENCIAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Medina Malo C, Arango G, Carreño O, Uscátegui A. Etiología de la Epilepsia. En: C. Medina Malo, Epilepsia: aspectos clínicos y psicosociales, Editorial Médica Panamericana, Bogotá, 2004:90-109.
2. Medina C. Síndrome de West. Rev Neurología Pediátrica, Colombia.
3. Aicardi J. The International Review of Child Neurology Series: Epilepsy in children, 2nd edition. New York, Raven Press; 1994:44-66,381-393.
4. Vélez A, Eslava J, Nariño D, Mora C, Palacios L. Síndrome de West. Pronóstico a corto plazo. Acta Neurol Colomb 1993;9:260.
5. Campos P. Epilepsia en el niño. Rev Per Neurol 1995;1(1).
6. Armijo J A. Fármacos antiepilepticos y anticonvulsivos, capítulo 29, 2006.
7. Sadock B, Sadock V, Kaplan and Sadock's. Comprehensive textbook of psychiatry, 8th ed. Lippincot Williams & Wilkins, 2005.
8. Uscátegui AM. Inmunoterapia en epilepsia refractaria. Acta Neurol Colomb 2008;24:S46-S50.
9. Best CH, Taylor. El Sistema de control hipotálamo-hipofisario. En: Bases fisiológicas de la Práctica Médica, 11^a edición, cap. 52. West JB (ed). Williams and Wilkins, Baltimore, 1986:1031-1044.
10. Smith FR, Boots M. Sodium valproate and bone marrow suppression. Ann Neurol 198;8;197-9.
11. Kivito S, Lerman R, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children Withwith Cryptogenic Infantile Spasms Treated with High Dose of Adrenocorticotropic Hormone. E 2004;45:255-262.
12. Loiseau P. Sodium valproate, platelet dysfunction, and bleeding. Epilepsia, 1981;22:141-146.
13. Tohen M, Castillo J, Baldessarini RJ, Zarate C, Kando JC. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2228 patients at risk. Am J Psych 152;3:413.
14. Mackay MS, Weiss S, Adams-Webber T, et al. Medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 2004; 62:1668-1681.
15. Oguni, H, Funatsuka M, Sasaki K et al. Effect of ACTH therapy for epileptic spasms without hipsarritmia. Epilepsia 2005;46:709-715.
16. Shinoda S, Skradski S, Araki T et al. Formation of A Tumor Necrosis Factor Receptor 1 molecular scaffolding complex and activation of apoptosis signal-regulating kinase 1. During Seizure-Induced Neuronal Death. European Journal of Neuroscience 2003;17:2065-2076.
17. Sinclair D B. Prednisone therapy in pediatric epilepsy. Pediatr Neurol 2003; 28:194-198.
18. Takahashi Y, Mori H, Mishina M et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluR?2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive Epilepsia Partialis Continua. Epilepsia 2005; 46(Suppl)5:152-158.
19. Verhelst H, Boon P, Buyse G et al. Steroids in intractable childhood epilepsy: Clinical experience and review of the literature. Seizure 2005; 14: 412 - 421.
20. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. Epilepsia 2005;46):1724-1743.
21. Villani F, Avanzini G. The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. Neurol Sci 2002; 23:S33-S.

Causa inusual de abdomen agudo. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Dr. William Aguayo V.¹, Dra. Tamara Merchán²,
Dr. Luis Burbano³, Dra. Ana María C.⁴

Jefe de Residentes de Cirugía General, Universidad Internacional, Hospital Metropolitano¹;
Residente de Cirugía General, Universidad Internacional, Hospital Metropolitano²;
Médico Tratante del Servicio de Cirugía General^{3,4};
Jefa del Servicio de Cirugía General, Hospital Metropolitano⁴.

Recibido: 2 de abril. Aceptado: 5 de mayo.

Resumen: Presentamos a una paciente con dolor abdominal en la fossa ilíaca derecha, de diez días de evolución, sin otros síntomas acompañantes. Fue admitida en nuestro Hospital donde realizamos estudios de diagnóstico diferencial que, inicialmente, no determinaron el origen del dolor abdominal, por lo cual se decidió realizar una laparoscopia diagnóstica que evidenció, de manera inusual, un cuerpo extraño (hueso de pescado).

Palabras claves: Dolor abdominal, abdomen agudo, cuerpo extraño (hueso de pescado), cirugía laparoscópica.

Rev Metro Ciencia 2011; 20(2): 57-60

INTRODUCCIÓN

La ingesta accidental o voluntaria de cuerpos extraños, alimentarios o no, constituye una urgencia médica infrecuente, aunque cada vez su frecuencia aumenta en nuestro medio. Hasta el año 1970 había 200 casos recogidos en la literatura¹, ocurriendo habitualmente en pacientes con determinados factores de riesgo.

La mayoría de los cuerpos extraños (CE) que se ingieren se eliminan espontáneamente, estimándose en 10-20% los casos que requerirán intervención médica. Solamente el 1% de los casos necesitará intervención quirúrgica, siendo excepcional que se produzca un desenlace fatal.

La impactación, perforación u obstrucción ocurren fundamentalmente en zonas intestinales anguladas o de

Abstract: We present a female patient with abdominal pain of ten days duration in right iliac fossa without other accompanying symptoms. She was admitted to our hospital to conduct studies for differential diagnosis. Initially didn't determine the source of abdominal pain, so we decided to perform a diagnostic laparoscopy that found an unusual foreign body (fish bone).

Key words: Abdominal pain, acute abdomen, foreign body (fish bone), laparoscopy-assisted surgery.

estrechamiento fisiológico o patológico. El píloro, el ligamento de Treitz, la válvula ileocecal y el ano son otros lugares potenciales de impactación. Sin embargo, una vez que los objetos han sobrepasado el esófago, la mayoría se elimina sin problemas -incluso los objetos afilados-. No obstante, el riesgo de perforación es mayor cuando los objetos son afilados o de punta metálica, huesos de animales, espinas o palillos de dientes.

Es importante tener un alto índice de sospecha diagnóstica.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de sexo femenino, 76 años de edad, originaria y residente en Quito, casada, católica. Antecedentes patológicos: paludismo, HTA, osteopenia, arritmias cardíacas, alergia a la penicilina. No refiere antecedentes traumáticos o transfusionales. Hace varios años se realizó una salpingectomía. Menopausia hace 30 años. Antecedentes heredofamiliares sin importancia.

Correspondencia: Dr. William Aguayo
Teléfono: 092792591
e-mail: williamaguayomd@hotmail.com

Inició su padecimiento actual, de 10 días de evolución, con dolor abdominal en la fosa ilíaca derecha que se irradia a la región inguinal ipsilateral; el dolor es continuo, de intensidad 5/10 al inicio; se exacerba, posteriormente, durante la deambulación y aumenta su intensidad a 9/10. No hay otros síntomas acompañantes. Además, presenta dolor tipo cólico en el hipocondrio derecho que se incrementa con la ingesta alimentaria. Se automedica analgésicos que mejoran parcialmente el cuadro sintomático. Decide consultar a un especialista que la hospitalizó para complementar los exámenes. Su peso no ha disminuido.

Examen físico: TA 130/75 mmHg, FC 88x', FR 18x', temperatura 36.7°C. Consciente, orientada, bien hidratada. Cardiopulmonar normal. Abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación en el hipocondrio derecho, Murphy (-), McBurney (+), Blumberg (-); peristalsis presente; no se palpa tumor ni adenomegalias. Genitales externos femeninos normales. Miembros inferiores simétricos, no dolorosos a la palpación; no hay edema, movimientos conservados; llenado capilar distal > 2". Sensibilidad normal.

Exámenes de laboratorio al ingreso: Hb 15 g/dl, Hto 44%, leucocitos 6.700, segmentados 47%, plaquetas 215.000, glucosa 90 mg/dl, BUN 17.3, creatinina 1.1mg/dl, Na 139 mEq/l, K 4.14 mEq/l, Cl 109 mEq/l. Pruebas de función hepática normales. Elemental y microscópico de orina normal.

Exámenes de gabinete: ECO abdominal (*Figura 1*): vesícula con litos, pared de 2 mm de diámetro, vía biliar normal de 5 mm de diámetro, hígado normal.

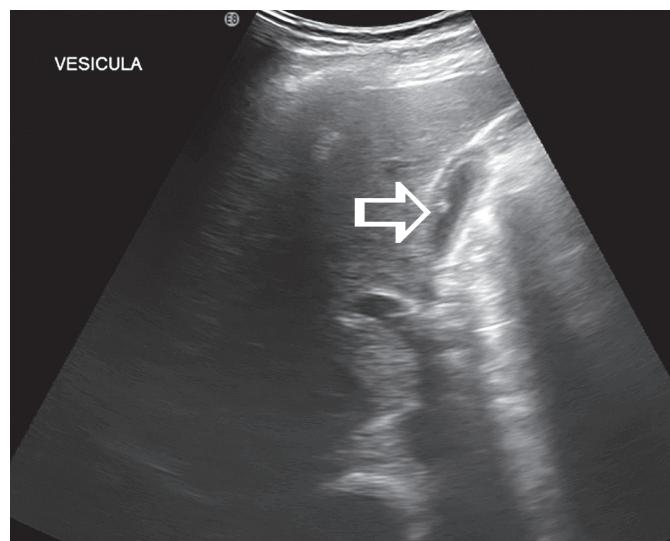


Figura 1. Evidencia de lito en la vesícula.

Debido a que el ECO abdominal no explica el origen del dolor abdominal, se decide realizar un TAC de abdomen (*Figuras 2,3,4*), que evidencia un cuerpo extraño en la fosa ilíaca derecha; el apéndice y las demás estructuras son normales.

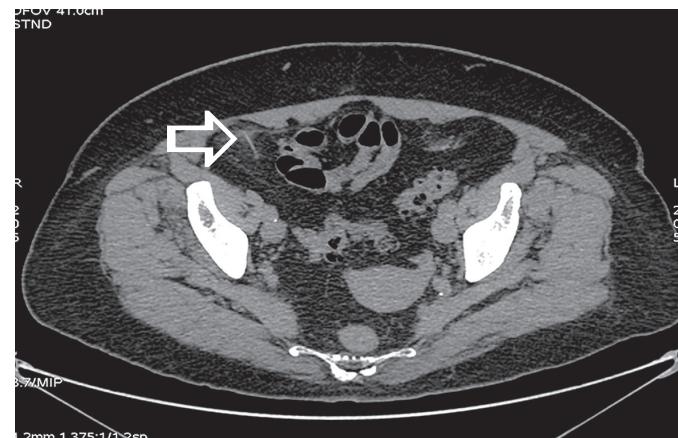


Figura 2. Cuerpo extraño.

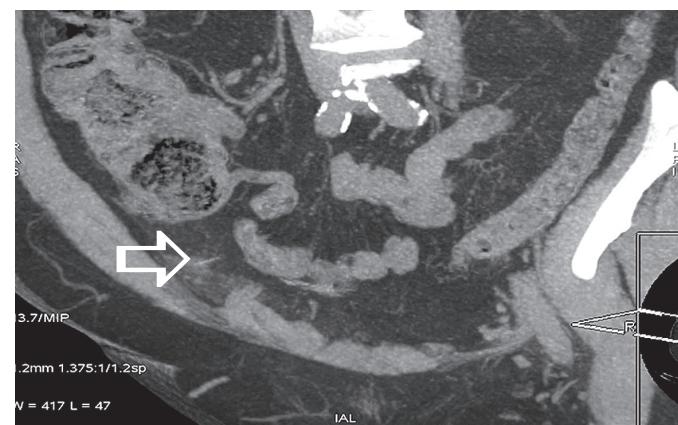


Figura 3. Corte sagital evidencia cuerpo extraño.

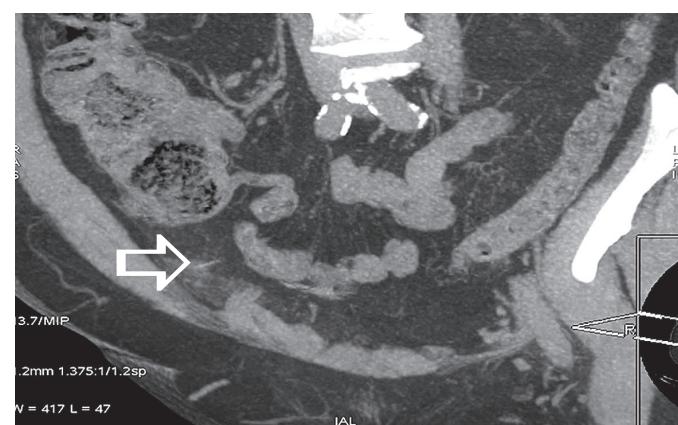


Figura 4. Acercamiento evidencia cuerpo extraño.

Después de obtener los resultados de imagen y de reevaluar a la paciente, ante la duda de colelitiasis más un cuerpo extraño libre en cavidad, se realiza una laparoscopía diagnóstica que evidencia una vesícula de paredes delgadas, no inflamada.

La exploración de la fosa ilíaca derecha evidencia, inmediatamente, un plastrón formado por epiplón adherido a la pared abdominal (*Figura 5*).



Figura 5. Laparoscopía abdominal. Plastrón en la fosa ilíaca derecha.

Inmediatamente después de liberar el plastrón de la pared abdominal se evidencia un cuerpo extraño adherido a la pared abdominal y cubierto por epiplón (Figura 6). Se explora sistemáticamente, las asas intestinales, pero no se evidencia perforación de ninguna asa intestinal; no hay líquido libre.



Figura 6. Cuerpo extraño emplastronado.

Finalmente, se extrae el cuerpo extraño (hueso de pescado) (Figuras 7,8,9). Se efectúa exéresis de un granuloma del epiplón y colecistectomía laparoscópica.



Figura 7. Extracción del cuerpo extraño (hueso de pescado).

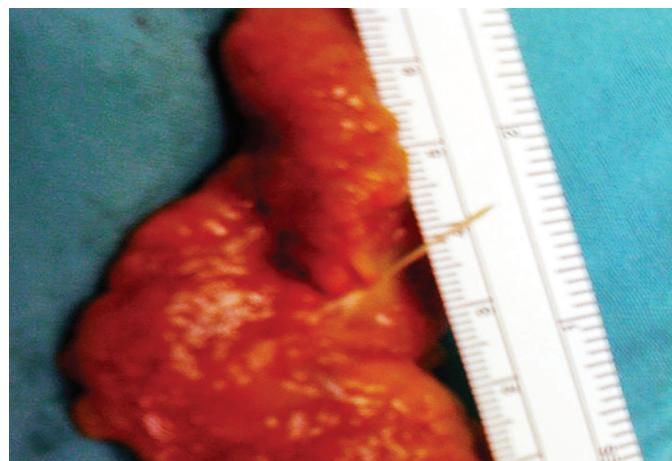


Figura 8. Epiplón + cuerpo extraño.

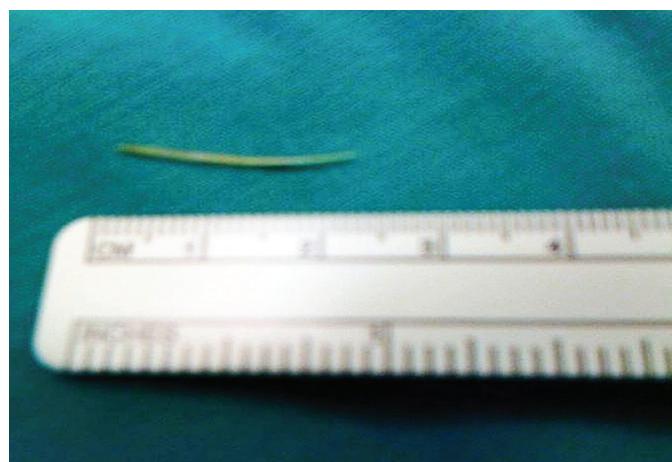


Figura 9. Cuerpo extraño (hueso de pescado).

El postoperatorio cursó sin complicaciones. Se prescribe: nada por vía oral durante 72 horas, dieta líquida al tercer día, analgésicos (AINE), un protector gástrico y un antibiótico profiláctico.

Se la da de alta al quinto día postoperatorio, en buenas condiciones.

DISCUSIÓN

La ingesta de cuerpos extraños como causa de abdomen agudo inflamatorio es poco frecuente; de entre ellos, las producidas por ingesta de hueso de pescado constituyen menos del 1%¹.

Menos del 1% del total de los cuerpos extraños ingeridos llegan a ocasionar perforación intestinal, siendo la localización más frecuente la zona ileocecal (colon -40% e íleon -25%), habiéndose descrito casos en el duodeno y yeyuno^{1,2}. El mecanismo suele ser una combinación de inflamación local (por irritación del cuerpo extraño) y la necrosis de la pared.

Dentro de las perforaciones intestinales no traumáticas, aquellas producidas por un cuerpo extraño representan 20-25% de los casos y, de ellas, las secundarias a espinas y huesos 40%². Es necesario un alto grado de sospecha y un apropiado y rápido manejo desde la urgencia a fin de evitar las

complicaciones propias de su ingestión, así como las derivadas del retardo en el tratamiento³.

CONCLUSIONES

Las perforaciones intestinales por cuerpos extraños son poco frecuentes, ya que la mayoría de las ingestas, voluntarias o accidentales si atraviesan el esófago recorrerán todo el tracto gastrointestinal, sin producir ninguna alteración.

En varios estudios se reporta que la ingesta accidental constituye el 93% y es debida a objetos propios de la dieta (espinas de pescado, fragmentos de hueso o incluso palillos dentales) que, al recorrer una zona angosta, quedan encallados produciendo una reacción inflamatoria local con disruptión de la barrera mucosa, lo que facilita la traslocación de bacterias del tracto intestinal, que producen un foco infeccioso que, al progresar, origina perforación de la pared y una cavidad abscedada que, si no se controla, acaba extendiéndose hasta originar manifestaciones de abdomen agudo^{3,4}, como se presenta en este caso.

El lugar habitual de este proceso es el íleon terminal seguido de la región colorrectal⁴, de ahí la necesidad de un diagnóstico diferencial de los diferentes cuadros de abdomen agudo. Para su correcto diagnóstico las técnicas de imagen se consideran indispensables, entre ellas la ecografía y la TAC, que permiten no sólo identificar la región afectada por la inflamación que la envuelve, sino también la visualización del origen de la patología⁵ (como ocurrió en nuestro caso). A pesar de ello existe un amplio porcentaje de diagnósticos intraoperatorios hasta un 91% en algunos estudios⁶, debido, en gran parte, al olvido por parte del paciente a pesar de una anamnesis dirigida y a la dificultad de visualizar una pequeña imagen puntual radiodensa; en estos casos es de utilidad la TAC, con cortes en los diferentes planos del espacio, ya que permite objetivar el cuerpo extraño en su totalidad, facilitando el diagnóstico⁶.

REFERENCIAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. McCanse DE, Kurchin A, Hinshaw JR. Gastrointestinal foreign bodies. Am J Surg 1981;142:335-337.
2. Obrador A, Barranco L, Reyes J, Gayà J. Colorectal trauma caused by foreign bodies. Rev Esp Dig 2002;94(2):109-110.
3. Goh BK, Chow PK, Quah HM, Ong HS, Eu KW, Ooi LL, et al. Perforation of the gastrointestinal tract secondary to ingestion of foreign bodies. World J Surg 2006;30(3):372-377.
4. Pinero Madrona A, Fernández Hernández JA, Carrasco Prats M, et al. Intestinal perforation by foreign bodies. Eur J Surg 2000;166(4):307-309.
5. Bernard B, Mhanna T, Dugas B, et al. Jejunal perforation by a fish bone diagnosed by CT-scan: report of two cases. Ann Chir 2005;130(10):636-639.
6. Gomez Cia, Docobo Durantez, Lozano Crivell, et al. Perforación intestinal por espina de pescado. Rev Esp Enf Ap Digest 1985;67:199-201.

Coartación de la aorta en un paciente adulto. Reporte de un caso

Dr. Gonzalo Dueñas M.¹, Dr. Juan Garcés G.¹, Dra. Mayra Chiguano Ch.²,
Dra. Cecilia Trujillo J.², Dr. Julio Yépez P.³, Dr. Santiago Endara A.⁴

*Médico Radiólogo, Hospital Metropolitano¹;
Médico Postgradista de Radiodiagnóstico e Imagen, Universidad Central del Ecuador²;
Médico Internista, Hospital Metropolitano³;
Médico Cirujano Cardiotorácico, Hospital Metropolitano⁴.*

Recibido: 19 de mayo. Aceptado: 21 de junio.

Resumen: La coartación de aorta es una enfermedad congénita que se manifiesta principalmente con hipertensión arterial que, si no se la corrige, conduce a la muerte del 90% de pacientes antes de los 50 años de vida. En los estudios radiográficos convencionales se puede identificar, ocasionalmente, prominencias en el contorno de la aorta descendente y muescas costales. La angiotomografía permite identificar la estenosis aórtica, ramas colaterales y otras alteraciones estructurales asociadas. Se presenta el caso de un paciente adulto joven que acudió por dolor abdominal y el examen físico identificó hipertensión arterial, por la cual se inició la investigación por medio de ultrasonido Doppler renal y, a continuación, se realizó una angiotomografía de las arterias renales que evidenció su normalidad y la prominencia de las arterias epigástricas superiores e inferiores con una notable anastomosis que obligó a evaluar la aorta desde su origen.

Palabras claves: Coartación de aorta, Doppler renal, angiotomografía.
Rev Metro Ciencia 2011; 20(2): 61-65

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 20 años de edad, con antecedente de ileostomía por abdomen agudo obstructivo hace 12 años. Acude por presentar dolor abdominal mesogástrico continuo, de moderada intensidad y sin síntomas acompañantes.

Exploración física: la presión arterial de 140/90 mmHg en el miembro superior derecho, motivó que sea referido al Servicio de Imagen para investigar la causa de su hipertensión arterial.

Abstract: Aortic coarctation is a congenital disease that courses primarily with hypertension in the upper extremities. If it is not corrected, 90% of patients die before 50 years.

Conventional imaging studies can identify anomalies in the aortic arch and occasionally rib notches. Angiotomography is useful to identify stenosis of the aorta, collateral arteries and other structural associated anomalies. We present the case of a young adult patient who consulted for abdominal pain, whose physical examination identified arterial hypertension. The investigation was initiated with renal Doppler ultrasound, which showed a tardus-parvus spectrum in the aorta and intrarenal arteries, suggesting complementary valoration with angiotomography. This revealed normal renal arteries and prominence of epigastric arteries with notable anastomosis, forcing to evaluate the aorta from its origin.

Key words: Aortic coarctation, renal Doppler ultrasound, angiotomography.

ULTRASONIDO DOPPLER RENAL

El estudio con escala de grises reportó riñones de forma, tamaño y situación normales, relación córtico-medular conservada. El análisis espectral demostró ondas tardus parvus a nivel de las arterias renales y aorta abdominal (*Figuras 1, 2, 3*); se sugirió que este hallazgo fuera complementado con angiotomografía que permita efectuar una mejor valoración vascular.

Correspondencia: Dr. Gonzalo Dueñas
e-mail: chaloduenas@hotmail.com

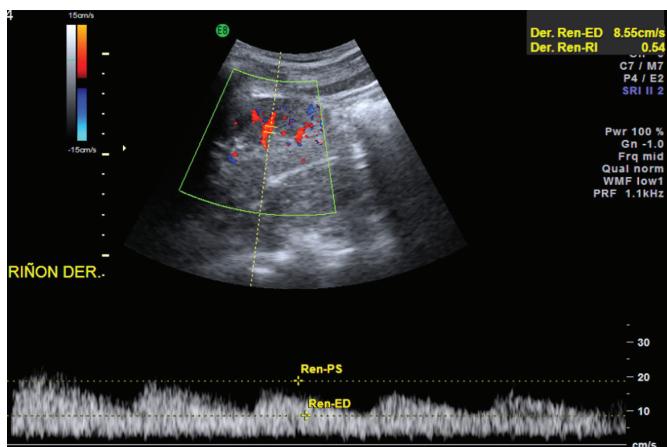


Figura. 1

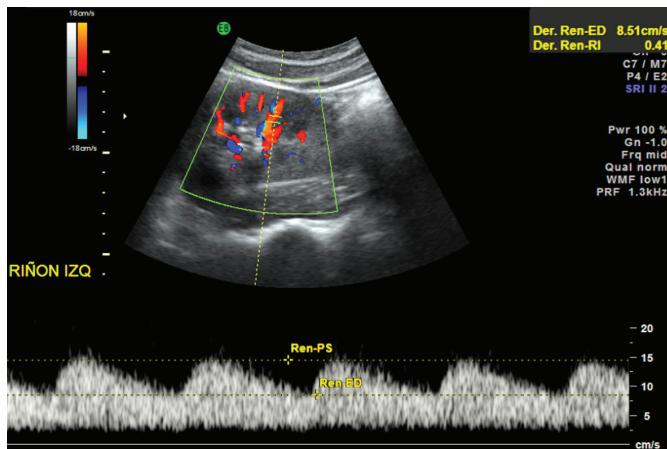


Figura. 2

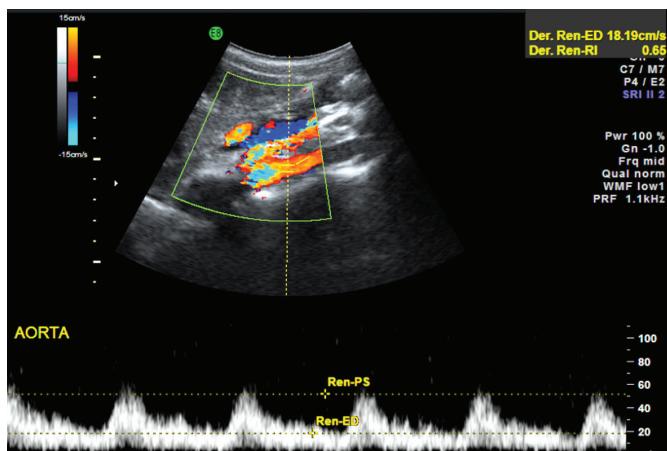


Figura. 3

Figuras 1, 2 y 3. Corte longitudinal con Doppler color y espectral que muestra ondas tardus parvus a nivel de las arterias intraparenquimatosas, con bajos índices de resistencia. El mismo patrón se observa en la aorta abdominal.

ANGIOTOMOGRAFÍA DE LA AORTA

El estudio tomográfico reveló arterias renales de calibre y morfología normales; llamó la atención la prominencia de las arterias epigástricas superiores e inferiores, con una notable anastomosis entre ellas; este dato obligó a investigar la aorta desde su origen.

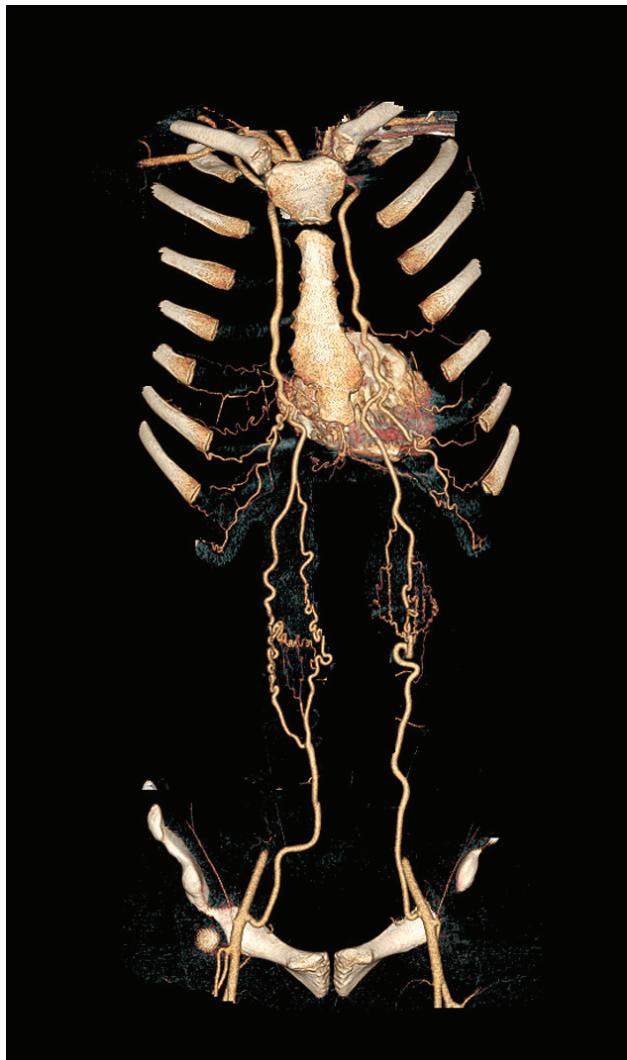


Figura 4. Anastomosis de las arterias mamarias internas a través de sus ramas epigástricas superiores con las epigástricas inferiores, ramas de las ilíacas externas.

El estudio angiotomográfico identificó una importante disminución del calibre de la aorta por debajo de la emergencia de la arteria subclavia izquierda, en relación con coartación. Resaltan los vasos colaterales, entre los cuales se destacan las arterias epigástricas, toracoacromiales, escapulares descendentes e intercostales. El alto flujo de estas últimas provocaba el remodelamiento óseo y muescas costales.



Figura 5. Las arterias toracoacromiales y escapulares descendentes son prominentes y tortuosas.

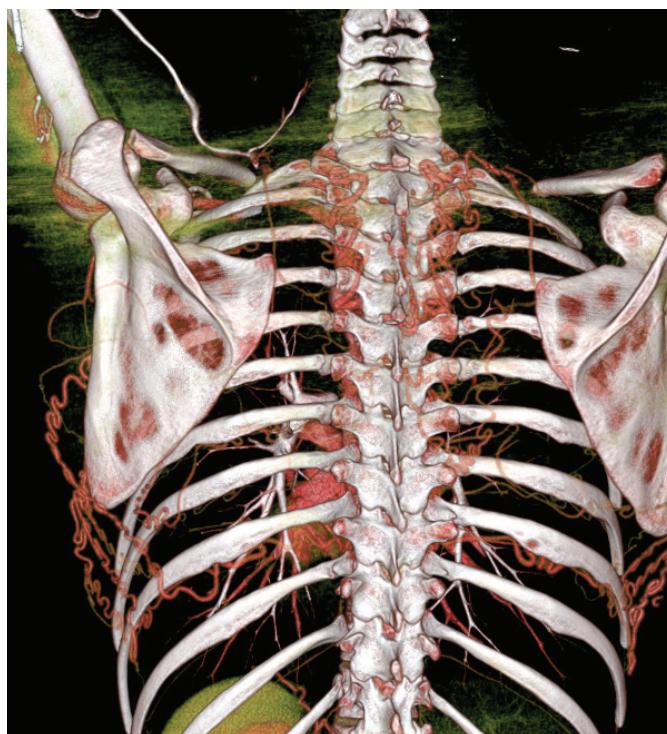


Figura 6. Reconstrucción volumétrica, vista posterior: muestra las arterias escapulares descendentes e intercostales y las muescas intercostales provocadas por las arterias intercostales con alto flujo sanguíneo.

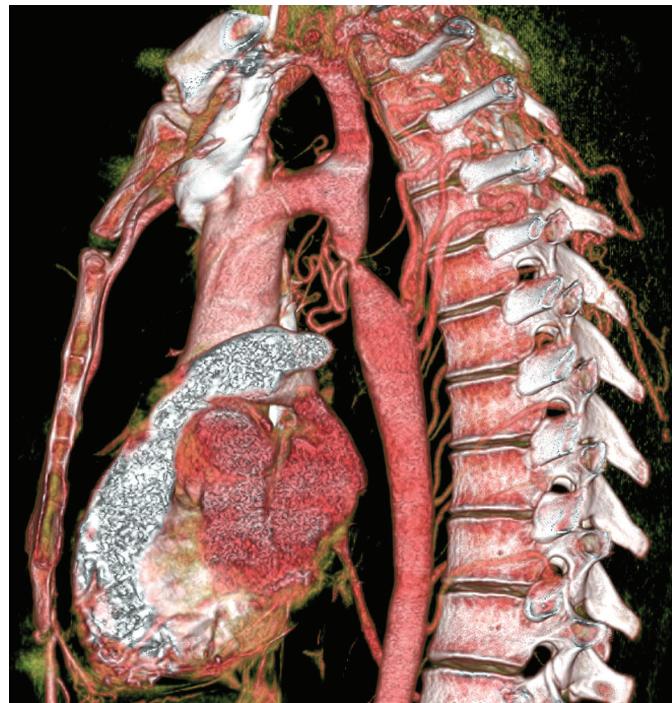


Figura 7a. Reconstrucción volumétrica, corte sagital izquierdo: se identifica estenosis de la aorta por debajo de la arteria subclavia izquierda con dilatación de los vasos supraaórticos e intercostales.



Figura 7b. Pieza quirúrgica de la estenosis aórtica.

EXPLORACIÓN COMPLEMENTARIA

La exploración física constató presión arterial de 140/90 mmHg en el brazo derecho, 147/81 mmHg en el brazo izquierdo, 89/55 mmHg en pierna derecha y 81/53 mmHg en la pierna izquierda. Pulsos distales débiles en los miembros inferiores. El resto de signos vitales fueron normales.

La bibliografía reporta que la coartación de aorta puede asociarse con otras patologías; v.gr., válvula aórtica bicúspide en 22 a 44% de los casos¹, por lo cual se realizó una ecocardiografía que reportó ventrículo izquierdo normofuncionante, leve hipertrofia septal, cámaras derechas sin alteraciones, válvula aórtica bicúspide sin estenosis. Al Doppler color reflujo leve. Coartación de aorta con un diámetro de 0.42 cm y un gradiente de presión de 40 mmHg.

Los aneurismas intracraneales se presentan en el 10% de los casos de coartación¹; por esta razón se solicitó realizar angiorresonancia de encéfalo, aunque no se identificó ninguna patología.

MANEJO DEL PACIENTE

Previa estabilización de la presión arterial, el paciente fue sometido a intervención quirúrgica; los hallazgos fueron los siguientes: coartación de aorta con una longitud de aproximadamente 2 cm y una luz de 1 mm, vasos colaterales de alto flujo, arteria subclavia izquierda dilatada y con alto flujo. Se realizó resecó el segmento de coartación y colocó una prótesis vascular.

DISCUSIÓN

La coartación aórtica constituye del 5 al 7% de las enfermedades cardíacas congénitas. Es dos veces más común en los hombres que en las mujeres y está frecuentemente asociada con síndrome de Turner, defecto septal ventricular, válvula aórtica bicúspide y aneurismas del polígono de Willis².

Su sintomatología incluye: hipertensión arterial con cefalea, epistaxis, mareos, acúfenos, hipertensión en la mitad superior del cuerpo (manos calientes) e hipotensión en la mitad inferior (pies fríos), y debilidad de los pulsos femorales y distales asociados con claudicación intermitente³.

Si no se la repara, la expectativa de vida es de 35 años y 90% de pacientes no tratados mueren antes de los 50 años. Las complicaciones son: hemorragias cerebrovasculares, destrucción de la válvula aórtica, enfermedad arterial coronaria temprana, aneurismas, disección o ruptura de la aorta³.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se produce la coartación de aorta. Se ha propuesto una hipótesis

hemodinámica (flujo preductal anormal) y una hipótesis ductal (tejido ectópico ductal que se extiende a la aorta). Esta área se caracteriza por cambios quísticos de la capa media con fragmentación de la elastina y aumento del depósito de colágeno con estenosis gradual de la media y disminución del diámetro luminal del vaso¹.

La radiografía de tórax muestra: contorno de la aorta descendente en forma de 3 (50% de casos), producida por dilatación preestenótica de la aorta -proximal a la coartación-, indentación causada por la coartación y dilatación postestenótica. Muescas intercostales inferiores secundarias a la dilatación de las arterias intercostales, que comprometen las costillas -desde la tercera hasta la octava-; son visibles en los niños mayores de 8 años. Borde cardíaco izquierdo: prominente debido a la hipertrofia ventricular izquierda y a la vascularidad pulmonar normal⁴.

Las arterias subclavias poseen alto flujo sanguíneo, porque emergen antes de la coartación. Este flujo se deriva hacia las arterias mamarias internas⁵, las cuales se anastomosan con las arterias intercostales para aportar sangre a la aorta descendente y, por lo tanto, a los órganos abdominales. Otra rama de la mamaria interna -la arteria epigástrica superior- se anastomosa con la epigástrica inferior proveniente de la arteria ilíaca externa; así asegura la perfusión de los miembros inferiores⁶.

El valor del ultrasonido Doppler renal consiste en la detección del patrón espectral tardus parvus. Tardus significa lento y tardío; se refiere a que la aceleración sistólica de la onda es lenta con incremento en el tiempo de llegada al pico sistólico (> 0.07 segundos). Parvus significa pequeño y poco, y consiste en que el pico sistólico es de baja altura; esto indica una velocidad baja⁷.

En la tomografía, la coartación de aorta se define como una disminución $> 25\%$ del diámetro del vaso. La longitud de la coartación es corta si el segmento estenótico mide < 5 mm, y larga si mide > 5 mm.

Otro método de evaluación es la resonancia magnética nuclear (RMN) que es, probablemente, la modalidad de elección para la evaluación funcional del compromiso hemodinámico de la coartación de aorta. Esta técnica permite una valoración confiable de la presencia y dirección del flujo colateral, y adecuada cuantificación de parámetros hemodinámicos⁸.

El tratamiento de la coartación aórtica es la resección de la coartación y anastomosis termino-terminal, angioplastia con injerto, o angioplastia percutánea con balón⁹.

REFERENCIAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Kimura-Hayama E, et al. Uncommon congenital and acquired aortic diseases: Role of Multidetector CT Angiography, RadioGraphics 2010;30:79-98.
2. Ming-Chen P, Ashok T. Surgical and endovascular repair of aortic coarctation: Normal findings and appearance of complications on CT angiography and MR angiography, AJR 2006;187:W302-W312.
3. Gerd H, et al. Medicina Interna, tercera edición. 2009, pp.161-163.
4. Goldberry S. Clinical anatomy made ridiculously simple. Miami, 1997;pp.71-87.
5. Carmen S. Aortic stenosis: Spectrum of diseases depicted at multisectio CT. RadioGraphics, 2003;23:S79-S91.
6. Latarjet M. Anatomía humana, tercera edición. 1999;pp.1120.
7. Mohammad K. Serendipitous diagnosis of aortic coarctation by bilateral parvus tardus renal Doppler flow pattern. Cardiovascular Ultrasound 2007;5:44doi:10.1186/1476-7120-5-44.
8. Aysel T. Coarctation of the aorta in adults: preoperative evaluation with multidetector CT angiography. Diagn Interv Radiol 2009;15:269-274.
9. Jeffrey J. Velocity-encoded cine MR imaging in aortic coarctation: Functional assessment of hemodynamic events. RadioGraphics 2008;28:407-416.

Reversión de la relajación muscular producida por rocuronio utilizando Sugammadex® en un paciente con miastenia gravis. Reporte de un caso

Dr. Julio Andrade¹, Dr. Gustavo Cifuentes¹, MD. Edgar Paredes²

Médico Tratante del Servicio de Anestesiología, Hospital Metropolitano¹;
Médico Postgradista de Anestesiología, Universidad Central del Ecuador².

Recibido: 23 de mayo. Aceptado: 29 de junio.

Resumen: La miastenia gravis es una enfermedad autoinmunitaria que afecta la transmisión neuromuscular, ocasionando una gran variabilidad de la respuesta ante los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Se reporta el caso de un paciente de sexo masculino de 61 años de edad, con un cuadro de miastenia gravis tipo Osserman IIA, diagnosticada pocos días antes del procedimiento quirúrgico. El paciente fue sometido a una timectomía bajo anestesia general, que requirió relajación muscular con rocuronio en baja dosis. La reversión del bloqueo neuromuscular se logró utilizando una nueva gammaciclodextrina (Sugammadex) en dosis de 2 mg / Kg, que logró una reversión adecuada del bloqueo en 1 minuto.

Palabras claves: Rocuronio, Sugammadex, miastenia gravis.

Rev Metro Ciencia 2011; 20(2): 66-69

Abstract: Myasthenia Gravis is an autoimmune disease affecting neuromuscular transmission, leading to a great variability in the response to nondepolarizing neuromuscular blockers. We report the case of a male patient of 61 years of age, with symptoms of Myasthenia Gravis type Osserman IIA, who was diagnosed a few days before the surgical procedure. The patient underwent a thymectomy with general anesthesia, requiring muscle relaxation with Rocuronium in low doses. The reversal of neuromuscular blockade was achieved using a new gamma cyclodextrin (named Sugammadex) in doses of 2 mg / kg, achieving a proper reversal of the blockade in 1 minute.

Key words: Rocuronio, Sugammadex, myasthenia gravis.

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmunitaria causada por una alteración de la transmisión neuromuscular, que ocurre por la formación de autoanticuerpos contra proteínas de la propia unión neuromuscular. Estas proteínas pueden ser los receptores nicotínicos de acetilcolina (AChR) o, con menor frecuencia, contra la tirosina-cinasa específica de músculo (MuSK) la cual es muy importante en el acoplamiento del AChR¹.

La prevalencia de miastenia gravis es de 25 a 125 casos por 1'000.000 de habitantes, con una incidencia que oscila entre 2 y 5 pacientes por 1'000.000 por año. Esta enfermedad es 2 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres y la mayoría de los casos son esporádicos. El pico de edad en las mujeres es de 28 años, mientras que en los hombres es de 50 años².

Correspondencia: Dr. Julio Andrade
e-mail: jandrade22@yahoo.com

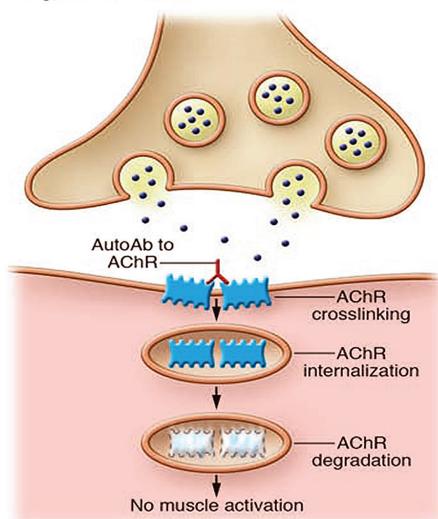
B Antigenic modulation

Figura 1. Degradación antigenética de los receptores de acetilcolina.
Fuente: Bianca M. Conti-Fine, Monica Milani, and Henry J. Kaminski. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of Clinical Investigation* 2006;116(11).

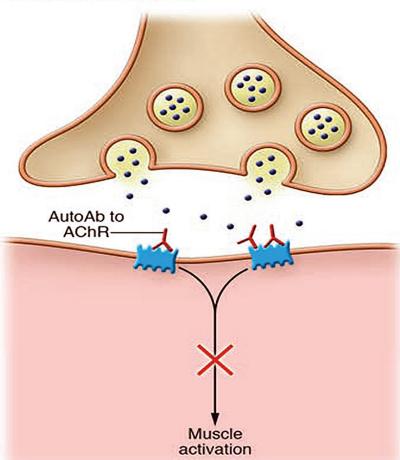
C Functional AChR block

Figura 2. Bloqueo funcional del receptor de acetilcolina.
Fuente: Bianca M. Conti-Fine, I Monica Milani, and Henry J. Kaminski. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of Clinical Investigation*. Volume 116 Number 11 November 2006.

El Sugammadex es una nueva ciclodextrina, la primera de su clase, para producir reversión selectiva del bloqueo neuromuscular producido por bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (rocuronio y, en menor grado, vecuronio)³.

El Sugammadex puede revertir, en muy corto tiempo, los bloqueos neuromusculares moderados, profundos o intensos. La dosis requerida depende del nivel de bloqueo desde el que se inicia la reversión. Las dosis más pequeñas (2 mg/Kg) son requeridas para bloqueo superficial; en cambio, para los bloqueos profundos o intensos se utilizan dosis de 4 mg/Kg o hasta 16 mg/Kg, respectivamente. En octubre de 2007, se envió a la FDA de Estados Unidos de América, la solicitud de aprobación para esta nueva droga³; no fue aprobada hasta la actualidad. La EMEA, de Europa, aprobó su uso clínico en octubre de 2008.

REPORTE DE CASO

Se reporta el caso de un paciente de sexo masculino de 61 años de edad, 98 Kg de peso y talla 180 cm.

Se le diagnosticó miastenia gravis una semana previa a la intervención quirúrgica. El paciente refirió que durante los últimos 6 meses presentaba debilidad del párpado derecho (ptosis palpebral) asociada a hemiparesia facial izquierda ocasional. Los síntomas se agravaron 3 días antes del ingreso, cuando apareció dificultad para hablar y para mover la lengua, por lo que acude al Servicio de Emergencias del Hospital Metropolitano, en donde se realiza una resonancia magnética del encéfalo, que demuestra atrofia cortical temporal y proceso ocupativo de 20 mm x 7 mm extra axial compatible con meningioma. Además, se realiza TAC simple de tórax que muestra masa de 16 mm compatible con un timoma. Se inicia tratamiento clínico, 2 días antes de la intervención quirúrgica, con prednisona 60 mg p.o. + piridostigmina (Mestinón - anticolinesterásico de acción prolongada-) 60 mg p.o.

Se realizó un estudio neurofisiológico que fue positivo para miastenia gravis generalizada Osserman II A. La clasificación de Osserman se explica en la siguiente tabla.

Tabla 1. Clasificación de Osserman para miastenia gravis

I: Miastenia ocular, durante los 2 primeros años presenta un riesgo de miastenia generalizada de 60%.
II A: Miastenia generalizada leve: de inicio lento, respeta los músculos respiratorios y presenta buena respuesta al tratamiento.
II B: Miastenia generalizada moderada: comienzo gradual, afectación bulbar y sistémica más grave, pero respeta la musculatura respiratoria, con peor respuesta al tratamiento farmacológico.
III: Miastenia aguda fulminante: de inicio rápido y afectación precoz e intensa de la musculatura respiratoria, bulbar y esquelética. Tiene gran riesgo de insuficiencia respiratoria aguda y alta incidencia de timoma. Pobre respuesta farmacológica.
IV: Miastenia grave tardía: los síntomas graves aparecen tras un intervalo de al menos dos años después del comienzo de las formas I y II. La progresión puede ser gradual o brusca.

Fuente: Libro electrónico de Temas de Urgencia. *Miastenia Gravis*. Servicio Navarro de Salud2.

Los exámenes preoperatorios hematológicos fueron normales, el ECG demostró trastornos inespecíficos de repolarización de la cara inferior, "score" de Leventhal 0. Este "score" permite determinar la necesidad de ventilación mecánica durante el postoperatorio tras la realización de una timectomía (*Tabla 2*).

Tabla 2. Score de Leventhal de riesgo predictivo de ventilación mecánica tras timectomía.

Variable	Puntaje
Duración de MG > 6 años	12
Enfermedad respiratoria crónica	10
Dosis de piridostigmia 48 antes de la intervención >750 mg/día	8
Capacidad vital preoperatorio < 2.9 L	4
Si el puntaje es < 10 puntos: extubación en quirófano; caso contrario, plantear cama de UCI.	

Fuente: Dra. Rosa Herrera Castro. *Miastenia Gravis. Anestesia y reanimación en enfermedades neuromusculares*. Hospital General Universitario de Valencia⁴.

Se decidió realizar un tratamiento quirúrgico, con riesgo anestésico III según la American Society of Anesthesiologists (ASA); se programó la intervención quirúrgica electiva para timectomía.

Se obtuvo los consentimientos informados tanto para anestesia como para cirugía.

Se monitorizó con ECG de 3 derivaciones. Presión arterial invasiva radial derecha. Se colocó una vía venosa periférica de alto flujo, SpO₂%, monitorización de gases, monitor de estimulación nerviosa periférica TOF Watch® SX con calibración a 50 mA de salida en modo TOF cada 15 minutos.

Luego de la preoxigenación, se indujo la anestesia con el paciente en posición supina mediante la administración de propofol a 2 mg / Kg IV + lidocaína 40 mg IV. La relajación neuromuscular se logró con rocuronio a 0.3 mg / Kg IV (esta dosis corresponde a la mitad de la utilizada para la intubación endotraqueal en pacientes normales). La anestesia se mantuvo con desflorano 6% inhalatorio + remifentanilo 0.25 ug / Kg / min IV. La profilaxis antiemética se efectuó con palonosetrón 75 ug IV. Durante el transanestésico se administró hidrocortisona con la finalidad de evitar una crisis adisoniana porque el paciente recibía corticosteroides orales.

Se realizó intubación convencional con tubo endotraqueal 8.5, no hubo dificultades al primer intento. Se ventiló en modo controlado por volumen con un volumen Tidal de 600 ml y frecuencia respiratoria manteniendo un EtCO₂ de 28 mmHg.

Recibió una única dosis relajante muscular en la inducción anestésica. No se administraron dosis subsecuentes.

La presión arterial media se mantuvo sobre 65 mmHg en todo momento; la SpO₂% fue superior a 97% y la temperatura central se mantuvo en 36.5 °C.

La intervención quirúrgica duró 3 horas y 10 minutos.

Al finalizar el procedimiento quirúrgico los datos que exhibía el neuroestimulador eran de 1 respuesta al Tren de Cuatro (TOF), por lo cual se administró Sugammadex a razón de 2 mg / Kg, alcanzando, al 1 minuto, el 90% en la relación T4 / T1, luego de lo cual el paciente recuperó su ventilación espontánea y fue capaz de levantar la cabeza y los brazos y abrir los ojos espontáneamente.

Durante el despertar se presentó una crisis hipertensiva (TA 160 / 90), que fue controlada exitosamente con la administración de verapamilo IV.

En la sala de recuperación, el paciente se mantuvo clínicamente estable, con su función muscular íntegra y fue capaz de mantener una adecuada saturación de oxígeno. Los agentes analgésicos fueron nalbufina 4 mg IV + metamizol 2 g IV + ketorolaco 60 mg IV.

Se repuso líquidos con cristaloides (Lactato de Ringer) de acuerdo a los requerimientos para ayuno, pérdidas insensibles, estrés quirúrgico y pérdidas transoperatorias.

Durante el acto quirúrgico sangró aproximadamente 500 ml.

Los hallazgos quirúrgicos fueron: timoma de consistencia dura, de 3 mm, adenopatías en las zonas mediastinales II y V y en la cadena de la vena torácica interna derecha, y antracosis pulmonar.

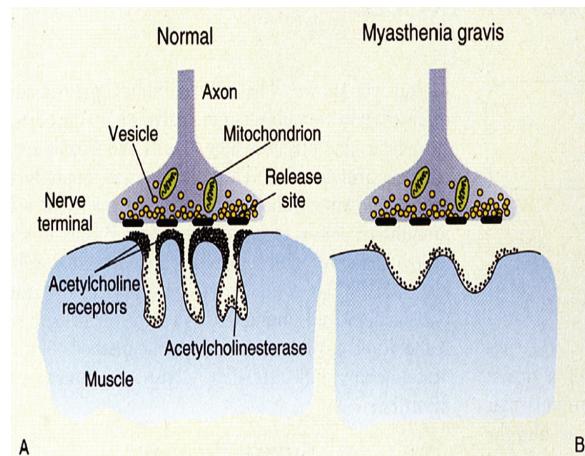
DISCUSIÓN

La miastenia gravis, también llamada enfermedad de Goldflam, es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por debilidad de los músculos estriados en grados y localizaciones variables⁵.

La enfermedad fue inicialmente descrita por Thomas Willis en 1672.

La causa primaria parece ser la producción de anticuerpos contra los receptores postsinápticos colinérgicos nicotínicos de la placa neuromuscular, lo que impide su acción⁵, trayendo como consecuencia la inadecuada respuesta muscular al estímulo nervioso y la sensación de fatiga en los grupos musculares afectados.

Figura 3. Comparación de la unión neuromuscular en pacientes normales vs pacientes con miastenia gravis.



Fuente: Daniel B. Drachman, MD. Myasthenia Gravis. The New England Journal of Medicine. June 23, 1994.

Los anticuerpos anti-receptor colinérgico (AChR) son detectables en el 85% de los pacientes (“seropositivos”); en el resto, estos anticuerpos se unen a otras estructuras musculares (“seronegativos”).

Su presentación por edad es bifásica: con el máximo pico entre los 20 y 30 años y otro luego de los 50 años⁶.

Un 10% de los pacientes con miastenia grave presenta una tumoración en el timo (timomas)⁵ y más de 70% de los pacientes presenta hiperplasias tímicas⁶.

Probablemente la reacción autoinmunitaria comience en este órgano, pero las células T reactivas emigran en estadios muy precoces a otras localizaciones⁷.

En algunos casos, estos anticuerpos se originan en reacciones inmunitarias cruzadas con dominios proteicos que comparten el receptor de acetilcolina con proteínas de virus tan comunes como el herpes simple⁸. Existe la posibilidad de inducción medicamentosa (D-penicilamina, procainamida, aminoglucósidos)⁶.

La timectomía ha mostrado efectos favorables en el tratamiento de MG desde que se reportó, por primera vez, en 1939. Actualmente, las opciones terapéuticas para MG son: anticolinesterásicos, inmunosupresores, plasmaférésis, inmunoglobulina intravenosa y timectomía quirúrgica. Las indicaciones para tratamiento quirúrgico no están claramente definidas; sin embargo, la timectomía se debe considerar en la mayoría de los pacientes adultos con síntomas generalizados moderados o severos, sin importar la duración de los síntomas o la edad de los pacientes⁹.

El Sugammadex se utilizó por primera vez en humanos en el Hospital Stuivenberg de Amberes (Bélgica): fueron 29 voluntarios que recibieron una dosis de 0.1 a 8 mg/ Kg-1. Los resultados se comunicaron en el Congreso Anual de la American Society of Anesthesiologists (ASA) celebrado en Orlando en 2002, y se los publicó en un artículo en 2005^{10,11}.

El uso de Sugammadex en este tipo de pacientes evita la ventilación mecánica postoperatoria, que anteriormente era requerida como consecuencia del uso de relajantes musculares en la miastenia gravis¹².

En este paciente la reversión del bloqueo mediante rocuronio fue rápida, eficiente y no hubo signos de bloqueo neuromuscular residual en el postoperatorio.

El tiempo en el cual se alcanzó la relación T4 / T1 del 90% fue de 1 minuto, siendo similar a los hallazgos de varios estudios en los cuales el tiempo de reversión con Sugammadex a 2 mg / Kg, desde T2, fue de 1.4 minutos¹³.

El uso de analgésicos fue decidido de acuerdo a la experiencia. El metamizol ha demostrado no ejercer ningún tipo de efecto o impacto en pacientes con miastenia gravis. No se realizó ningún tipo de anestesia regional. Los opioides deben evitarse por su potencial efecto depresor respiratorio. En el presente caso se utilizó un opioide a dosis bajas, porque la intervención quirúrgica ocasiona dolor moderado a intenso¹⁴.

CONCLUSIÓN

Este caso sugiere que el Sugammadex es seguro y efectivo para antagonizar el bloqueo neuromuscular en pacientes con miastenia gravis^{12,15}.

REFERENCIAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

- Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of Clinical Investigation* 2006;116(11).
- de Boer HD, van Egmond J, Driesse JJ, Booij LHJD. Sugammadex in patients with myasthenia gravis. *Anesthesia* 2010;65:646–656.
- Petrunk AM, Mekis D, Mirt Kamenik M. Successful use of rocuronium and sugammadex in a patient with myasthenia. *European Journal of Anaesthesiology* 2010;27:917–922.
- Boer HD, van Egmond J, Driessens JJ, Booij LH. A new approach to anesthesia management in myasthenia gravis: reversal of neuromuscular blockade by Sugammadex. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2010;57(3):181–184.
- Bridium, información del producto. Copyright 2009, Schering Plough Corporation, Kenilworth, NJ 07033 (Datos del Estudio Aurora).
- Gijssenbergh F, Ramael S, de Bruyn S, Rietbergen H, van Iersel T. Preliminary assessment of Org 25969 as reversal agent for rocuronium in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2002;96:abstract A 1008.
- Gijssenbergh F, Ramael S, de Bruyn S, Rietbergen H, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005;103(4):695–703.
- Libro electrónico de Temas de Urgencia. Miastenia Gravis. Servicio Navarro de Salud.
- Herrera Castro R. Miastenia Gravis. Anestesia y reanimación en enfermedades neuromusculares. Hospital General Universitario de Valencia.
- Kovac AL. Sugammadex: the first selective binding reversal agent for neuromuscular block. *Journal of Clinical Anesthesia* 2009;21:444–453.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Informe técnico: Miastenia gravis. Diciembre de 2008.
- Caballero Martín MA, Nieto Gómez R, Barcik U. Presentación clínica de miastenia gravis. En: Atención Primaria: a propósito de un caso. Edifarm 2001;11(3):163–166.
- Muller-Hermelin HK, Marx A. Pathological aspects of malignant and benign thymic disorders. *Ann Med* 1999;31:5–14.
- Schimmbeck PL, Dyrberg T, Prachman DB, Olstone M. Molecular mimicry and miasthenia gravis. *J Clin Invest* 1989;84:1174–1180.
- Vásquez Kobashigawa J, Montesinos Mosqueira E, Chávez Heredia G, Rojas Peña L, Peralta Rodríguez J. Timectomía como tratamiento de miastenia gravis. Experiencia en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú. *Rev Med Hered* 2006;17(4).

Incidencia de la relajación neuromuscular residual postoperatoria valorada por acelerometría en el Hospital Metropolitano

Dr. Gustavo Cifuentes B.¹, Dr. Francisco Altamirano²

Anestesiólogo Tratante, Hospital Metropolitano¹;
Médico Residente R2, Postgrado de Anestesiología, Universidad Central del Ecuador².

Recibido: 18 de abril. Aceptado: 15 de mayo.

Resumen: Se estudiaron 100 pacientes con riesgo anestésico I-II, sometidos a anestesia general en el Hospital Metropolitano durante los meses de septiembre y octubre de 2010. Se valoró el grado de relajación muscular que presentaron a su arribo a la sala de recuperación postanestésica. Se utilizó un estimulador de nervio periférico (TOF WATCH) mediante la técnica de acelerometría para monitorizar el nervio cubital en el modo de (TOF) tren de cuatro. Se consideró que una relación T4/T1 menor de 0.9 correspondía a relajación residual. Los datos demográficos de la población fueron homogéneos.

La incidencia de parálisis residual fue de 11%; sin embargo, este dato es mínimo comparado con los hallazgos en otros estudios similares.

Palabras claves: Parálisis residual, bloqueo neuromuscular residual, tren de cuatro.

Rev Metro Ciencia 2011; 20(2): 70-74

INTRODUCCIÓN

Se denomina bloqueo neuromuscular residual (BNMR) a la condición clínica determinada por la persistencia del efecto relajante producido por los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes más allá de la finalización del procedimiento anestésico y que persiste durante el período de recuperación¹. El bloqueo neuromuscular residual puede evaluarse con exactitud mediante la monitorización objetiva de la función neuromuscular mediante mecanomiografía o aceleromiografía. En el pasado, el bloqueo neuromuscular residual posoperatorio se definía como un cociente TOF < 0.7 en la mecanomiografía; sin embargo, los estudios más recientes demuestran que un

Abstract: A hundred patients with ASA risk I-II were achieved after they received general anesthesia at the Metropolitano Hospital since September until October 2010. Neuromuscular monitoring was performed by accelerometry when they arrived to recovery room. A peripheral nerve stimulator (TOF WATCH) was used in the ulnar nerve with train of four mode. A ratio minor 0.9 was interpreted such as residual paralysis. In this study the incidence of residual paralysis was 11 per cent. The findings of the current study showing a low incidence of residual paralysis if we compare with another similar studies.

Key words: Residual paralysis, residual neuromuscular blockade, train of four mode.

íntero TOF mecanomiográfico > 0.9 se correlaciona mejor con los criterios para la recuperación clínica adecuada²; en los años 1970, Ali y colegas describieron una proporción TOF de 0.60 como parámetro de la recuperación adecuada de la fuerza neuromuscular³.

La parálisis residual constituye un grave problema por cuanto se asocia con debilidad muscular, desaturación de oxígeno, colapso pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda que puede producir lesiones cerebrales permanentes o la muerte.

Según un reporte, la incidencia de eventos adversos respiratorios (CRES) en la Unidad de Cuidados Postoperatorios (PACU), varía extensamente. Se encontró una incidencia de 6.9% en un trabajo que involucró a un total de 7.459 pacientes. El 90.5% de los casos tenía proporciones TOF ≤ 0.90, lo cual sugiere que

Correspondencia: Dr. Gustavo Cifuentes Bolaños.
Teléfono: 2240868 - 080361700.
e-mail: gustavocifuentesb@hotmail.com

el bloqueo residual es un factor que contribuye a incrementar las complicaciones respiratorias postoperatorias^{4,5}. Al revertir el bloqueo neuromuscular se pueden evitar los riesgos asociados causados por el bloqueo residual, acortar el tiempo de permanencia en la sala de operaciones, mejorar la calidad de recuperación del paciente y acelerar el momento del alta². La parálisis residual también disminuye la ventilación debida a una disminución de la respuesta a la hipoxia en los receptores de la carótida³.

Las recomendaciones actuales para la monitorización en anestesia general, incluyen el uso de estimulador nervioso en todos los pacientes que reciben relajantes musculares. El valor del TOF a partir del cual se considera actualmente una extubación segura, es mayor de 0.9%, aunque las últimas tendencias sugieren valores de 1^{6,7,8,9,10,11,12}.

La recuperación de la relajación muscular causada por relajantes no despolarizantes depende de varios factores. Principalmente, de un aumento de la concentración de acetilcolina en relación con la cantidad de relajante para vencer el bloqueo neuromuscular competitivo. Varios factores, además de la enfermedad que coexiste, afectarán la velocidad de recuperación espontánea de la función neuromuscular. La presencia de anestésicos volátiles potencia cualquier grado de bloqueo neuromuscular y, por lo tanto, se prolonga la recuperación. La acidosis, la hipokalemia, la hipotermia y el uso concomitante de medicamentos también pueden alterar el bloqueo neuromuscular³.

Monitorización de la relajación neuromuscular

Actualmente se acepta que el único método satisfactorio de evaluar el comportamiento de los bloqueadores neuromusculares (BNM) es la estimulación nerviosa periférica; esto es, la estimulación eléctrica de un nervio motor accesible utilizando el estimulador de nervio periférico (ENP), que permite observar la respuesta del músculo o del grupo muscular inervado por dicho nervio.

Teóricamente, cualquier nervio motor superficial puede ser utilizado para monitorizar el bloqueo neuromuscular; sin embargo, por razones prácticas de acceso se ha usado, de manera preferente, tanto en clínica como en investigación, la estimulación del nervio cubital.

Tren de 4 estímulos (TOF - abreviatura del inglés “train of four”)
Es el modo de estimulación más popular y más útil en anestesia clínica. Consiste en la aplicación de una serie de 4 estímulos supramáximos, a una frecuencia de 2 Hz, durante 2 segundos (con un intervalo de 0.5 segundos).

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue valorar la incidencia de bloqueo neuromuscular residual en los pacientes sometidos a anestesia general con riesgo anestésico ASA I-II, evaluado inmediatamente en la unidad de recuperación postanestésica, y observar la frecuencia con la que se monitoriza la relajación neuromuscular intraoperatoria en concordancia con las recomendaciones internacionales.

MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo en 100 pacientes. El muestreo fue no probabilístico de tipo consecutivo intencional.

Se incluyeron pacientes con riesgo anestésico ASA I-II, de edades superiores a los 15 años, que ingresaron a la UCPA tras haber sido sometidos a intervenciones quirúrgicas programadas a los que se administró, según elección del anestesiólogo, bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (BNMND). Se excluyeron los pacientes con alguna patología renal y/o hepática, antecedentes alérgicos a alguno de los fármacos neuromusculares no despolarizantes, desviación del peso ideal mayor de 30%, uso de succinilcolina, pacientes que recibieron anestesia regional o local y aquellos que padecían de enfermedades neuromusculares.

La técnica anestésica fue elegida por el anestesiólogo encargado del paciente tanto en lo referente a los fármacos empleados, su dosificación y posología, como al uso o no de la monitorización de la relajación muscular durante el procedimiento quirúrgico.

El anestesiólogo encargado del paciente desconocía que la relación T4/T1 del paciente sería cuantificada cuando éste ingresara a la UCPA, momento en el cual un investigador constataba el cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de los criterios de exclusión; luego se procedía a cuantificar -por acelerometría (TOF-GUARD-Organon Teknika NR)- la relación T4/T1 evocada en el aductor del pulgar como respuesta a la estimulación del nervio cubital con un tren de cuatro estímulos. Se consensuó como definición operativa de BRMR a la presencia de una relación T4/T1 < 0.9 medida en el aductor del pulgar por acelerometría.

El miembro superior a estimularse se fijaba en supinación sobre un soporte acolchonado, asegurando la inmovilidad de los cuatro dedos y permitiendo el libre movimiento del pulgar. Los elecrodos de superficie se colocaban sobre el trayecto del nervio cubital: el electrodo distal en la intersección del pliegue proximal de la muñeca con el borde radial del flexor del carpo y el electrodo proximal, a tres centímetros proximales al electrodo distal. El transductor de aceleración se fijó sobre el pulpejo del pulgar a nivel de la articulación interfalángica distal y el cable correspondiente se colocó de modo tal que no ejerciera ninguna presión sobre el transductor ni afectara el libre movimiento del pulgar.

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, relajante usado y número de dosis, existencia de reversión o no del bloqueo, tiempo quirúrgico, monitorización de la relajación intraoperatoria y cociente TOF presentado al ingresar a sala de recuperación.

Para el manejo de los datos estadísticos se usó el programa Microsoft Office Excel 2007, en vista de que esta investigación es de tipo descriptivo; se reporta la incidencia, frecuencias, medias y rangos.

Las características demográficas de los pacientes se expresaron como medias aritméticas, desvío estándar y rangos. Dada la distribución normal de frecuencias, corroboradas por los histogramas, el Test de Wilk Shapiro y el Normal Plot, las características basales se compararon con tests paramétricos.

RESULTADOS

En la presente investigación que se la realizó en 100 pacientes ASA I-II, durante los meses de septiembre y octubre de 2010, en los quirófanos y unidad de recuperación del Hospital Metropolitano de Quito, la mayoría de pacientes se encontraban entre las edades de 20 y 50 años (55% de los pacientes). El rango de edad osciló entre 15 y 95 años, con una edad promedio de 43 años (*Tabla 1*). En cuanto al sexo, el 69% de los pacientes investigados correspondió al sexo femenino y el 31% al masculino (*Figura 1*).

Tabla 1. Rangos y promedio de edad de la población

EDAD	Nº PCTES
< 20 años	9
20 - 50 años	55
51 - 75 años	30
> 75 años	6
TOTAL	100
PROMEDIO	43.75 a.
MAX.	95 a.
MIN.	15 a.

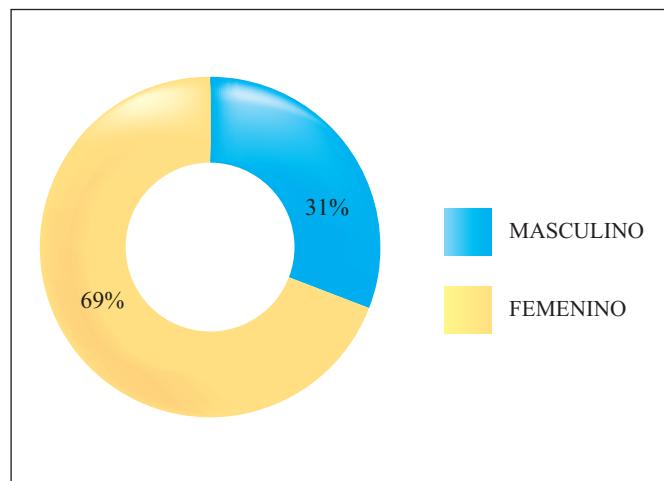


Figura 1. Género.

Durante los meses de recolección de datos, se observó que los principales agentes bloqueadores neuromusculares utilizados fueron el rocuronio y el cisatracurio, ambos no despolarizantes de acción intermedia. El rocuronio en 76 casos de los 100 estudiados; en 66% no se utilizó ningún medicamento para conseguir la reversión del bloqueo neuromuscular intraoperatorio (*Figura 2*). Hay que considerar que la mayoría de procedimientos (70%) duró entre 60 y 180 minutos, siendo el promedio 120 minutos (*Tabla 2*).

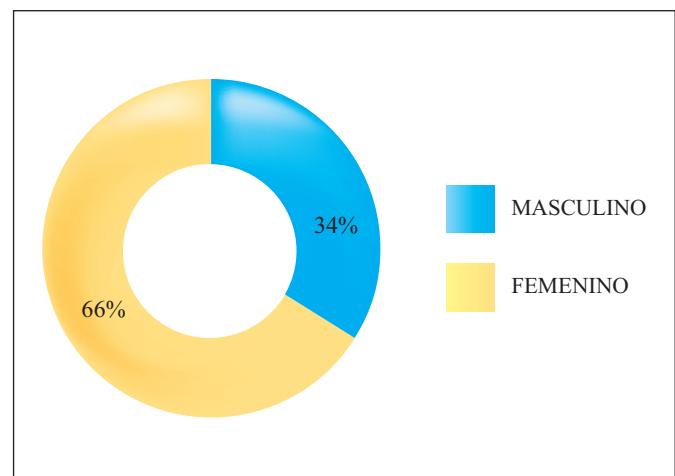


Figura 2. Frecuencia de la reversión del bloqueo neuromuscular.

Tabla 2. Tiempo quirúrgico (minutos).

TIEMPO QX	Nº CASOS
< 60 min	13
60 - 180 min	73
> 180 min	14
TOTAL	100
PROMEDIO	119.85 min.
MAX.	330 min.
MIN.	30 min.
MIN.	15 a.

Uno de los hallazgos de mayor trascendencia fue que en 88% de los casos se monitorizó con el TOF WATCH durante la intervención quirúrgica (*Figura 3*); este porcentaje es muy superior a los datos nacionales e internacionales. Se encontró bloqueo neuromuscular residual en 11 casos, que presentaron una relación T4/T1 < 0.9; es decir, 11 casos de los 100 tuvieron bloqueo neuromuscular residual en la unidad de recuperación post anestésica.

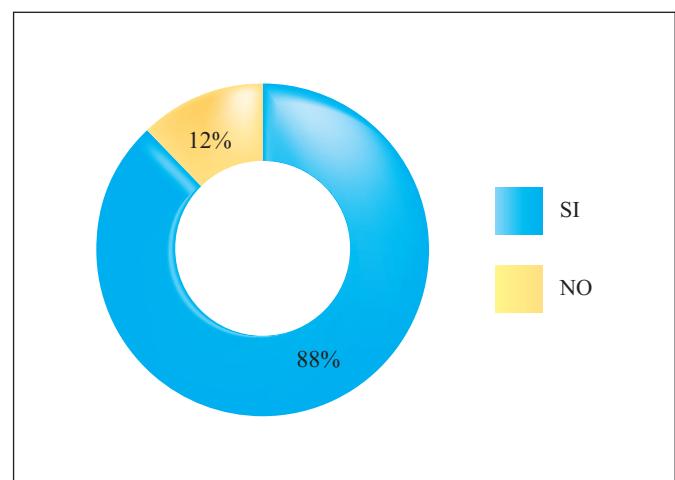


Figura 3. Frecuencia de uso del estimulador nervioso.

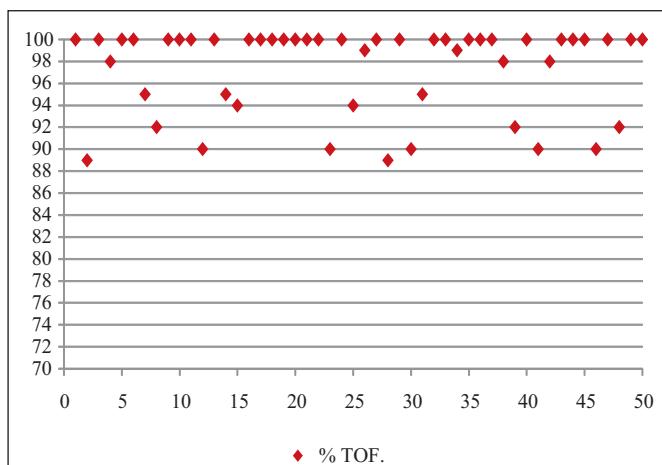


Figura 4. Distribución de la proporción TOF en la UCPA de los 100 casos sometidos a anestesia general ASA I-II.

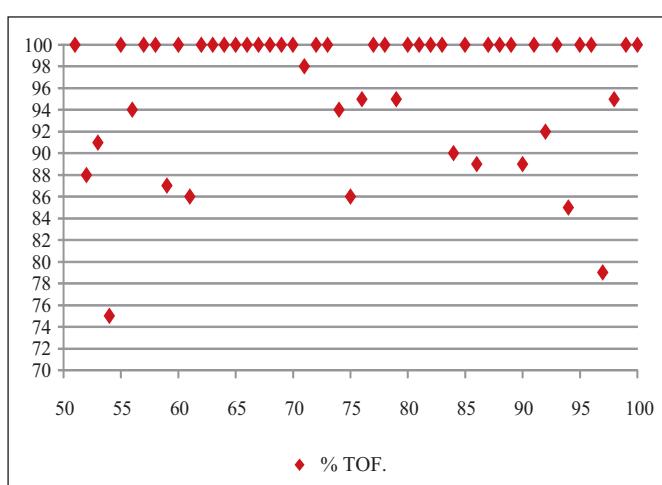


Figura 5. Distribución de la proporción TOF en la UCPA de los 100 casos sometidos a anestesia general ASA I-II.

DISCUSIÓN

En la actualidad existe un muy amplio sustento bibliográfico sobre la incidencia de bloqueo neuromuscular residual luego de procedimientos quirúrgicos. La mayor parte de estos estudios revelan una prevalencia muy alta de relajación residual. La definición actual de “bloqueo neuromuscular residual” (BNMR) es la relación entre la altura de la cuarta respuesta del TOF ($T4/T1 < 0.9$). Algunos estudios extensos a nivel mundial, realizados en los últimos seis años, reportan bloqueo neuromuscular residual posoperatorio con una prevalencia de 16% a 60%²; en otros estudios las frecuencias oscilan entre 2% y 64%¹³. El estudio clásico de Viby Mogensen, en 1979, alertó sobre este problema en la sala de recuperación postanestésica, con una incidencia de 42% (30 de 72 pacientes) tomando en cuenta un TOF menor de 0.7%¹⁴. En un metanálisis reciente, realizado por Naguib et al., se incluyó veinticuatro estudios que abarcaron a 3.375 pacientes (entre 1979 y 2005). Se encontró una incidencia de TOF menor de 0.9 en el 41 % de los casos³⁻¹⁵. En otro estudio de 526 pacientes sometidos a cirugía plástica y ginecológica, Debaene et al. determinaron que 45 %¹³ de pacientes en la PACU tuvo una proporción TOF menor 0.9 (AMG).

En 2003, Debaene et al.¹⁶ reportaron una incidencia de 45% de parálisis postoperatoria residual en pacientes que llegan a la unidad de cuidado de postanestesia. Una prueba anticipada aleatoria se realizó en 107 pacientes adultas, ASA 1 y 2; las pacientes recibieron, al azar, rocuronio (grupo R: n=49) o vecuronio (grupo V: n=58) para obtener la relajación muscular. El bloqueo residual neuromuscular fue observado en los grupos R y V, con los siguientes resultados respectivos: 37% (17/49) y 17% (10/58), ($p=0.04$)⁵⁻¹⁷. En los datos reportados en la Revista de Anestesiología de la Argentina de 2006, se describe que aproximadamente la mitad de los pacientes (49%) que ingresan a la unidad de recuperación postanestésica presenta (BNMR); en este estudio se incluyó a 140 pacientes ASA I y II¹. En la Revista Brasileña de Anestesiología de 2005 se reportó una incidencia entre 0% y 93%, siendo evaluados 93 pacientes en un período de 2003¹⁰.

La incidencia de bloqueo residual en el presente estudio fue muy baja (11%) comparada con otros estudios similares. Hay que tomar en cuenta que en el Hospital Metropolitano el monitoreo de la relajación se lo hace en la mayoría de los casos de anestesia general.

La Revista de Anestesiología de Argentina, en un estudio publicado en 2006, muestra que se llevó a cabo el monitoreo intraoperatorio de la función neuromuscular con un neuroestimulador convencional TOF GUARD INNERVATOR, únicamente en el 11% de los pacientes (15 de 140)¹.

En la Revista Brasileña de Anestesiología de 2005, se reporta que los anestesiólogos no efectuaron monitorización de la relajación neuromuscular intraoperatoriamente en un 71%¹⁸. Grayling y Sweeney, en el Reino Unido, demostraron que gran parte de los anestesiólogos no usan jamás monitorización del BNM, y en el reducido porcentaje que lo usa, sólo una ínfima parte emplea monitorización cuantitativa⁶; se desconoce el motivo. En otro estudio⁹, sólo el 43% de los anestesiólogos usó monitorización neuromuscular.

En un estudio realizado en Ecuador y publicado en la Revista Ecuatoriana de Anestesiología en 2002, se reportó que el bloqueo residual posoperatorio fue del 32%, en 103 pacientes estudiados, pero utilizando el criterio de $TOF < 0.8$ ¹⁹.

CONCLUSIONES

La gran mayoría de salas de operaciones de las instituciones no cuentan habitualmente con neuroestimuladores ni acelerómetros para el monitoreo de la función neuromuscular; como consecuencia, los anestesiólogos se ven obligados a determinar la necesidad y oportunidad de la administración de antiacetilcolinesterásicos considerando el grado de recuperación espontánea de la función neuromuscular. Por otra parte, cuando se dispone de estos monitores, no siempre se los usa para comprobar la recuperación del bloqueo neuromuscular, sobreestimando el valor de los tests diagnósticos clínicos.

Los test clínicos para valorar la relajación o parálisis residual son, definitivamente, poco útiles debido a su escasa

predictibilidad positiva; por ello, se puede afirmar que no hay sustituto objetivo que reemplace a la monitorización que se recomienda utilizar en todos los pacientes²⁰.

Como se ha revisado, la incidencia de parálisis muscular residual a nivel mundial es extremadamente alta, quizás por la falta de estimuladores de nervio periférico o por la poca importancia que se da a su utilización. Sin embargo, en el Hospital Metropolitano se ha logrado concientizar, tanto al personal médico como de enfermería, sobre la importancia de la monitorización de la relajación neuromuscular durante los procedimientos quirúrgicos; es así como el 88% de los anestesiólogos en este Centro utilizan rutinariamente este dispositivo y que quizás eso contribuye a que los índices de parálisis residual sean tan bajos como el reportado de 11%.

Pensamos que este y otros tipos de estudios de mayor evidencia científica podrían contribuir a que en un futuro cercano las instituciones consideren a la monitorización del bloqueo neuromuscular como parte de la monitorización básica en los pacientes sometidos a anestesia general que reciben relajantes musculares.

REFERENCIAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. García M, Sergi N, Finkel D. Incidencia de bloqueo neuromuscular residual al ingreso en la Unidad de recuperación Posanestesica, artículo de investigación clínica. Revista Argentina de Anestesiología 2006;64(3):121-129.
<http://www.scribd.com/doc/4457083/Incidencia-de-bloqueos-neuromuscular-residual>
2. Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Sugammadex:fármaco de reversión selectiva para la prevención del bloqueo neuromuscular residual posoperatorio. En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 4 Art no. CD007362. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
3. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LL, Wiener-Kronish JP, Young WL. Miller's Anesthesia, seventh edition. Editorial El Siver. California, 2009;cap.29,47.
4. Murphy GS, Szokol JW. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Anesth Analg 2008;107:130-137).
5. Khan S, Divatia JV, Sareen R. Comparison of residual neuromuscular blockade between two intermediate acting nondepolarizing neuromuscular blocking agents rocuronium and vecuronium. Clinical Investigation IKnHdAiaNn, JD. AIVnAaTesIAth. S20A0R6E; E50N (2:)R:E11S5ID-U1A17L NM.
6. Ortiz J. Monitorización del bloqueo neuromuscular: ¿es realmente necesario? Dpto. de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Virgen del Camino. Pamplona, Navarra. 3ra. Ponencia. SOCLARTD_20090.
7. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. University of Liverpool Critical Care Research Unit, School of Clinical Science. Duncan Building Daulby. British Journal of Anaesthesia 2009;103(1):115-129.
8. Naguib AF, Kopman A, Enso JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis. British Journal of Anaesthesia 2007;98(3):302-316.
9. Claudius C, Karacan H, Viby-Mogensen J. Case report: Prolonged residual paralysis after a single intubating dose of rocuronium. Department of Anesthesia and Intensive Care. Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark. British Journal of Anaesthesia 2007;99 (4):514-517.
10. Salomé de Morais B, Viana de Castro CH, Coelho Teixeira V, Silva Pinto A. Bloqueo neuromuscular residual después del uso de rocuronio o cisatracurio. Sociedade Brasileira de Anestesiología. Rev Bras Anestesiol 2005;55(6):612-616.
11. Pinzón-Corredor PA, Torres JV, Reyes LE. Recomendaciones para el manejo de bloqueadores neuromusculares en la práctica clínica: análisis de un grupo de estudio en bloqueadores neuromusculares. 2010;33(2):88-96.
12. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. Anesthesiology 2008;109:389-398.
13. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned, part I: Definitions, Incidence, and Adverse Physiologic Effects of Residual Neuromuscular Block. Anesth Analg 2010;111:120-128.
14. Mogensen V, et al. Residual curarization in the recovery room. Anesthesiology 1979;50:539-541.
15. Debaene B, Benoît Plaud, Marie-Pierre Dilly, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. American Society of Anesthesiologists. Anesthesiology 2003;98:1042-1048.
16. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. Anesth Analg 2007;104:575-581.
17. Transmisión neuromuscular: nuevos desarrollos que pueden cambiar su práctica ASA Refresher Courses in Anesthesiology. 2009;37(1):107-117. <http://www.scribd.com/doc/29520980/Fisiologia-y-Farmacología-de-la-transmisión-neuromuscular>
18. Simões de Almeida MC, Rodrigues de Camargo D; Linhares SF, Galluf Pederneiras S. Avaliação do bloqueio neuromuscular residual e da recurarização tardiana sala de recuperação pós-anestésica. Rev Bras Anestesiol 2004;54(4):518-531.
19. Astudillo A, Manzanillas E. Incidencia de bloqueo neuromuscular residual en recuperación. Revista Ecuatoriana de Anestesiología 2002;6(1):12-22.
20. Cammu G, et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. Anesth Anal 2006;102:426-429.

Tema de actualidad / Current topic

Manejo de la luxación acromioclavicular crónica. Descripción de la técnica quirúrgica

Dr. Byron Torres¹, Dr. Esteban Holguín²*Médico Traumatólogo, Subespecialidad en Cirugía de Hombro y Codo. Asociado al Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Metropolitano¹.**Médico Traumatólogo, Subespecialidad en reemplazos articulares y Ortopedia Oncológica.**Activo del Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Metropolitano².*

Recibido: 6 de mayo. Aceptado: 4 de junio.

Resumen: La luxación acromioclavicular es una patología muy común, especialmente en los pacientes jóvenes. Su tratamiento ha sido controvertido y se han publicado múltiples técnicas quirúrgicas en la literatura mundial.

Hoy sabemos que el tratamiento exitoso se logra al individualizar cada caso, separando las lesiones agudas de las crónicas y fundamentando nuestra intervención quirúrgica en el adecuado conocimiento de la anatomía, la fisiología y la biomecánica articular.

El presente artículo expone la técnica quirúrgica que utilizamos en los casos de luxación acromioclavicular crónica.

Palabras claves: Luxación acromioclavicular, “slap”, dolor de hombro.

Rev Metro Ciencia 2011; 20(2): 75-77

Abstract: The acromioclavicular dislocation is a common lesion among young patients. The treatment has been controversial and different surgical techniques have been published.

Today we know that successful treatment is based on the individualization of each case, identifying acute injuries and chronic injuries and doing the surgical intervention based in knowledge of anatomy, physiology and joint biomechanics.

We describe, in this paper, the surgical technique used in cases of chronic acromioclavicular dislocation.

Key words: Acromioclavicular dislocation, slap, shoulder pain.

INTRODUCCIÓN

La luxación acromioclavicular es una lesión muy común, sobre todo en pacientes jóvenes que practican deportes de contacto o en aquellos que sufren una caída durante su práctica deportiva como el fútbol o el ciclismo en nuestro medio.

Dependiendo de su magnitud se la puede clasificar en tipos: del I al VI¹. Típicamente, los tipos I y II se manejan de manera conservadora mientras que los tipos IV, V y VI son tratados quirúrgicamente. En las lesiones de tipo III se mantiene la controversia^{2,3}.

Entre 20 y 40% de los pacientes tratados por luxación AC aguda, evoluciona con resultados insatisfactorios como: dolor residual, pérdida de fuerza, fatiga durante actividades por encima del nivel de la cabeza o problemas cosméticos⁴. En estos pacientes, la persistencia del dolor se debe, muchas veces, a que las lesiones intrarticulares del hombro pasan desapercibidas; por eso, la artroscopia del hombro, como método diagnóstico y terapéutico durante la reparación quirúrgica de la luxación acromioclavicular, ha sido reportada en varias series de la literatura mundial, incluyendo un estudio realizado por Torres Byron et al.⁵.

Correspondencia: Dr. Byron Torres D.

Teléfono: 098310526

e-mail: byrontorresdavila@hotmail.com

Cuando los pacientes son valorados después de la sexta semana de la lesión inicial, se consideran lesiones crónicas porque existe degeneración parcial o total de los ligamentos coracoclaviculares. Ello hace que reparación sea imposible o insuficiente para lograr la restauración de la articulación AC.

Por lo dicho, varios autores demuestran que la reparación anatómica por medio de injertos que sustituyan los ligamentos lesionados es necesaria y restablece la biomecánica articular^{6,7}.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

Colocamos al paciente en posición de silla de playa y realizamos la demarcación de la anatomía de superficie, tanto del hombro lesionado como del sitio donador del injerto (rodilla).

Los portales artroscópicos que realizamos de rutina son el posterior y el anteromedial y, dependiendo de los hallazgos intraoperatorios, realizamos portales adicionales.

Luego de la artroscopia, procedemos a la cosecha del injerto, que preferimos sea semitendinoso autólogo, aunque ocasionalmente -por distintas razones que analizaremos luego- se puede utilizar otros recursos.

Realizamos una incisión centrada con las líneas de Langer aproximadamente 1.5 cm medial a la articulación AC, ligeramente incurvada, de tal forma que permita tanto el acceso lateral a los ligamentos acromioclaviculares como medial a la apófisis coracoides. Empieza en el borde posterior de la clavícula distal y se extiende anteriormente hasta la apófisis coracoides. La incisión del tejido celular subcutáneo se realiza en congruencia con la incisión de la piel y colocamos de preferencia el separador autoestático.

Es frecuente encontrar que las fascias del deltoides anterior y del trapecio se encuentran desgarradas en el extremo distal de la clavícula; cuando no es así, procedemos a realizar un corte longitudinal de entre 2 y 3 cm desde la articulación AC hacia la clavícula medial y realizamos un colgajo anterior y otro posterior subperióstico para reinsertar el deltoides y el trapecio al finalizar la cirugía.

Resecamos el extremo distal de la clavícula que normalmente incluye 2 mm del acromion medial, el menisco que normalmente se encuentra degenerado y 3 mm de clavícula distal mediante una fresa de alta revolución.

Realizamos 2 orificios en la clavícula distal en los puntos anatómicos correspondientes a la inserción de los ligamentos conoide y trapezoide. Cuando existen remanentes de éstos, es posible identificarlos con exactitud; caso contrario, la inserción trapezoidea estará aproximadamente a 2.5 cm medial del extremo distal de la clavícula hacia su borde anterior y la inserción conoidea a 4.5 cm del extremo distal de la clavícula hacia su borde posterior, tomando en cuenta las variaciones propias de cada paciente relacionadas con el tamaño y el sexo. En las mujeres y los pacientes pequeños, estas medidas comúnmente son 0.5 cm menores. Para realizar los orificios

se coloca un clavo guía por donde, más tarde, deslizamos una broca de 4 mm o 6 mm, dependiendo del tamaño del injerto obtenido y del paciente que estemos tratando.

Pasamos el injerto por debajo de la apófisis coracoides, con la ayuda de una pinza cística, desde medial hacia lateral, lo recuperamos y dirigimos el cabo lateral hacia posteromedial y el cabo medial hacia anterolateral. Pasamos el injerto por los orificios claviculares, realizamos la reducción de la articulación y la mantenemos con un clavo K de 2.0.

Anudamos el injerto sobre la clavícula y lo establezmos con sutura no resorbible (MaxBraid™) dejando largo el cabo anterolateral del injerto y teniendo cuidado de no dejar prominente el injerto ni los nudos de sutura en la parte superior de la clavícula.

Llevamos el cabo anterolateral hacia la articulación acromioclavicular y lo suturamos, con (Vicryl 1™), a la fascia del trapecio para, de esta forma, restaurar la estabilidad horizontal que aportan los ligamento acromioclaviculares.

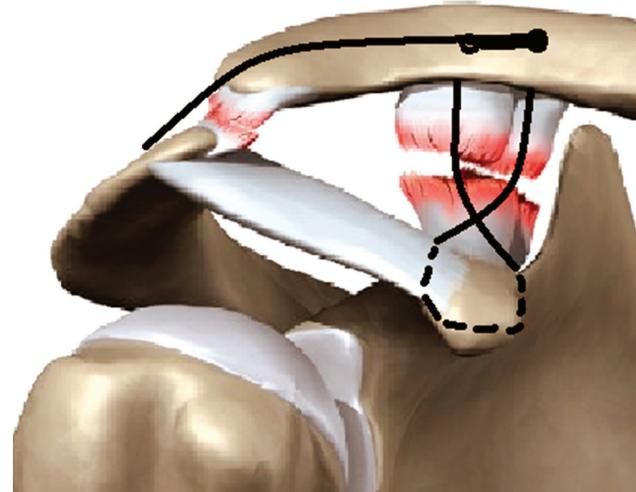


Figura 1.—Injerto tendinoso, --- lazada bajo coracoides, ○○ túneles coracoides.

Finalmente, realizamos una revisión de la hemostasia y procedemos a suturar meticulosamente la fascia deltoidea y del trapecio con sutura no absorbible No. 2, generalmente con puntos escondidos.

Luego del cierre de la herida, realizamos radiografía de control y colocamos un inmovilizador de hombro.

MANEJO POSTOPERATORIO

El paciente se mantiene inmovilizado por 6 semanas y luego inicia movilidad pasiva y activa asistida entre la 6ta.y 12ma. semanas; luego empezará el fortalecimiento que le permita su retorno a las actividades deportivas de contacto a los 5 o 6 meses.

DISCUSIÓN

Las luxaciones acromioclaviculares producen, en muchos casos, una deformidad estética del contorno del hombro y su

tratamiento conservador no siempre logra cumplir con nuestras expectativas ya que, en muchos de los pacientes, persiste el dolor del hombro; los resultados, según la literatura médica, son variables^{7,8,9}.

Actualmente sabemos que las lesiones intrarticulares asociadas pasan, muchas veces, desapercibidas -esto se evita por medio de la artroscopia del hombro-; además, nos brinda la posibilidad de realizar procedimientos terapéuticos en un solo tiempo. Por ello, en todos aquellos pacientes que van a ser sometidos a una reconstrucción de su articulación AC realizamos artroscopia previa.

La reconstrucción de la articulación acromioclavicular se puede realizar de forma abierta o artroscópica; sin embargo, la reconstrucción en los pacientes crónicos, utilizando injerto, requiere de ciertas condiciones técnicas que al momento se encuentran limitadas en nuestro medio, no obstante, esperamos que se puedan resolver en un futuro mediato. Aunque los resultados clínicos son hasta el momento similares con las dos técnicas, creemos que el dolor postoperatorio y la rehabilitación se ven facilitadas al realizar los procedimientos con cirugía mínimamente invasiva.

Para la reconstrucción de la articulación acromioclavicular en las luxaciones crónicas se han publicado muchas técnicas y hasta la actualidad no existe un consenso que precise cuál es la mejor. Tradicionalmente, se ha realizado la transferencia del ligamento coracoacromial, resección de la clavícula distal y la colocación de algún sistema de fijación temporal o permanente del complejo coracoclavicular. Sin embargo, la estabilidad que aporta esta técnica es insuficiente, llegando a subluxarse o reluxarse hasta en 30% de pacientes^{10,11}. Mazzocca comenta que la estabilidad que puede aportar la transferencia del ligamento coracoacromial es tan sólo de un cuarto de la aportada por los ligamentos coracoclaviculares intactos¹².

Por lo que hemos expuesto, se han desarrollado nuevas técnicas de reconstrucción anatómicas que sugieren el aumento con injerto autólogo o de banco^{13,14,15}.

La literatura médica indica que no solo es importante controlar la traslación superior de la clavícula en la articulación sino, también, conseguir la estabilidad anteroposterior para mejorar los resultados clínicos^{12,16}. Debido a esto, decidimos extender el anclaje final del injerto hasta la articulación acromioclavicular para, de esta forma, restablecer el ligamento acromioclavicular superior.

CONCLUSIONES

La reconstrucción de la luxación acromioclavicular es un problema todavía no resuelto; sin embargo, a la luz de la literatura mundial, cada vez tenemos un acervo más amplio de conocimiento que nos permite obtener mejores resultados clínicos.

Las reconstrucciones anatómicas son, por concepto, las mejores y han probado -durante años- ser efectivas en otras regiones anatómicas. Los injertos mejoran las posibilidades de obtener resultados biológicamente óptimos, limitando así las posibilidades de recurrencia. Por ello, creemos que los injertos autólogos mejor

probados y con escasa morbilidad son los de semitendinoso, por lo cual decidimos escogerlo. Sin embargo, no negamos la posibilidad de utilizar injerto de otras zonas donadoras o de banco si en algún momento las condiciones locales lo permiten.

El restablecimiento biomecánico de la estabilidad anteroposterior y superior de la articulación favorecerá, lógicamente, los resultados funcionales.

Se requiere de estudios a largo plazo que nos ayuden a sacar conclusiones definitivas; sin embargo, la lógica nos orienta a pensar que éste probablemente es el mejor camino.

REFERENCIAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

- Rockwood CA Jr. Disorders of the AC joint. En: Rockwood CA Jr, Matsen F(eds.). The Shoulder, 2nd ed. W.B. Saunders Co, Philadelphia, Pa. 1990:483-543.
- Dias JJ. The conservative treatment of acromioclavicular dislocation: review after five years. J Bone Joint Surg Br 1987;69:719-722.
- Galpin RD. A comparative analysis of operative versus non-operative treatment of grade III acromioclavicular separations. Clin Orthop Rel Res 1985;193:150-155.
- Boileau Pascal, et al. All-Arthroscopic Weaver-Dunn-Chuinard Procedure with Double-Button Fixation for Chronic Acromioclavicular Joint Dislocation Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery 2010;26(2):149-160.
- Torres Byron y cols. Lesiones intrarticulares de hombro asociadas a luxación acromioclavicular o fracturas de clavícula . Revista SEOT, 2010.
- Klepps SJ, Shenton DW. Current treatment of acromioclavicular separations. Curr Opin Orthop 2007;18:373-379.
- Mazzocca AD, Arciero RA, Bicos J. Evaluation and treatment of acromioclavicular joint injuries. Am J Sports Med 2007;35:316-329.
- Guttmann D, Paksimi NE, Zuckerman JD. Complications of treatment of complete acromioclavicular joint dislocations. Instr Course Lect 2000;49:407-413.
- Kwon YW, Iannotti JP. Operative treatment of acromioclavicular joint injuries and results. Clin Sports Med 2003;22(2):291-300.
- Weaver JK, Dunn HK. Treatment of acromioclavicular injuries, especially complete acromioclavicular separation. J Bone Joint Surg Am 1972;54:1187-1194.
- Weinstein DM, McCann PD, McIlveen SJ, Flatow EL, Bigliani LU. Surgical treatment of complete acromioclavicular dislocations. Am J Sports Med 1995;23:324-331.
- Mazzocca A, Santangelo S, Johnson S, Rios C, Dumonski M and Arciero R, A biomechanical evaluation of an anatomical coracoclavicular ligament reconstruction. Am J Sports Med 2006;34(2):236-46.

Coartación de aorta, angiotomografía

Dr. Gonzalo Dueñas M.¹, Dr. Juan Garcés G.¹, Mayra Chiguano Ch.²,
Cecilia Trujillo J.², Dr. Julio Yépez P.³, Dr. Santiago Endara A.⁴

Médico Radiólogo, Hospital Metropolitano¹; Médico Postgradista de Radiodiagnóstico e Imagen, Universidad Central del Ecuador²,
Médico Internista, Hospital Metropolitano³, Médico Cirujano Cardiotorácico, Hospital Metropolitano⁴.

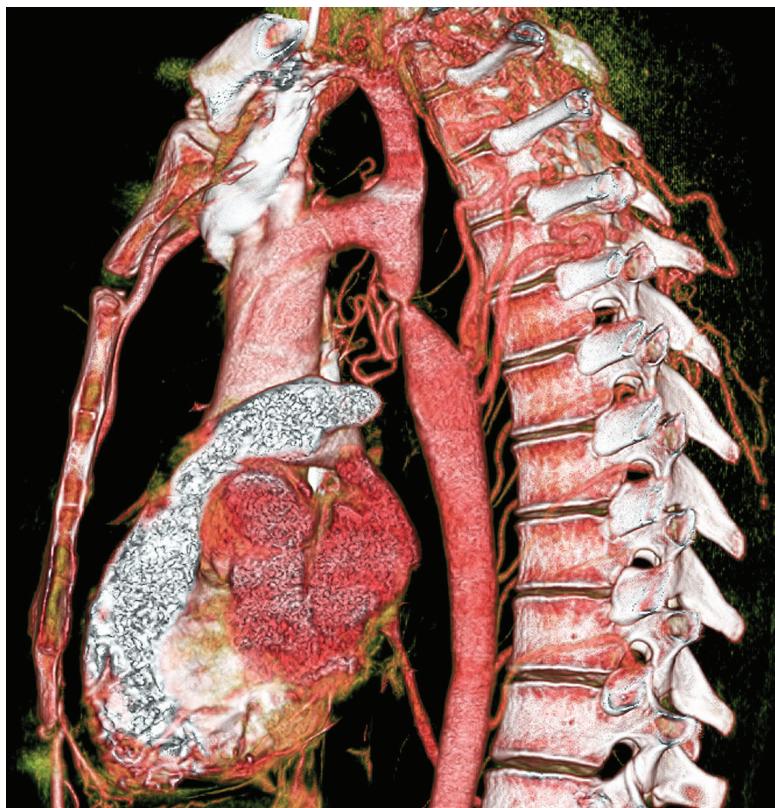


Figura 1.

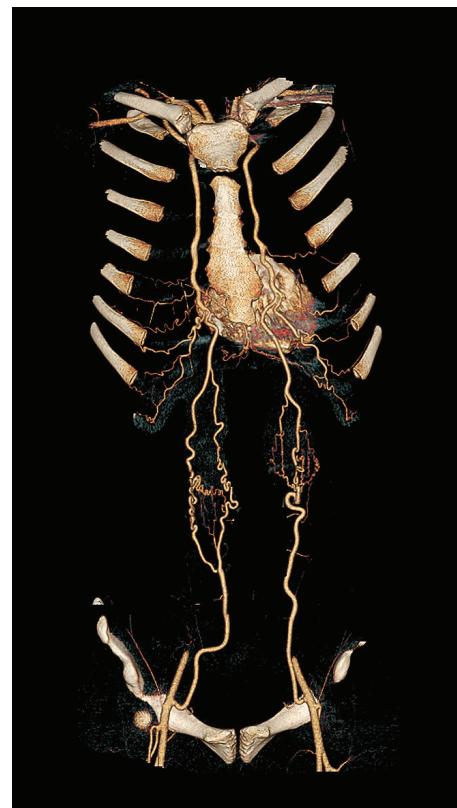


Figura 2.

Figura 1. Estenosis de la aorta por debajo de la arteria subclavia izquierda con dilatación de los vasos supraaórticos e intercostales.

Figura 2. Anastomosis de las arterias mamarias internas a través de sus ramas epigástricas superiores con las epigástricas inferiores, ramas de las iliacas externas.

Información para los Autores

Volumen 20 • No. 2 • Julio de 2011

A. Objetivos y público. La Revista Metro Ciencia, es una publicación del Hospital Metropolitano, hospital docente universitario de la ciudad de Quito, Ecuador. Cuenta con el aval académico de la Academia Ecuatoriana de Medicina. La Revista Metro Ciencia, ofrece a los investigadores del país un mecanismo, validado científicamente mediante un proceso de arbitraje por expertos, para publicar los resultados de sus investigaciones en todos los campos de la medicina y biomedicina. Recoge también las tendencias conceptuales, científicas y técnicas, así como las decisiones e iniciativas del Hospital Metropolitano y sus centros de influencia. Promueve la investigación científica en las ciencias médicas y divulga información de interés sobre las actividades de salud que se realizan en nuestro país y en América Latina. La Revista Metro Ciencia, figura en los bancos de datos electrónicos **LATINDEX, LILACS, IBECS, en la BVS - Biblioteca Virtual en Salud.** Se distribuye cuatrimestralmente, con un tiraje de 1,000 ejemplares entre profesionales, técnicos, investigadores, profesores y estudiantes de las ciencias de la salud, tanto del Ecuador como de Latinoamérica; también se encuentra en las principales bibliotecas biomédicas.

B. Contenido de la Revista Metro Ciencia. El contenido de la Revista Metro Ciencia se ordena en las siguientes secciones:

- 1. Editorial / Editorial.** Contiene la opinión de la revista y será escrita por el Director de la revista o por algún miembro del Consejo Editorial, a pedido del Director. Versa sobre la revista misma, sobre artículos particulares publicados en ella, o sobre temas generales en medicina, biomedicina y salud pública. El editorial refleja las opiniones y posturas personales de quien los escribe. Debe llevar la firma de quien lo redacta.
- 2. Artículos originales / Original articles.** Son informes de investigaciones originales, revisiones bibliográficas o informes especiales sobre temas de interés en el ámbito nacional o regional. Los manuscritos presentados en reuniones y conferencias no califican necesariamente como artículos científicos. No se aceptarán manuscritos que han sido publicados anteriormente en formato impreso o electrónico. Se publican comunicaciones breves –short communications–, con objeto de dar a conocer técnicas o metodologías novedosas o promisorias o resultados preliminares que revisten singular interés.

- 3. Casos clínicos / Clinical Cases.** Se admiten los estudios de casos clínicos, siempre y cuando sean un aporte al conocimiento científico de una determinada patología o sean hallazgos únicos, no descritos por la literatura científica.
- 4. Temas de actualidad / Current topics.** En esta sección se describen temas en relación con las enfermedades y problemas de la salud, de importancia prioritaria. A diferencia de los artículos, los temas de actualidad no representan investigaciones originales. No obstante, los mismos criterios de calidad que definen a los artículos científicos originales, se aplican a los temas de actualidad.
- 5. Presentación de imagen clínica / Clinical image.** Se publicará en una página en cada número, la imagen clínica más relevante de la edición, con una explicación en detalle de la misma.
- 6. Publicaciones y eventos / Publications and events.** Reseña el contenido de publicaciones recientes sobre temas de medicina y biomedicina, publicados en el Ecuador o por autores ecuatorianos. Se invita a los lectores a que nos envíen reseñas de obras publicadas sobre temas en el campo de su competencia, con el entendimiento de que serán editadas. Cada reseña debe tener un máximo de 1.500 palabras y describir el contenido de la obra con objetividad, abordando ciertos puntos esenciales: la contribución de la obra a una disciplina determinada (si es posible, en comparación con otras obras del mismo género); la calidad de la impresión, de las ilustraciones y del formato en general; las características del estilo narrativo y la facilidad o dificultad de la lectura. También deben identificarse brevemente: la trayectoria profesional del autor y el tipo de público al que está dirigida la obra. Además, se publicarán los eventos científicos académicos a nivel nacional próximos a realizarse.
- 7. Cartas al Editor / Letters to the Editor.** Presenta comunicaciones dirigidas a la Redacción con la intención de esclarecer o comentar de manera constructiva las ideas expuestas en la Revista Metro Ciencia. Deben estar firmadas por el autor y especificar su afiliación profesional y dirección postal.

Instrucción para la presentación de trabajos

Volumen 20 • No. 2 • Julio de 2011

A. Criterios generales para la aceptación de manuscritos

La *Revista Metro Ciencia* se reserva todos los derechos legales de reproducción del contenido. Los trabajos se reciben con el entendimiento de que son originales e inéditos, de que no han sido publicados parcial o totalmente (en formato impreso o electrónico), ni sometidos para publicación en ningún otro medio. La selección del material propuesto para publicación se basa en los siguientes criterios generales: idoneidad del tema para la revista, solidez científica, originalidad, actualidad y oportunidad de la información; aplicabilidad más allá del lugar de origen y en todo el ámbito regional; acatamiento de las normas de ética médica sobre la experimentación con seres humanos y animales; variedad de los temas y de la procedencia geográfica de la información; coherencia del diseño (planteamiento lógico del problema y plan para lograr el objetivo del estudio). En el caso de una investigación original, debe tener el formato IMRYD (introducción, materiales y métodos, resultados y discusión). Las fallas en este aspecto invalidan toda la información y son causa de rechazo. La aceptación o rechazo de un manuscrito depende del proceso de selección. Las opiniones expresadas por los autores son de su exclusiva responsabilidad y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la *Revista Metro Ciencia*.

B. Especificaciones

La *Revista Metro Ciencia* sigue, en general, las pautas trazadas por el documento “*Requisitos uniformes para preparar los trabajos que se presentan a las revistas biomédicas: redacción y edición de las publicaciones biomédicas*”, elaborado por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (actualizado en noviembre de 2003). Dic has pautas se conocen también como “normas de estilo de Vancouver”. En los párrafos que siguen se ofrecen instrucciones prácticas para elaborar el manuscrito, ilustradas con ejemplos representativos.

C. Envío del texto

Se prefiere que los autores envíen sus trabajos elaborados en Microsoft Word a educacion@hmetro.med.ec. Cualquier autor que no tenga acceso a correo electrónico puede mandar el trabajo original, dos fotocopias y un disquete con el texto completo, a la dirección de la revista. La *Revista Metro Ciencia* acusará recibo del manuscrito mediante correo electrónico o carta al autor encargado de la correspondencia.

D. Idioma

La Revista Metro Ciencia publica materiales en español. Los autores deberán escribir en su lengua materna; el uso inadecuado de una lengua extranjera oscurece el sentido y desentonan con el rigor científico. La Revista Metro Ciencia se reserva el derecho de publicar cualquier texto en un idioma distinto del original, pero nunca se publicará una investigación original en dos idiomas. En ningún caso se deberá traducir los títulos de las obras en la lista de referencias. Tampoco se traducirá los nombres de instituciones a no ser que exista una traducción oficial.

E. Derechos de reproducción (copyright)

Cada manuscrito se acompañará de una declaración que especifique que el artículo es inédito, no ha sido publicado anteriormente en formato impreso o electrónico y no se presentará a ningún otro medio antes de conocer la decisión de

la revista. Los autores tienen la responsabilidad de obtener los permisos necesarios para reproducir cualquier material protegido por derechos de reproducción. El manuscrito se acompañará de la carta original que otorgue ese permiso.

F. Extensión y presentación

El texto corrido del trabajo, sin incluir cuadros, figuras y referencias, no excederá de 20 páginas a doble espacio en *Microsoft Word*. Se deberán usar caracteres de estilo *Times New Roman* o *Arial* que midan 12 puntos. Todos los márgenes serán de una pulgada (2,4 cm). Si el manuscrito se manda por correo postal, debe colocarse en un disquette de 3,5". No se aceptan trabajos que no cumplen con las especificaciones detalladas. Despues del arbitraje (y de su posible revisión), los trabajos también se someterán a un procesamiento editorial que puede incluir, en caso necesario, su condensación y la supresión o adición de cuadros, ilustraciones y anexos. La versión editada se remitirá al autor para su aprobación y para que conteste cualquier pregunta adicional del editor. La redacción se reserva el derecho de no publicar un manuscrito si su(s) autor(es) no contesta(n) a satisfacción las preguntas planteadas por el editor.

G. Título y autores

El título debe limitarse a 10 palabras, de ser posible, y no exceder de 15. Debe describir el contenido en forma específica, clara y concisa. Hay que evitar los títulos y subtítulos demasiado generales y el uso de jerga y abreviaturas. Un buen título permite a los lectores identificar el tema fácilmente y ayuda a los centros de documentación a catalogar y clasificar el material. Se debe citar el nombre y apellido de todos los autores, así como la institución donde trabaja cada uno, sin indicar los títulos académicos o los cargos. También se deben incluir: la dirección postal, el correo electrónico y los números de teléfono y de fax del autor encargado de responder a la correspondencia relativa al manuscrito.

H. Resumen

Cada artículo se acompañará de un resumen de no más de 250 palabras. Los autores de trabajos en español deberán traducir sus resúmenes al inglés. En el resumen no se incluirá ninguna información o conclusión que no aparezca en el texto. Conviene redactarlo en tono impersonal, sin abreviaturas, remisiones al texto principal, notas al pie de página o referencias bibliográficas.

I. Cuerpo del artículo

Los trabajos que exponen investigaciones o estudios, por lo general se dividen en los siguientes apartados correspondientes al llamado “formato IMRYD”: introducción, materiales y métodos, resultados y discusión. Los trabajos de actualización y revisión bibliográfica y los informes especiales suelen requerir otros títulos y subtítulos acordes con el contenido. En el caso de las comunicaciones breves, se prescindirá de las divisiones propias del formato IMRYD, pero se mantendrá esa secuencia en el texto.

J. Notas a pie de página

Estas aclaraciones en letra menor que aparecen enumeradas consecutivamente en la parte inferior de las páginas se utilizarán para identificar la afiliación (institución y departamento) y dirección de los autores y algunas fuentes de información inéditas. También sirven para hacer aclaraciones y dar explicaciones

marginales que interrumpen el flujo natural del texto. Su uso debe limitarse a un mínimo.

K. Referencias bibliográficas

Estas son esenciales para identificar las fuentes originales de los conceptos, métodos y técnicas a los que se hace referencia en el texto y que provienen de investigaciones, estudios y experiencias anteriores; apoyar los hechos y opiniones expresados por el autor, y proporcionar al lector interesado la información bibliográfica que necesita para consultar las fuentes primarias.

1. Artículos de investigación y revisión. La *Revista Metro Ciencia* requiere un mínimo de 20 referencias bibliográficas pertinentes y actualizadas en el caso de un artículo científico. Los artículos de revisión tendrán un mayor número de fuentes.

Comunicaciones breves. Las comunicaciones breves tendrán un máximo de 15 referencias.

Citación de las referencias. La *Revista Metro Ciencia* prefiere usar el “estilo de Vancouver” para las referencias, según el cual todas las referencias deben citarse en el texto con números consecutivos, entre paréntesis. La lista de referencias se numerará consecutivamente según el orden de aparición de las citas en el texto. La lista de referencias se ajustará a las normas que se describen a continuación.

Artículos de revistas. Es necesario proporcionar la siguiente información: autor(es), título del artículo (en su versión original sin traducir), título abreviado de la revista (tal como aparece en *PubMed/Index Medicus*) en la cual se publica; año, volumen (en números arábigos), número y páginas inicial y final. Toda la información se presentará en el lenguaje original del trabajo citado. Los siguientes son ejemplos que ilustran el “estilo de Vancouver” para la elaboración y puntuación de citas bibliográficas.

a. De autores individuales: Se darán los apellidos e iniciales de los primeros seis autores y, si son más, se añadirá la expresión “et al.” o “y cols.”. Los nombres de los autores deben ir en letras altas y bajas, no en letras mayúsculas (p. ej., escriba Ramos AG, no RAMOS AG). Ejemplos: Kerschner H, Pegues JAM. Productive aging: a quality of life agenda. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(12): 1445-1448.

b. Que constan de varias partes: Lessa I. Epidemiologia do infarto agudo do miocárdio na cidade do Salvador: II, Fatores de risco, complicações e causas de morte. *Arq Bras Cardiol* 1985;44:255-260.

c. De autor corporativo: Si consta de varios elementos, mencionar de mayor a menor. En revistas publicadas por organismos gubernamentales o internacionales, los trabajos sin autor se pueden atribuir al organismo responsable: Organisation Mondiale de la Santé, Groupe de Travail. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. *Bull World Health Organ*. 1990;68(1):13-24.

d. Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista: Organisation Mondiale de la Santé. Vers l'utilisation de nouveaux vaccins antipoliomyélitiques: memorandum d'une réunion de l'OMS. *Bull World Health Organ*. 1990;68(6):717-720.

2. Libros y otras monografías. Se incluirán los apellidos e iniciales de todos los autores (o editores, compiladores, etc.) o el nombre completo de una entidad colectiva; título; número de la edición; lugar de publicación, entidad editorial y año. Cuando proceda, se agregarán los números del volumen y páginas consultadas, serie a que pertenece y número que le corresponde en la serie.

3. Otros materiales. Deben seguirse en general las indicaciones para citar un libro, especificando su procedencia (autores o entidad responsable), título, denominación común del material, sitio de elaboración o emisión y fecha.

a. Artículos de prensa: Sánchez Ron JM. La ciencia del envejecimiento [reseña]. *El País* 1998 10 de enero; sección “Babelia”:15 (col. 1).

b. Materiales en la internet:

Artículos de revista:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [publicación periódica en línea] 1995. Jan - Mar [citada 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 pantallas]. Se encuentra en: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.html>.

Sitios en Internet

Pritzker TJ. An early fragment from Central Nepal. [Sitio en Internet] Ingress Communications. Disponible en: <http://www.ingress.com/~astanart/pritzker/pritzker.html>. Acceso el 8 junio 1995.

4. Fuentes inéditas y resúmenes (abstracts). No se consideran referencias apropiadas los resúmenes de artículos, los artículos que aún no han sido aceptados para publicación, y los trabajos o documentos inéditos que no son fácilmente accesibles al público. Se exceptúan los artículos ya aceptados pero pendientes de publicación y aquellos documentos que, aun siendo inéditos, pueden encontrarse fácilmente. En esta categoría se encuentran las tesis y algunos documentos de trabajo de organismos internacionales.

5. Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios, etc. Los trabajos inéditos que han sido presentados en conferencias deben citarse en notas al pie de página dentro del texto. Sólo deben constar en las referencias si se han publicado en su totalidad (no sólo el resumen) en las actas correspondientes u otras fuentes.

6. Comunicaciones personales. Inclúyanse únicamente cuando aporten información esencial no obtenible de una fuente pública. Obténgase de la fuente, sin excepción alguna, verificación por escrito de la exactitud de la comunicación.

L. Cuadros

Los cuadros, cuyo propósito es agrupar valores en renglones y columnas fáciles de asimilar, deben presentarse en una forma comprensible para el lector. Deben poder explicarse por sí mismos y complementar —no duplicar— el texto. Los cuadros no deben contener demasiada información estadística porque resultan incomprendibles y confusos. Cada cuadro debe colocarse en hoja aparte al final del manuscrito y estar identificado con un número correlativo. Tendrá un título breve pero completo, de manera que el lector pueda determinar sin dificultad lo que se tabuló; indicará, además: lugar, fecha y fuente de la información. Las comunicaciones breves tendrán un límite máximo de dos cuadros o figuras.

M. Figuras

Las ilustraciones (gráficos, diagramas, dibujos lineales, mapas, fotografías, etc.), se deben utilizar para destacar tendencias y comparaciones de forma clara y exacta. Deben ser fáciles de comprender y agregar información, no duplicar la que ya se ha dado en el texto. Las figuras y otras ilustraciones deben estar en blanco y negro, no a colores. Las fotografías deberán tener gran nitidez y excelente contraste, e incluir antecedentes, escala, fuente de origen y fecha. El exceso de cuadros, material gráfico o ambos resulta costoso, disminuye el efecto que se desea lograr y ocupa mucho espacio. Es preciso seleccionar estos materiales

cuidadosamente y evitar, por ejemplo, dar la misma información en un cuadro y en una figura.

N. Abreviaturas y siglas

Se utilizarán lo menos posible. La primera vez que una abreviatura o sigla aparezca en el texto, hay que escribir el término completo al que se refiere, seguido de la sigla o abreviatura entre paréntesis, como en el ejemplo, Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Se expresarán en español [por ejemplo, DE (desviación estándar) y no SD (standard desviation)], excepto cuando correspondan a entidades de alcance nacional (FBI) o conocidas internacionalmente por sus siglas no españolas (UNICEF), o a sustancias químicas cuyas siglas inglesas están establecidas como denominación internacional, como GH (hormona del crecimiento), no HC.

O. Unidades de medida

Se utilizarán las unidades del Sistema Internacional (SI), que se basa en el sistema métrico decimal.

P. Proceso de selección

Los trabajos recibidos pasan por un proceso de selección mediante el sistema de arbitraje por expertos en las distintas materias. En una *primera revisión*, el equipo editorial de la *Revista Metro Ciencia* determina si el trabajo cumple con los criterios generales descritos anteriormente. En una *segunda revisión* se examinan el valor científico del documento y la utilidad de su publicación; esta parte está a cargo de profesionales expertos en el tema, que revisan los trabajos independientemente. En una *tercera revisión*, basada en los criterios generales, el valor científico del artículo y la utilidad de su publicación, y la opinión de los árbitros, se toma una decisión que puede ser: rechazo; aceptación a condición de que el autor incorpore al texto los comentarios y recomendaciones de los expertos; o aceptación definitiva. Cuando un trabajo se acepta condicionalmente, a la hora de mandar su versión revisada los autores deben acompañarla de una explicación pormenorizada de los cambios efectuados para acatar las recomendaciones de los expertos. Si están en desacuerdo con alguna de ellas, deben explicar en detalle los motivos. Toda decisión se comunica por escrito al autor con la mayor rapidez posible. El plazo depende de la complejidad del tema y de la disponibilidad de revisores expertos.

Q. Edición y publicación del artículo aceptado

Los manuscritos serán aceptados con el entendimiento de que el editor se reserva el derecho de hacer revisiones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de La *Revista Metro Ciencia*. Los trabajos aceptados para publicación serán editados y enviados al autor encargado de la correspondencia para que responda a las preguntas o aclare las dudas del editor, apruebe las correcciones y les de el visto bueno. Si en esta etapa el autor no contesta a satisfacción las preguntas planteadas por el editor, la redacción se reserva el derecho de no publicarlo.

Criterios de uniformidad

La revista mantendrá los siguientes criterios en su levantamiento de texto, diagramación e impresión:

- Todo el texto se lo pondrá en dos columnas. Sólo en aquellas secciones, como por ejemplo, Imagen Clínica y Publicaciones, que por diseño no se pueda realizar, se utilizará una columna.
- El texto será escrito en letra Times New Roman, y sus diferentes variaciones de diseño (italicas, versales, bold, etc.)
- Solo se aceptarán fotos, gráficos e imágenes originales. No se aceptarán aquellas que han sido escaneadas o copiadas de otro texto.
- Las fotografías deberán ser de tamaño suficiente para mostrar de forma adecuada lo que se pretende explicar. No se incluirán aquellas fotos que muestren un producto comercial o parte de éste, sin la respectiva autorización.
- Se eliminarán todas aquellas tablas, gráficos, imágenes o fotografías que no hayan sido citadas dentro del texto, y que no tengan relación directa con lo escrito.
- Los gráficos y fotografías aceptados se imprimirán siempre en full color, y mantendrán el mismo tipo y tamaño de letra en su título respectivo y pie de gráfico o foto.
- Se mantendrá el logotipo de Metro Ciencia al inicio de cada artículo y en cada una de las demás secciones.
- Para nombrar a los autores de cada trabajo, siempre se colocará el título académico de mayor relevancia primero, luego el nombre y el apellido. Su filiación principal será citada con un número superíndice.
- La dirección para correspondencia será la dirección electrónica del autor principal y un número telefónico de contacto.
- La numeración de páginas siempre será continua entre uno y otro ejemplar, de tal manera, que el volumen anual mantenga concordancia.
- La revista, como tal, no tiene límite de página; sin embargo, dependiendo de la decisión del Consejo Editorial para cada número, se podrá reducir o aumentar el número de las mismas.
- Todas las decisiones que tome el Consejo Editorial deberán ser publicadas en el siguiente ejemplar de la revista.