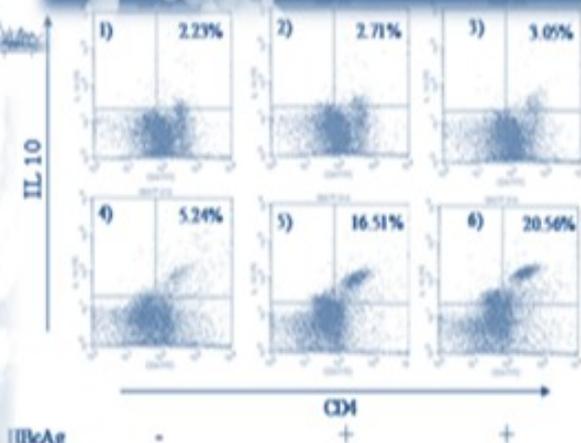
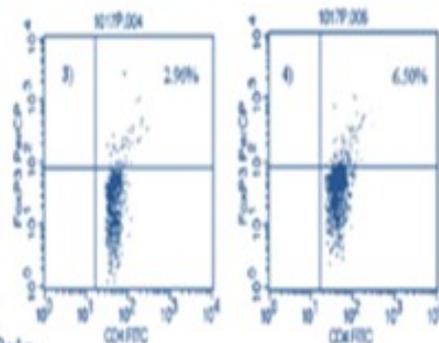
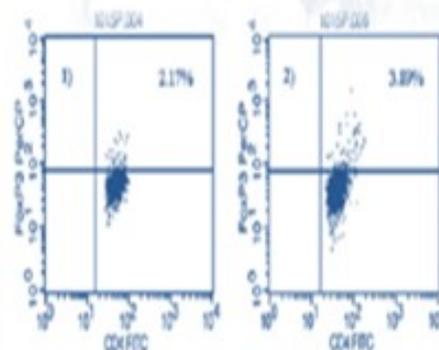
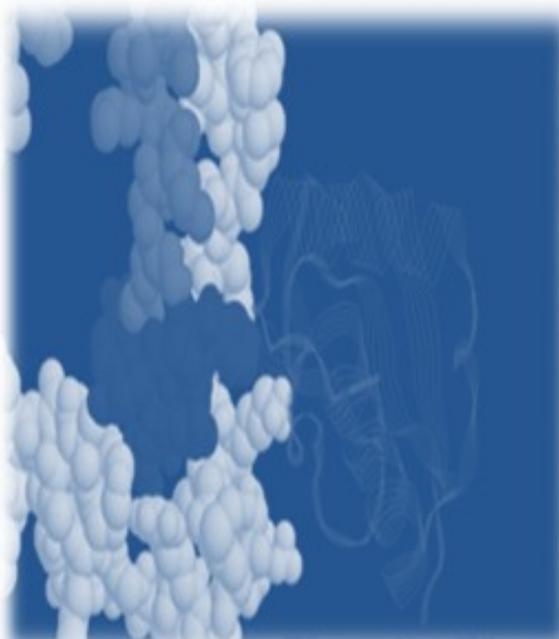
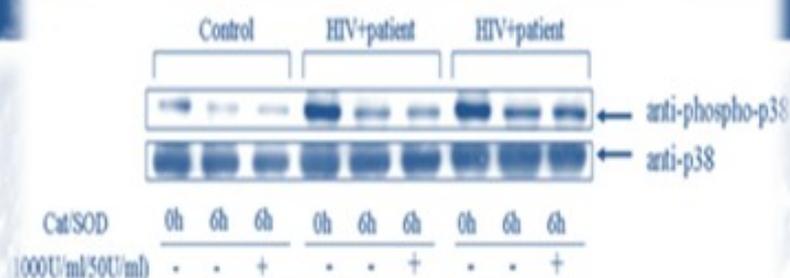


Avances Biomedicina



jul-dic 2012 volumen 1 número 2
<http://erevistas.saber.ula.ve/biomedicina>



Chronic hepatitis
B patient



Depósito Legal: ppi201102ME3935
 ISSN: 2244-7881



Sobre la Portada

La portada muestra parte de las herramientas que en la actualidad son ampliamente utilizadas en el campo biomédico y que han permitido avanzar en el entendimiento de múltiples patologías que afectan a nuestras poblaciones.

AVANCES EN BIOMEDICINA

Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica

Autoridades ULA

Dr. Mario Bonucci

Rector de la Universidad de los Andes

Dr. Patricia Rosenzweig Levy

Vicerrector Académico

Dr. Manuel Aranguren

Vicerrector Administrativo

Dr. José María Andréz

Secretaría

Dr. Gerardo Tovitto

Decano de la Facultad de Medicina

Dra. Lisbeth Berrueta Carrillo

*Directora del Instituto de Inmunología
Clínica*

Consejo Editorial

Director Editorial

Siham Salmen Halabi

Editor Adjunto

Lisbeth Berrueta Carrillo

Comité Editorial

Daniela Montes-Berrueta

Guillermo Terán-Ángel

Joselyn Rojas Quintero

Leidith Berrueta Carrillo

Luisa Barboza Carrillo

Comisión de Arbitraje

Andrés Soyano

Barbara E Bierer

Carmen Mazei de Dávila

Darrell L Peterson

Diego F Dávila Spinetti

Jesús Alfonso Osuna

José H Donis

Librado Ortiz-Ortiz

Mercedes González Coira

Miguel Aguirre

Morella C Bouchard

Yuleima Díaz

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

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

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

Indizada en:

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

VOLUMEN 1, N°2, JULIO-DICIEMBRE 2012

DEPÓSITO LEGAL: PPI201102ME3935

ISSN: 2244-7881

Red:

Correos electrónicos:

avanbiomed.idic@ula.ve

avanbiomed.idic@gmail.com

Acceso online:

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

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

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

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

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

<http://www.sherpa.ac.uk/romeo/search.php?title=avances+en+biomedicina&issn=&zeto+pub=Universidad+de+Los+Andes%2C+Instituto+de+Inmunolog%EDa+Cl%EDnica&romeo+pub=Universidad+de+Los+Andes%2C+Instituto+de+Inmunolog%EDa+Cl%EDnica&fidnum=|&mode=simple&la=en&version=&source=journal&sourceid=23121>

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

Instituto de Inmunología Clínica:

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

Copyright:

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



Tabla de contenido

53-54 EDITORIAL

Situación actual de la investigación en Venezuela: ¿Hacia dónde vamos?

Siham Salmen, Lisbeth Berrueta

ARTÍCULOS ORIGINALES

55-59 Cierre temprano de colostomía temporal

Early closure of temporary diversion colostomy

Estrella Uzcátegui-Paz, Yorvin Niño, José Plata, Andrea Fargier-Paoli, Carlos González-Torres

60-67 Características fenotípicas de células T linfocitarias de tipo regulador (Treg) presentes en el hígado de pacientes con infección crónica por VHB

Phenotypic characterization of regulatory T lymphocytes (Treg) in livers from chronically HBV infected patients

Danely Velázquez, Melisse Milano, Pierina Petrosino, Asmiria Sotolongo, Luisa Barboza, Siham Salmen, Lisbeth Berrueta

68-72 Factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con preeclampsia a término y pretérmino

Tumor necrosis factor alpha in term and pre-term preeclamptic patients

Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Jhoan Aragón-Charry

Revisiones y estado actual del problema

73-81 Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica

Assessment of the validity and reliability of a diagnostic test

José H Donis

CASOS CLÍNICOS

82-86- Embarazo ectópico ístmico-cervical complicado con placenta increta: reporte de un caso

Isthmian-cervical ectopic pregnancy and placenta increta: a case report

Jamilton Figueroa-Solano, Franko Herrera-Castillo, Dajhana Serrano-González, Rafael Marcano-Vivas, María Sánchez-Hurtado, Julio Lacruz-Uzcátegui

87-91 Manejo médico-quirúrgico del fibroelastoma papilar de la válvula mitral, diagnosticado durante la gestación

Medical management surgical papillary fibroelastoma mitral valve diagnosed during pregnancy

Nestor Pereira, Naisbet Ortega-Vásquez, Pierina Petrosino-Tepedino, Samir Harfouche, Rodolfo Odreman, Elymar Barreto, Ana Valentina Rojas-Esquerre, Julio Tabares

92-96 Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en un paciente con síndrome de Down



Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a patient with Down syndrome

Francisco Cammarata-Scalisi, Harry Sánchez, Graciela Cammarata-Scalisi, Nayra Cabral-Alfonso, Osmoire Moreno, Miguel Alonzo Bastardo-Ramos, Gustavo Gil.

- 97 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**
- 98 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

Editorial

Situación actual de la investigación en Venezuela: ¿Hacia dónde vamos?

La investigación biomédica tiene dos vertientes principales: la investigación básica y la clínica o aplicada. Cada una de ellas juntas o por separado, juega un papel vital en la búsqueda de soluciones a problemas que aquejan a los seres vivos, aplicable a todas nuestras comunidades. Un ejemplo tangible, son los grandes avances en el manejo y control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que gracias al trabajo en conjunto de investigadores en diferentes áreas (biología, inmunología, virología, epidemiología, biotecnología) se conoce la estructura viral, su ciclo biológico, los mecanismos de evasión de la respuesta inmune, mecanismos naturales de la respuesta protectora; conocimientos que en un todo han sido aplicados para el desarrollo de herramientas diagnósticas, estrategias de seguimiento, identificación de marcadores pronósticos, así como también el desarrollo de estrategias terapéuticas. Así, la ciencia no debe ser vista

como una disciplina aislada donde se le resta importancia a un área por encima de otra, debido a que los resultados no son siempre inmediatos, sino con visión futura y que a menudo escapa a nuestro alcance. La visión simplista de resaltar solo la investigación con aplicabilidad inmediata, afectaría el progreso del conocimiento y de la búsqueda de la verdad en las diversas áreas del saber científico. Una de las principales herramientas utilizadas para transmitir los resultados obtenidos en investigación bien para su utilización directa o para su validación, por otros investigadores o por usuarios directos de estos resultados, son las publicaciones en revistas científicas, de reputación conocida y demostrable mediante arbitraje por expertos en el área en particular.

De este proceso de evaluación surge un índice o impacto de la investigación, es decir, cual es la trascendencia de los resultados obtenidos en un campo en particular. Dicho impacto se refleja claramente en las veces en que un determinado trabajo es citado en la literatura sea nacional o internacional. A pesar de tener algún sesgo en el caso de auto citas y las citaciones recíprocas, en la actualidad se

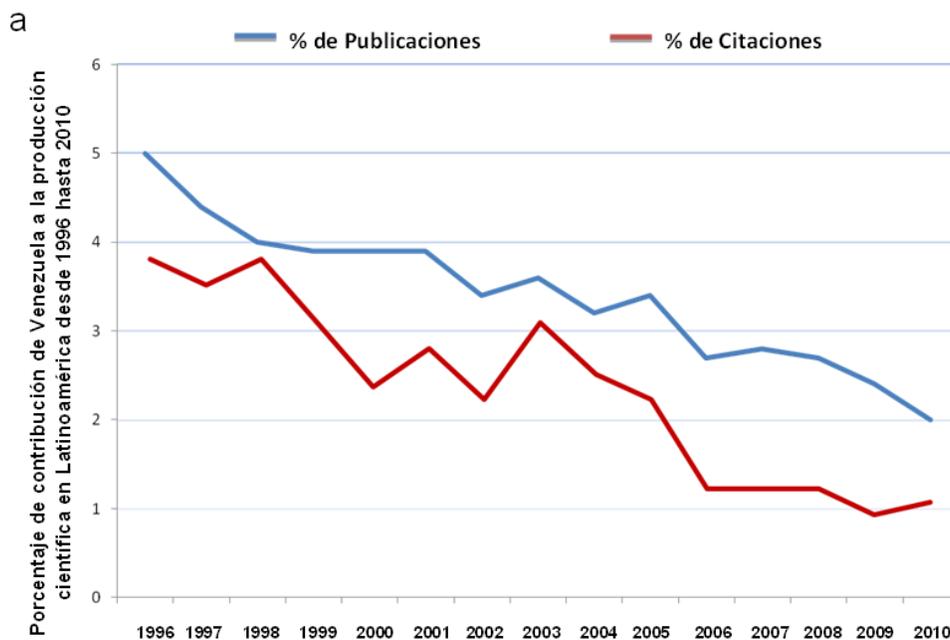


Figura 1. Contribución de la producción científica nacional en Latinoamérica.

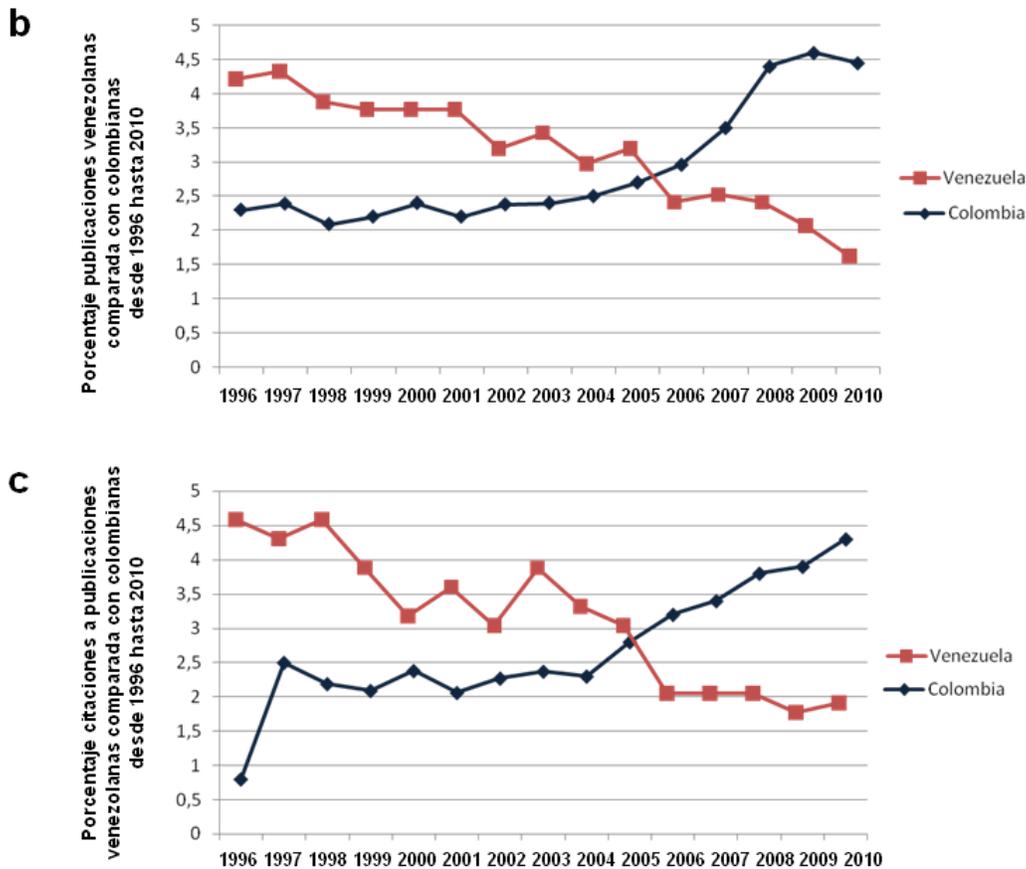


Figura 1. (continuación) Contribución de la producción científica nacional en Latinoamérica.

acepta como una herramienta estándar para evaluar los méritos de una publicación. Si analizamos bajo este parámetro la evolución de las publicaciones en Venezuela (desde 1996 hasta el año 2010, dato obtenido de <http://www.scimagojr.com/>, que analiza publicaciones en revistas incluidas en diferentes índices, tales como Scielo, SCI, Medline/Pubmed, entre otros), vemos con preocupación, que la contribución de Venezuela en América Latina se ha ido mermando progresivamente, y que además es preocupante ver como el porcentaje de citaciones de las publicaciones nacionales en comparación con el resto de Latinoamérica (ver figura 1a) como es el caso de Colombia (figura 1b y c), ha caído de manera sostenida a partir del año 2004.

Este hecho en particular nos lleva a reflexionar sobre la calidad y originalidad de las publicaciones en Venezuela en las distintas áreas del saber, sobre todo bajo la lupa de las políticas gubernamentales que lastimosamente dejan a un lado la calidad y la originalidad de la investigación, conceptos que han sido substituidos por la llamada “pertinencia social”. Estas políticas de populismo y conformismo, han repercutido notoriamente en el llamado “ranking” mundial como investigadores, donde anteriormente nos ubicábamos alrededor del puesto 50 y en

la actualidad (para el análisis del 2010), nos encontramos en el lugar 64. Es un reto para el equipo editorial de esta nueva publicación nacional trabajar en función de ofrecer a los investigadores una publicación periódica de calidad científica, con visibilidad nacional e internacional que refleje el talento y la productividad de los Investigadores venezolanos, promoviendo además la interacción entre grupos de investigación cuya trayectoria trasciende mas allá de nuestras fronteras.

Siham Salmen, Editor

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

Lisbeth Berrueta, Editor adjunto

Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Edificio Louis Pasteur. Telf: (58) 274-2403226, Fax: (58) 274-403226, email: lberruet@ula.ve

Como citar éste artículo: Salmen S, Berrueta L, Situación actual de la investigación en Venezuela: ¿Hacia dónde vamos? *Avan Biomed* 2012; 1: 53-4

Cierre temprano de colostomía temporal (Early closure of temporary diversion colostomy)

Estrella Uzcátegui-Paz¹, Yorvin Niño¹, José Plata¹, Andrea Fargier-Paoli² ✉, Carlos González-Torres¹

¹ Medico Cirujano General, Servicio de Cirugía General, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. ² Medico Interno, Servicio de Cirugía General, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

[ARTICULO ORIGINAL]

Recibido: 02 de Febrero de 2012. Aceptado: 29 de Marzo de 2012.

Resumen

La colostomía es un procedimiento que es necesario en ocasiones para derivar el colon por patologías inflamatorias, heridas por traumas o tumores que solventara de forma inmediata el problema. Sin embargo causa morbilidad, rechazo social, retardo en la reinserción laboral y una afección psicológica considerable por lo que planteamos evaluar los resultados del cierre temprano de una colostomía temporal a través de un estudio observacional prospectivo analítico en 67 pacientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes entre enero 2009 a octubre 2011. Agrupados en control (pacientes con cierre tardío, luego del mes) y casos (cierre temprano antes de los 30 días). En nuestros resultados encontramos que de los 67 cierres de colostomías realizados 31 fueron cierre temprano y 36 tardío, existiendo como promedio de edad 37 años con predominio del sexo masculino, explicado por la indicación más frecuente de colostomía en la actualidad, como es el trauma abdominal. No hubo diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos con respecto a las complicaciones postoperatorias como dehiscencia de sutura y el desarrollo de una fístula, sin embargo en cuanto al desarrollo de absceso de pared sí, con 31 casos de los 36 pacientes en el grupo control y sólo 2 para el grupo casos. Así mismo para la estancia hospitalaria y la reinserción laboral al mes con un 71% para el grupo de cierre temprano y 27,7% para el cierre tardío. Concluyéndose que el cierre temprano de una colostomía temporal es un procedimiento seguro que no aumenta la morbilidad, acorta la estancia hospitalaria con obvias ventajas en la rehabilitación, reinserción laboral y disminución en la afección psicológica del paciente.

Palabras clave

Colostomía, cierre temprano, cierre tardío.

Abstract

Colostomy is a surgical procedure to diverse colonic transit, which is performed in inflammatory diseases, traumatic wounds or neoplastic causes to immediatly solve the problem. However, colostomies cause morbidities, social rejection, delay in labor reinsertion and psychologically affects to the patients; due to this we proposed to evaluate results of colostomy early closure in a prospective observational study including 67 patients in the Instituto Autonomo Hospital Universitario de Los Andes, from January 2009 to October 2011. Patients were gathered in Controls (patients with late closure, after a month) and cases (early closure, prior to 30 days). Our results show that of 67 patients in 31 patients an early closure of temporary diversion colostomy was performed, most of them of masculine gender with average age of 37 years and most frequent cause of performing this procedure was abdominal trauma. There were no statically significant difference concerning to postoperative complications as suture leaks and fistulae development among the groups. Nevertheless, abdominal wall abscess was greater and statistic significant in the early closure cases group compared than late closure group, with 31 vs 2 patients, like hospital stay and work reintegration with 71% for early closure group and 27,7% for late closure group. We can conclude that early closure of a temporary diversion colostomy is a safe and feasible surgical procedure, without increase of morbidities and obvious advantages to rehabilitation, less hospital stay labor reinsertion and psychological affection.

Keywords

Colostomy, early closure, late closure.

Introducción

La colostomía es un procedimiento en ocasiones necesario para derivar en forma total o parcial el tránsito colónico al exterior (1). Dicho procedimiento quirúrgico es muy frecuente en nuestro medio debido al alto índice de trauma abdominal con compromiso del colon, siendo útil para resolver en forma inmediata el problema, mantener el tránsito intestinal y abreviar en lo posible el tiempo quirúrgico, solventando temporalmente solo la urgencia quirúrgica para conservar la vida del paciente.

El cierre de colostomía, según estudios retrospectivos tiene una morbilidad que varía entre 10-50% con una mortalidad de 0-10% (2,3), por lo que no debe ser considerada como un procedimiento menor.

Aunque parece clara la necesidad de realizar una colostomía, su cierre posterior no, y sigue siendo motivo de controversias entre los cirujanos la duración de la misma y el tiempo adecuado para su cierre, con el fin de lograr el mayor bienestar del paciente, sin riesgo de una complicación. Clásicamente se ha aceptado que entre 6 y 8 semanas es el tiempo óptimo para el cierre (4,5) otros sugieren entre 8 y 12 semanas (6,7) sin embargo existen autores que no encuentran este factor como algo significativo (8,9). Está bien definido y debemos tomar en cuenta que el cierre tardío por lo general somete al paciente a permanecer con la ostomía por largo periodo de tiempo, que puede ir de 3 meses a incluso un año así mismo, lo condiciona a una nueva hospitalización, debido a que el paciente debe egresar con su colostomía y posteriormente reingresar para su cierre. Al portarla por mayor tiempo pueden cursar con complicaciones inherentes a la colostomía, con el subsecuente deterioro en la calidad de vida, retardo en la reinserción laboral e incluso rechazo social y disminución en la actividad sexual por el porte de la misma (10). Por lo que plantamos al igual que otros autores (10,11), que el cierre temprano antes del mes, puede reducir la morbilidad, acortar el tiempo de discomfort que ocasiona, mejorando por ende la calidad de vida del paciente.

Metodología

Se realizó un estudio observacional prospectivo analítico, en el que las variables fueron evaluadas y expresadas en cifras absolutas y relativas. Las diferencias entre los grupos estudiados se analizaron usando el chi cuadrado de homogeneidad

considerándose estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Así mismo se determinó el Riesgo Relativo (RR) como un índice de la fuerza de asociación entre las variables a comparar, cuyo valor indica cuanto es más probable que ocurra un suceso en el grupo de cierre tardío, en relación al grupo de cierre temprano, por lo que si el RR es diferente a 1 y al construir el 95% de los intervalo de confianza (IC95%) de este no incluye el valor 1, concluimos entonces que ese riesgo es estadísticamente significativo con $p < 0,05$. Ahora bien si el RR es $<$ de 1 y su IC95% tampoco incluye el 1, estamos ante la presencia de un factor de protección.

El presente estudio fue realizado en el Servicio de Cirugía General en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.A.H.U.L.A). Mérida-Venezuela. Incluyéndose todos los pacientes para cierre de colostomía que ingresaron durante el lapso de estudio con un total de 67 casos, dividiéndose en dos grupos distribuidos así: Cierre Temprano (Grupo de Casos) y Cierre Tardío como Grupo Control con un número de pacientes similar en ambos grupos, con el fin de hacerlo lo más comparativo posible, siendo 31 casos para el cierre temprano (casos) y 36 para el cierre tardío (control).

La indicación más frecuente de una colostomía fue el trauma abdominal tanto cerrado como abierto (heridas por arma de fuego y arma blanca), seguido de la enfermedad diverticular y en menor frecuencia la obstrucción por bridas con cambios isquémicos irreversibles que ameritaron resección intestinal o tumores.

El tipo de colostomía utilizado en la cirugía inicial dependió del grado de lesión de la pared colónica en los casos de trauma, la necesidad o no de recepción intestinal para extirpar un tumor o cambios vasculares, condiciones en las que la tendencia fue a realizarse colostomías tipo Hartman o terminales pero en los casos de enfermedad diverticular complicada fue la colostomía en asa.

La técnica utilizada para el cierre, fue similar para ambos grupos en estudio, monopiano extramucoso con Prolene® 3 – 0 en sutura continua, utilizándose la modalidad extraperitoneal para las colostomías en asa y la intraperitoneal para las colostomías terminales siempre se dejó un drenaje de Penrose exteriorizado por contraabertura para vigilancia del cierre.

Los criterios de exclusión fueron: Pacientes en quienes se comprobaron alteraciones en el colon por enema, o videocolonoscopia antes del cierre; y pacientes portadores de patologías asociadas como: hipoproteinemia severa, diabetes descompensada,

enfermedad renal crónica, sepsis u otra comorbilidad, que aunque no tuvieron relación pudieron comprometer la evolución de un cierre temprano.

Resultados

Se reclutaron 67 pacientes, con un predominio del sexo masculino para ambos grupos y una edad de $37 \pm 14,5$ años (promedio \pm desviación estandar) para este grupo de cierre temprano (grupo de casos) en relación al cierre tardío (grupo control) cuya edad osciló entre $43 \pm 14,3$ años, esto es explicado porque el mayor índice de trauma abdominal se presenta en pacientes jóvenes, siendo la principal indicación en la actualidad de colostomía seguido de la enfermedad diverticular y las obstrucciones por tumor. Se dividieron en dos grupos 31 de los cuales se les realizó cierre temprano de colostomía (casos) y 36 cierre tardío (controles). Al grupo casos se les realizó la colostomía y permanecieron hospitalizados hasta su cierre antes de los 30 días. En el caso del grupo control el paciente es egresado con su colostomía con posterior reingreso a los 2 meses o más para realizar un cierre convencional.

Al analizar las variables intra-quirúrgicas (Tabla 1) observamos que con respecto a los tipos de colostomía en el grupo control (cierre tardío) predominó la colostomía en asa con un 72,22% al igual que para el grupo de casos (cierre temprano) con un 54,83% de los pacientes. Pero las colostomías terminales se encontraban más frecuentemente en el grupo casos, lo cual va en desventaja pues son los cierres que tienen más probabilidad de dehiscencia por ser técnicamente más laboriosas. El predominio de las colostomías en asa es porque se pieza en la reconexión donde la colostomía en asa es técnicamente mas fácil.

Cuando se investigó la fuerza de asociación a través del riesgo relativo se evidenció que no existe asociación entre las variables estudiadas. Si bien existe un mayor riesgo de morbilidad para el cierre de colostomía terminal, estas se encuentran con un poco más frecuentes en el grupo casos. Cuando se investigó el riesgo relativo se evidenció que no existe asociación entre las estas variables estudiadas

Con respecto a las complicaciones más temidas y por la que los autores retardan el cierre de una colostomía, como son la dehiscencia de anastomosis y el desarrollo de una fístula, podemos apreciar que el grupo control presenta más frecuentemente esta complicación con 5 casos (13,8%)

que desarrollaron fístula y 2 casos (5,5%) con dehiscencia. Sin embargo en el grupo casos, se presentó 2 dehiscencias (6,4%) y 2 casos de fístula (6,4%) no siendo estadísticamente significativo con p igual a 1 (Ver tabla 1).

En cuanto al desarrollo de absceso de pared se presentó mas frecuente en 31 casos de los cierres tardíos con un riesgo relativo de 6,38, el cual fue estadísticamente significativo esto significa que los pacientes con cierre tardío tiene 6,38 veces más riesgo de desarrollar un absceso de pared (p igual 0,001). A todos estos pacientes se les tomó cultivo reportando *Escherichia coli* germen habitual del intestino grueso, indicándose la antibioticoterapia correspondiente para el germen como es el Metronidazol asociándosele Amikacina en estos casos. Entre las explicaciones que se suscitan para el predominio en los cierres tardíos es la mayor permanencia del estoma en la pared abdominal ya que las demás variables son similares para ambos grupos.

Al analizar el tiempo de reinserción laboral se evicencio que con el cierre temprano de colostomía el 71% de los pacientes regresan a su trabajo al mes, mientras que los de cierre tardío lo hacen principalmente a los 3 meses (Tabla 1) por lo que el riesgo relativo (RR) de reinserción laboral al mes es de 0,53 con p igual a 0,01 lo que significa que el 53% de los pacientes a los que se les realizó cierre temprano de colostomía regresaban a su trabajo al mes, mientras que quienes lo hicieron a los 3 meses tienen un RR 1,80 con significancia estadística con p igual a 0,01 por lo que el riesgo relativo de reinserción laboral tardía se da en aquellos pacientes a quienes se les realizó cierre tardío.

Discusión

Si bien es cierto que en la actualidad se han reducido las indicaciones de una colostomía temporal, sigue siendo necesaria cuando existe un alto riesgo de fistulización en una anastomosis colónica (1,12) o cuando está comprometida la vida del paciente. Esta situación es encontrada en los casos de emergencia con peritonitis fecaloidea severa, gran edema de la pared colónica, presencia de abscesos, estado de shock prolongado, pacientes en estado crítico, uso habitual de corticoesteroides condiciones que dictan la necesidad de proteger una anastomosis o realizar una colostomía directamente (11,13), condiciones que se presentan fundamentalmente en los casos de trauma abdominal como en el presente estudio.

Tabla 1. Riesgos relativos de los indicadores y variables pre-quirúrgicas, intra-quirúrgicas, complicaciones postoperatorias y reinserción laboral, evaluados al comparar el grupo de casos (cierre temprano) versus el grupo control (cierre tardío).

Variables	Cierre tardío n (%)	Cierre temprano n (%)	Riesgo relativo	IC 95%	p
Pre-quirúrgicas					
<i>Sexo</i>					
Masculino	21 (67%)	27 (75%)	1,42	0,49 - 4,14	0,59
<i>Comorbilidad</i>					
Diabetes	10 (27,77%)	8 (25,80%)	1,04	0,64 – 1,70	1,00
Cardiopatía	9 (25%)	2 (6,45%)	1,69	1,15 – 2,50	0,05
Respiratorio	1 (2,77%)	5 (16,12%)	0,29	0,04 – 1,76	0,08
Neurológico	3 (8,33%)	2 (6,45%)	1,12	0,53 – 2,39	1,00
Celulitis	2 (5,55%)	1 (3,22%)	1,25	0,54 - 2,88	1,00
Intra-quirúrgicas					
Colostomía en asa	26 (72,22%)	17 (54,83%)	1,35	0,85 - 2,14	0,22
Colostomía terminal	10 (27,77%)	14 (45,16%)	1,10	0,64 - 1,89	0,76
Complicaciones Postoperatorias					
Absceso de pared	31 (86%)	2 (6,4%)	6,38	-	0,0001
Absceso Intraabdominal	2 (5,5%)	2 (6,4%)	0,92	-	1,00
Obstrucción	1 (2,7%)	2 (6,4%)	0,60	-	0,59
Fístula	5 (13,8%)	1 (3,2%)	1,64	-	0,20
Dehiscencia anastomosis	2 (5,5%)	2 (6,4%)	0,92	-	1,00
Reinserción Laboral					
1 mes	10 (27,7%)	22 (71%)	0,53	-	0,01
2 meses	6 (16,6%)	5 (16%)	1,01	-	1,00
3 meses	18 (50%)	4 (12,9%)	1,80	-	0,01
6 meses	2 (5,5%)	0 (0)	1,91	-	0,49

En nuestra serie el mayor porcentaje de indicación para la creación de una colostomía son las mismas que las antes mencionadas, así mismo para el tipo más frecuentemente utilizado es la colostomía en asa (11,13) ya que es técnicamente más fácil de cerrar en futuro (14) además de ser esta, la tendencia actual.

Está claro que cualquier estoma tiene un impacto muy importante en la calidad de vida de un paciente, este efecto es causado cuando se sabe que es temporal, se presentan fugas fecales por la bolsa colectora, no existe aceptación social del paciente ni su entorno, la reinserción laboral es tardía e incluso por afección en su actividad sexual (10,14). Por lo que

una colostomía tiene un fuerte efecto en la vida de quien la porta, por ello una vez que haya cumplido su función, debería procederse a su cierre, pero esto no siempre se cumple. El momento ideal de su cierre es controversial, pero se sabe que debe realizarse en ausencia de sepsis severa intraabdominal, malnutrición, procesos inflamatorios agudos del colon, entre otros, pero está estandarizado y claro que dependerá de la resolución de la situación que condicionó su realización. La mayoría recomienda entre 1 a 3 meses(1,2,3) siendo el tiempo reportado para nuestro grupo control, sin embargo debe realizarse en las mejores condiciones posibles y no apresurarse en los casos donde la causa que determinó su utilización fue inflamatoria como una diverticulitis donde pudiese extenderse de 6 meses a 1 año. Sin embargo existen autores (2) al igual que nosotros, que le damos mayor importancia a la técnica del cierre de una colostomía, más que al mismo hecho de cerrarse tempranamente, lo que consideramos muy cierto, ya que una mala técnica independientemente del momento del cierre traerá complicaciones. Por lo que el debate realmente surge es por la convicción de que el cierre precoz puede predisponer a la complicación más temida como es la dehiscencia de sutura (2), pero nuestros resultados reportan que la diferencia no es estadísticamente significativa, presentándose solo en dos casos para ambos grupos.

Aunque en esta serie no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la morbilidad luego del cierre, si encontramos que el cierre tardío predispone al desarrollo del absceso de pared con un 86% de los casos, siendo esta la principal complicación postoperatoria y en menor porcentaje la fístula con 13,8% para el grupo control y un 3,2% para el grupo casos. Estos resultados se corresponden a lo publicado excepto por el absceso de pared que tiene una mayor incidencia para el grupo control.

Una vez realizada una colostomía, siempre debemos preguntarnos como afecta esto en la vida del paciente, cual es la afección psicológica ocasionada por el mal olor, la irritación constante de la piel, como se tolera la emisión incontroladas de evacuaciones, que tiempo necesita para su reinserción laboral, cuál será la estancia hospitalaria. Ante todas estas interrogantes y la baja morbilidad encontrada en nuestro trabajo con el cierre temprano nos lleva a pensar que este es factible pues no aumenta la morbilidad, requiere de menor estancia hospitalaria o de reingreso para su cierre con un mayor costo-beneficio para el paciente, conclusiones que van cónsonas con la literatura (2,13,14). Además de garantizar la reinserción laboral de manera temprana a sus actividades cotidianas con un 71% al mes, aspecto poco mencionado por los autores consultados, pero de relevancia para el paciente.

Referencias

1. Zudeima G, Yeo CJ, Cirugía del Aparato Digestivo, Colon Recto y Ano. 3era Ed. Buenos Aires Editorial Médica Panamericana, Argentina 2005.
2. Bischoff A, Levitt MA, Lawal TA, Peña A, Colostomy closure: how to avoid complications. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 1087-92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Baker RJ, El Dominio de la Cirugía, Vol. II 4ta Ed. Médica Panamericana Espana 2004
4. Jordi-Galais P, Turrin N, Tresalle C, Nguyen-Thanh Q, Chigot JP, Menegaux F, Early closure of temporary stoma of the small bowel. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 697-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Menegaux F, Jordi-Galais P, Turrin N, Chigot JP, Closure of small bowel stomas on postoperative day 10. *Eur J Surg* 2002; 168: 713-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Alves A, Panis Y, Lelong B, Dousset B, Benoist S, Vicaut E, Randomized clinical trial of early versus delayed temporary stoma closure after proctectomy Br J Surg 2008;95:693-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Pokorny H, Herkner H, Jakesz R, Herbst F, Mortality and complications after stoma closure. *Arch Surg* 2005; 140:956-60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Demetriades D, Pezikis A, Melissas J, Parekh, Pickles G, Factors influencing the morbidity of colostomy closure. *Am J Surg* 1988; 155: 594-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Velmahos GC, Degiannis E, Wells M, Souter I, Saadia R, Early closure of colostomies in trauma patients--a prospective randomized trial. *Surgery* 1995, 118, 815-20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Danielsen AK, Correa-Marinez A, Angenete E, Skullmann S, Haglind E, Rosenberg J; SSORG (Scandinavian Outcomes Research Group), Early closure of temporary ileostomy--the EASY trial: protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open* 2011; 1: e000162. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Tade AO, Salami BA, Ayode BA, Observations on early and delayed colostomy closure. *Niger Postgrad Med J* 2011; 18: 118-20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Musa O, Ghildiyal JP, C Pandey M. 6 year prospective clinical trial of primary repair versus diversion colostomy in colonic injury cases. *Indian J Surg* 2010; 72: 308-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Bada-Yllán O, García-Osogobio S, Zárate X, Velasco L, Hoyos-Tello CM, Takahashi T, Morbi-mortality related to ileostomy and colostomy closure. *Rev Invest Clin* 2006; 58: 555-60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Aston CM, Everett WG, Comparison of early and late closure of transverse loop colostomies. *Ann R Coll Surg Engl*. 1984; 66:331-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar éste artículo: Uzcátegui-Paz E, Niño Y, Plata J, Fargier-Paoli A, González-Torres C, Cierre temprano de colostomía temporal. *Avan Biomed* 2012; 1:55-9

Características fenotípicas de células T linfocitarias de tipo regulador (Treg) presentes en el hígado de pacientes con infección crónica por VHB (Phenotypic characterization of regulatory T lymphocytes (Treg) in livers from chronically HBV infected patients)

Danely Velázquez¹, Melise Milano², Pierina Petrosino², Asmiria Sotolongo², Luisa Barboza¹, Siham Salmen¹✉, Lisbeth Berrueta¹✉

¹ Instituto de Inmunología Clínica Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ² Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

[COMUNICACIÓN RÁPIDA]

Recibido: 05 de Junio de 2012. Aceptado: 13 de Julio de 2012.

Resumen

El virus de la hepatitis B (VHB) puede generar daños irreversibles en el hígado. En este trabajo se caracterizaron las poblaciones de células T reguladoras infiltrantes del hígado, en biopsias hepáticas de sujetos con infección crónica por el VHB. Se evidenció un incremento significativo ($p < 0,05$) del número de células T CD4+ que co-expresan FoxP3, IL-10 o TGF β en los individuos infectados crónicamente con el VHB, al compararse con los otros dos grupos estudiados. Este incremento se correlacionó positivamente con los niveles plasmáticos de ALT ($R=0,9$, $p < 0,05$). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos cuando se evaluó a las poblaciones CD8+. Estos resultados pudieran contribuir a entender los eventos que conducen al fracaso de la respuesta inmune, asociado a reclutamiento de poblaciones de tipo supresor, que pudieran inhibir la respuesta efectora específica contra el VHB contribuyendo con la persistencia viral.

Palabras clave

Células T reguladoras, Hígado, Hepatitis, Virus de la Hepatitis B, Inmunohistoquímica.

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) is responsible for irreversible liver damage. In this study we evaluated regulatory T cell that infiltrate the liver in hepatic biopsies from subjects with chronic HBV infection. Data showed a significant increase ($p < 0.05$) in the number of CD4 + T cells co-expressing FoxP3, IL-10 or TGF β , in HBV chronically infected patients, as compared with the other group of patients. This increase was positively correlated with plasma ALT levels ($R= 0.9$, $p < 0.05$). There were not significant differences between the clinical groups, when liver infiltrating CD8 + populations were evaluated. These findings may contribute to understand events leading to failure of the immune response associated with recruitment of suppressor-type populations, which could inhibit specific immune response against HBV, therefore contributing to viral persistence.

Keywords

T regulatory cells, Liver, Hepatitis, Hepatitis B Virus, Immunohistochemistry.

Introducción

Se estima que existen alrededor de 400 millones de portadores del virus de la hepatitis B (VHB) en el mundo (1). Tres cuartas partes de la población mundial viven en áreas de alta prevalencia de infección (\geq al 8%); el resto viven en regiones de baja prevalencia ($<$ del 2%) dentro de las que se destaca Venezuela (2). La infección crónica por el VHB tiene

consecuencias importantes que comprometen la calidad de vida, tales como: la fibrosis, cirrosis y/o el carcinoma hepatocelular (CHC) (3). Diversos mecanismos se han propuesto a fin de explicar el mecanismo involucrado en la persistencia viral y el desarrollo de la cronicidad (4,5), sin embargo, estos eventos no están del todo claros. Recientemente, se le ha dado relevancia a los mecanismos tolerogénicos, debido en parte a que se ha logrado evidenciar que proteínas del VHB, pueden favorecer el desarrollo de

células con fenotipo de células T reguladoras (Treg) (6-9).

El VHB puede causar inflamación hepática aguda o crónica caracterizada por infiltrado necroinflamatorio y de células mononucleares, y para lograr el control de la infección aguda se requiere de un balance entre la respuesta inmune T específica efectora/reguladora (10-12). En el caso de la infección crónica, las células T CD4+ y CD8+ específicas contra el VHB, muestran una respuesta significativamente reducida (11), algunas de estas se han descrito parcialmente tolerantes (13). Ésta hiporespuesta de células en individuos con infección crónica, es en parte consecuencia de una función alterada de las células dendríticas (CDs) (14) o por incremento de la expresión de PD-1 (un indicador de disfunción y supresión de linfocitos) en las células T específicas circulantes (15) y en biopsias de pacientes infectados crónicos, con incremento de las transaminasas e inflamación hepática (16-18).

Las células Treg están involucradas en la inhibición de la respuesta pro-inflamatoria (19) y en la tolerancia inmune periférica (20). Durante la infección crónica por el VHB los estudios de las células Treg han sido limitados e indican su participación activa en la supresión de la respuesta efectora específica anti-VHB (21-23). Los pacientes con infección crónica por el VHB tienen un alto porcentaje de células Treg en sangre periférica, asociado con la presencia en el suero del HBeAg (23) y son inducidas además en presencia del antígeno del core del VHB (7). Así, la frecuencia de células T CD4+CD25+ se correlaciona con los parámetros clínicos, virológicos e inmunológicos en pacientes infectados crónicos con el VHB (24), y con la severidad del daño hepático, lo que sugiere que la infiltración de células T CD4+CD25+FoxP3+ al hígado es secundaria al daño tisular (21) y al incremento de la replicación viral (25).

En este trabajo se propone que durante la inflamación crónica por el VHB, existen alteraciones en las poblaciones linfocíticas reguladoras, implicadas en la supresión de la respuesta inmune, que estarían condicionando la persistencia de la enfermedad hepática. Para tales propósitos se realizó la caracterización fenotípica de las poblaciones linfocitarias hepáticas, en biopsias de tejido de pacientes infectados crónicos con VHB, comparada con otras patologías hepáticas tanto agudas como crónicas. Los resultados evidencian la presencia de poblaciones de linfocitos CD4+ FoxP3+, productoras de IL-10 y TGFβ, en el hígado de los pacientes infectados crónicos por el VHB, poblaciones estas que estarían

comprometiendo la respuesta efectora específica encargada de erradicar la infección.

Metodología

Pacientes: 20 individuos fueron reclutados y divididos en 3 grupos: Grupo A: constituido por 6 pacientes infectados crónicos con el VHB; Grupo B: constituido por 10 pacientes portadores de patologías inflamatorias hepáticas crónicas de diversas etiologías: 3 con NASH (esteatohepatitis no alcohólica), 3 con cirrosis macronodular y 1 con cirrosis micronodular, 1 con inflamación crónica granulomatosa por TBC; 1 con procesos metastáticos y 1 con carcinoma hepatocelular (CHC); y Grupo C: denominado "grupo control" formado por 4 pacientes con procesos inflamatorios hepáticos agudos autolimitados, no relacionados con virus hepatotropos. Se obtuvo el consentimiento por escrito, siguiendo las normas de la comisión de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. Se utilizaron los mismos criterios de inclusión para el grupo A descritos en la referencia 7. Estos pacientes además fueron evaluados desde el punto de vista clínico, bioquímico, virológico y serológico. Los estudios serológicos incluyeron: detección de HBsAg, anticuerpos contra el VHB, virus de la hepatitis C (VHC), citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de Epstein Barr (VEB) (Organon Teknike, Boxtel, NL, USA). En el grupo A, previa evaluación de los criterios de exclusión tales como: plaquetas por debajo de 100.000 cel/mL y tiempo de protombina > 3 segundos por encima del control, se procedió a obtener una biopsia hepática por punción percutánea con aguja "truCut" guiada por ultrasonido. En los pacientes del grupo B y C, el tejido hepático fue obtenido de bloques almacenados en el servicio de anatomía patológica, y previo consentimiento escrito de los pacientes, utilizado para el estudio.

Reactivos: anti-CD8 (clona C8/144B), anti-CD4 (clona MT310) y Diaminobenzidina (DAB) fueron obtenidos de DakoCytomation, Norden, Denmark. Los anticuerpos biotinilados anti-FoxP3, anti-IL-10, anti-TGFβ1, fueron adquiridos de R&D Systems, Minneapolis, USA. Los anticuerpos secundarios fueron adquiridos de Envision+ de Dako Cytomation y Vectastain Elite ABC de Vector Laboratories. El cromógeno Vector Nova Red de Vector Laboratories.

Procesamiento de las biopsias: El material obtenido de las biopsias hepáticas ya fijadas con formaldehído, fue incluido en parafina (26). Se realizaron cortes de 5 μm para tratarlos mediante tres

procedimientos distintos: tinción con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y reticulina, se realizaron también cortes de 3 μm para los procedimientos de inmunohistoquímica. Previo a realizar cualquier tinción, el tejido se desparafinó y se hidrató, pasando los cortes por xilol (27) y por etanol a concentraciones decrecientes (28). Una vez hidratados, los cortes se colocaron en láminas con solución de Hematoxilina, luego se diferenciaron mediante el paso por alcohol clorhídrico, finalmente se lavaron para continuar con la coloración con Eosina, deshidratación con etanol y xilol. Se cuantificaron al menos 3 espacios porta; donde fundamentalmente se evidenció el infiltrado inflamatorio y el estado de los sinusoides hepáticos. El índice de actividad histológica se realizó siguiendo los criterios de Ishak (29).

Tinción con tricrómico de Masson: siguiendo el procedimiento previamente descrito (28), las muestras desparafinadas se sumergieron en cloruro de mercurio, luego se tiñeron con hematoxilina de Harris y con solución de escarlata-fucsina ácida 1%. Después se trató con solución acuosa de ácido fosfotúngstico al 5% y con solución verde luz al 2%. Luego el tejido se trató con solución de ácido acético al 1% y se deshidrató y trató con xilol.

Tinción de reticulina: El tejido se sumergió en permanganato potásico al 1% y luego en metabisulfito potásico al 2%. Luego se agregó alumbre férrico al 2% y el reactivo de Wilder. Las muestras se impregnaron con formol al 10%, tratadas con cloruro de oro al 0,2%, y finalmente con metabisulfito potásico al 2% y tiosulfato sódico al 2%. Luego se realizó la deshidratación y aclarado final.

Inmunohistoquímica: Inicialmente se realizó la recuperación antigénica mediante incubación a 60°C por 1h, seguido de hidratación e inmersión en buffer citrato 10mM con 0,1% Triton-X100 por 15 minutos en microondas (30). Luego de bloquear la peroxidasa endógena (26), se incubaron con los anticuerpos primarios: anti-FoxP3 (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), anti-IL-10 (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), anti-TGF β (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) durante 2h, seguido por la incubación con los anticuerpos secundarios. Finalmente se añadieron los cromógenos para el primer sustrato: Nova RED. Luego se incubaron con los segundos anticuerpo primarios para detectar: CD4 (DAKO 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y CD8 (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y anticuerpo secundario (EnVision+). Esta reacción se reveló con el segundo sustrato (DAB) y luego se contratiñeron con Hematoxilina.

Análisis estadístico: Para el cálculo de la muestra se utilizó el programa Statgraphics Centurion

XV Version 15.1.02. Venezuela es considerada como una zona de prevalencia intermedia a baja (2-4% y <2%) para la infección crónica por VHB (31), por lo que se consideró utilizar 2% como la prevalencia de la infección crónica por el VHB en nuestra región. Con un nivel de confianza de 95%, el programa indicó que el número mínimo a evaluar era de 6 sujetos infectados crónicos (ver figura 1a). Los datos se expresaron como promedios \pm intervalo de confianza (IC). Los resultados se analizaron mediante el uso del software GrahPad Prism 5, a fin de determinar diferencias estadísticamente significativas, un valor de $p < 0,05$, fue considerado como significativo.

Resultados

Se pudo evidenciar la presencia de infiltrado mononuclear en los espacios porta, en los pacientes con hepatitis crónica, además de la imagen característica de hepatitis B, como lo es hepatocitos en vidrio esmerilado (figura 1b). Se evidenció además que con la excepción de un paciente del grupo B (fibrosis grado 1), ninguno de los individuos reclutados para el estudio tenía fibrosis. Solo uno de los pacientes mostró grado 5 de progresión de la enfermedad, según el índice modificado por Ishak, mientras que el resto de los integrantes del grupo estaban en estadio 0 de la enfermedad.

Los pacientes infectados con VHB muestran predominio de linfocitos con fenotipo regulador a nivel hepático: Por cada uno de los sujetos del estudio se procesaron 12 láminas y se evidenció que en los cortes de hígado de los individuos del grupo A, la población de linfocitos CD8+ predomina en los cortes de hígado, cuando se comparan con los otros dos grupos (ver figura 1c y e), mientras que los linfocitos CD4+ se observan con mayor frecuencia en los individuos del grupo B (ver figura 1d y f). En ninguno de los casos las diferencias fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, cuando se evaluó el fenotipo de las subpoblaciones presentes en el tejido hepático, se evidenció que a diferencia del grupo B y C, el fenotipo regulador en la población CD4+ solo fue detectado en el grupo A, con diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (ver figura 2; $p < 0,05$). En el caso de los linfocitos T CD8+ con fenotipo regulador, se muestra un porcentaje inferior al 3% sin diferencias significativas entre los grupos estudiados (ver figura 3a y b).

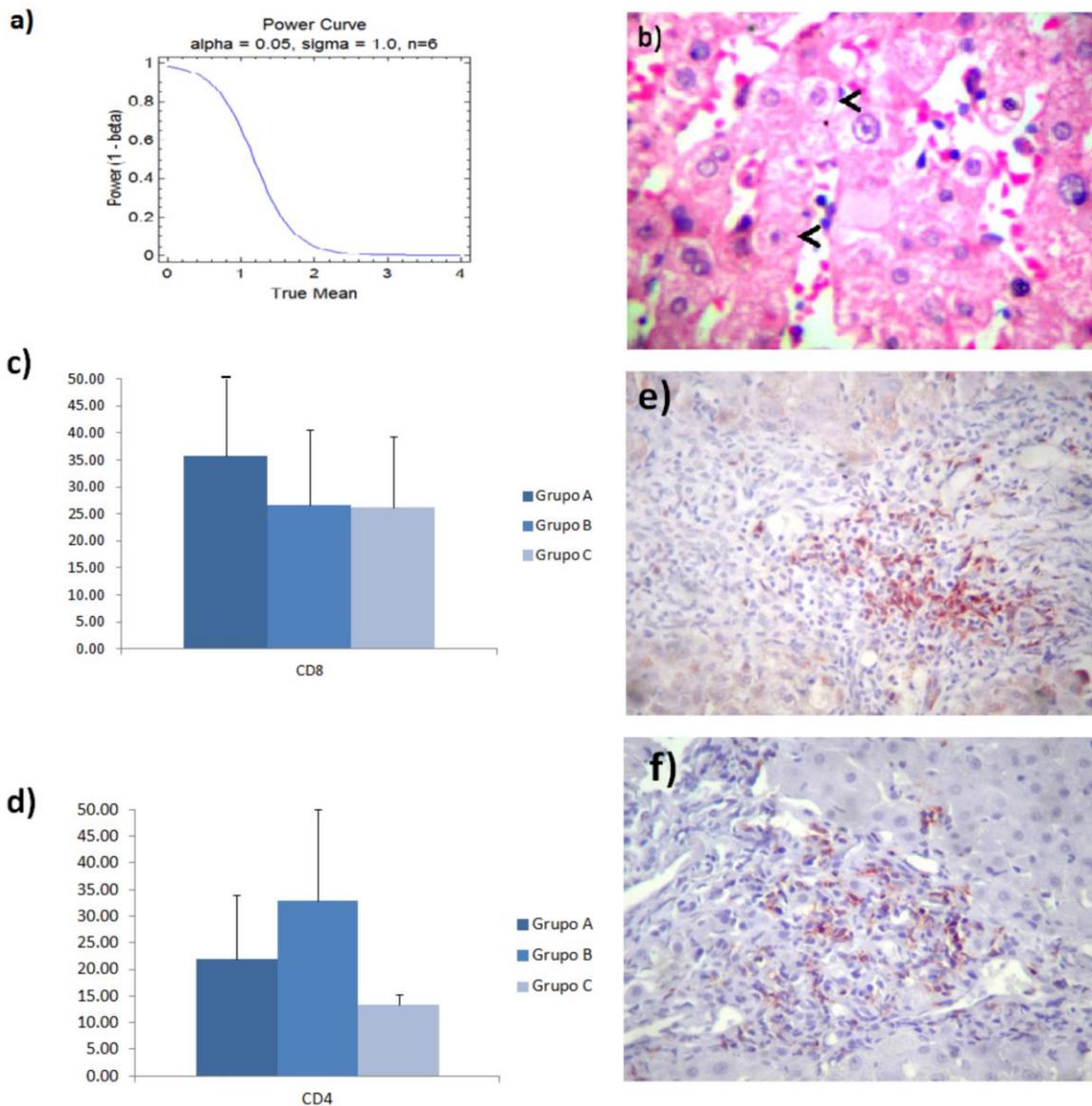


Figura 1. a) Muestra el análisis del cálculo de la “n” muestral. b) Muestra el tejido hepático teñido con Hematoxilina eosina (40X), las flechas indica imagen en “vidrio esmerilado”, en biopsia de un paciente con hepatitis B crónica. c y d muestran la cuantificación del porcentaje de linfocitos CD4+ y CD8+ presentes en el hígado en los tres grupos evaluados. c) Representa el porcentaje de linfocitos CD4+ presentes en el hígado de los pacientes del grupo A, B y C, respectivamente. Los datos son representados como media \pm intervalos de confianza (IC). d) Representa el porcentaje de linfocitos CD8+ presentes en el hígado de los pacientes del grupo A, B y C, respectivamente. Los datos son representados como media \pm intervalos de confianza (IC). e) y f) Son imágenes representativas de inmunohistoquímica del grupo A, donde se muestran poblaciones CD4+ (e) y CD8+ (f).

Existe una correlación positiva entre los niveles de ALT y la presencia de linfocitos CD4+ supresoras en las biopsias de pacientes con infección por VHB crónica: Se correlacionaron los niveles de cada una de las subpoblaciones con el grado de inflamación hepática y la carga viral. Se detectó una correlación positiva entre los valores de ALT y la presencia de células CD4+IL-10+, CD4+ FoxP3+ y

CD4+TGF β +; en la tabla 1 se muestran los coeficiente de correlación. Esto no fue así, cuando se correlacionó los niveles de ALT con el porcentaje de células CD8+, ni con la expresión total de FoxP3, IL-10 y TGF β . No se evidenció correlación entre los niveles de carga viral con la presencia del Treg en el hígado (datos no mostrados).

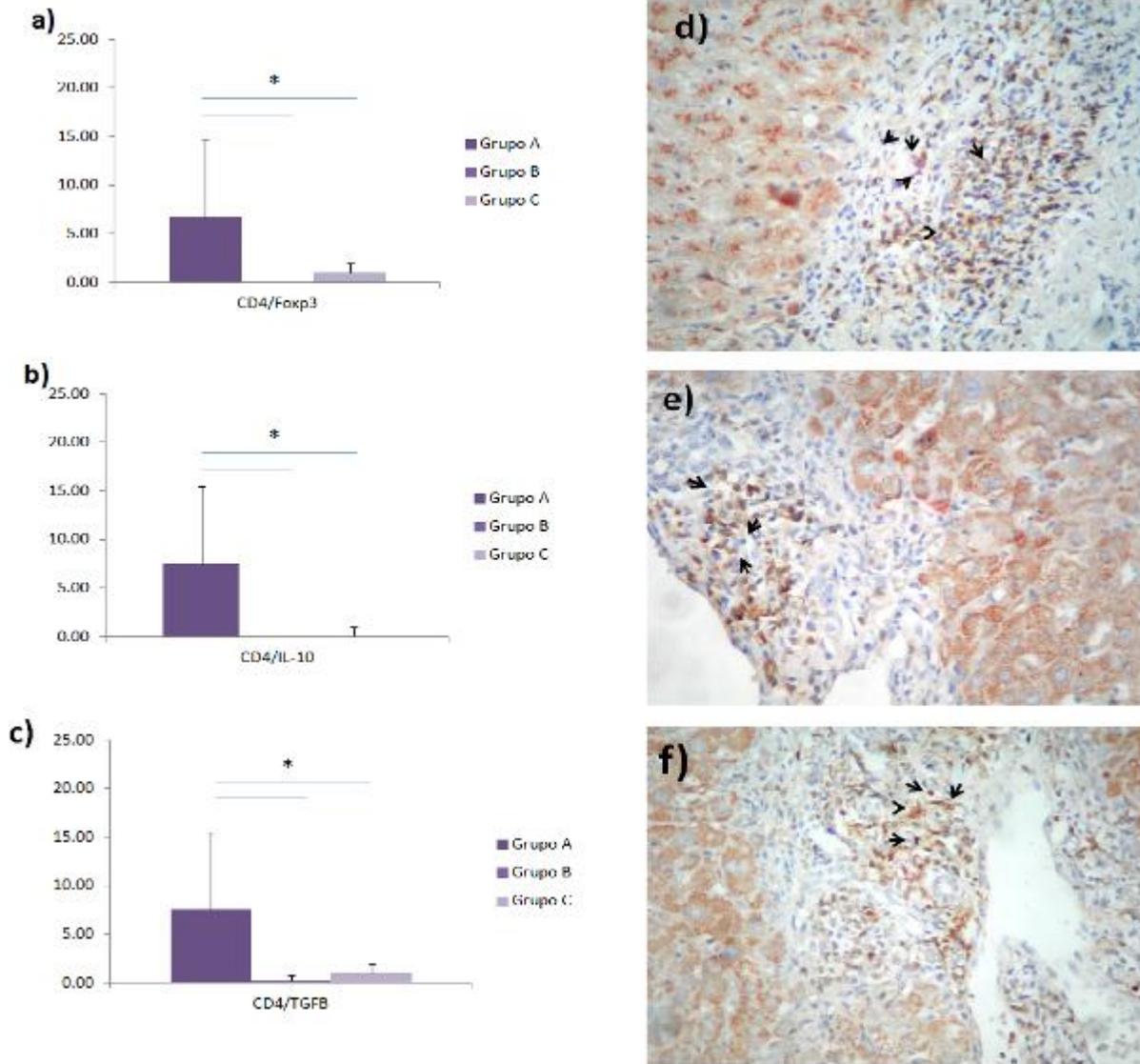


Figura 2. Cuantificación del porcentaje de linfocitos CD4+, Foxp3+, IL-10+ y TGFβ+ presentes en el hígado de los pacientes de los tres grupos evaluados. a) Representa el porcentaje de linfocitos CD4+Foxp3+ presentes en el hígado de los pacientes del grupo A, B y C, respectivamente. Los datos son representados como media ± IC. b) Representa el porcentaje de linfocitos CD4+IL-10+ presentes en el hígado de los pacientes del grupo A, B y C, respectivamente. Los datos son representados como media ± IC. c) Representa el porcentaje de linfocitos CD4+TGFβ+ presentes en el hígado de los pacientes del grupo A, B y C, respectivamente. Los datos son representados como media ± IC. d), e) y f) Son imágenes representativas de la inmunohistoquímica del grupo A, donde se muestran poblaciones CD4+Foxp3+ (d), CD4+IL-10+ (e) y CD4+TGFβ+ (f).

Discusión

En este trabajo se evidenció que los individuos infectados crónicamente con el VHB, muestran un incremento de poblaciones CD4+ con fenotipo regulador: FoxP3+, IL-10+ y TGFβ+, alojadas en el tejido hepático; estas subpoblaciones no fueron observadas en los individuos con cuadros de inflamación hepática crónica por otras causas

diferentes a la viral, o con cuadro inflamatorio agudo autolimitado. La presencia de estas subpoblaciones supresoras en el hígado pudiera estar asociada con la limitación de la respuesta inmune específica anti VHB, contribuyendo así con la persistencia viral, y paradójicamente asociado con el grado de inflamación, ya que la presencia de linfocitos FoxP3+ se correlacionó positivamente con los niveles de ALT, hallazgo este que concuerda con estudios previos (32). De hecho, se ha descrito que el nivel de FoxP3

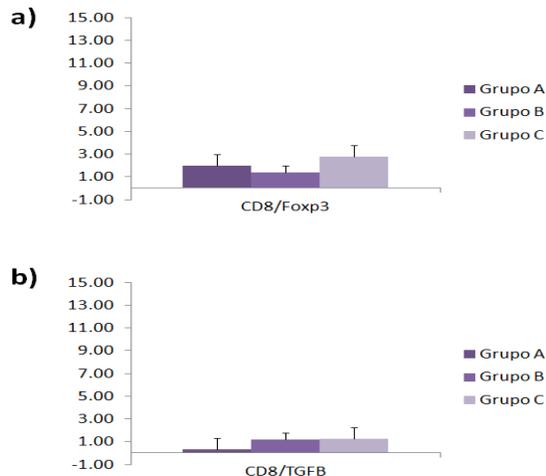


Figura 3. Cuantificación del porcentaje de linfocitos CD8+, Foxp3+ e IL-10+ presentes en el hígado de los tres grupos de pacientes evaluados. 3a. Representa el porcentaje de linfocitos CD8+Foxp3+ presentes en el hígado de los pacientes del grupo A, B y C, respectivamente. 3b. Representa el porcentaje de linfocitos CD8+IL-10+ presentes en el hígado de los pacientes del grupo A, B y C, respectivamente.

intrahepático, se ha asociado positivamente con el grado de daño del hígado en pacientes infectados, bien sea por VHC o por VHB (33). A pesar de que se trata de un número limitado de pacientes, en este estudio se pone en evidencia que citocinas como IL-10 y TGFβ, pudieran también estar implicadas en el proceso inflamatorio a nivel hepático observado en este grupo de pacientes, debido a que también se correlacionaron con los niveles de ALT séricos. Siendo el hígado un órgano altamente tolerogénico e inmunoprivilegiado, el desbalance entre las funciones supresoras y efectoras, puede contribuir a la persistencia de los agentes virales, producto de que altas concentraciones de IL-10 o TGFβ, que mantienen a las células dendríticas en estado inmaduro (34), favorecen la polarización de células T CD4+ residentes o infiltrantes hacia células Tr1 (35), perpetuando la supresión de la respuesta antiviral, al limitar el desarrollo de una respuesta T efectora efectiva.

Aún no se ha definido claramente, el papel de las Treg durante la infecciones virales hepáticas, algunos autores sostienen que su papel está determinado por la supresión de la respuesta de células T dirigidas contra los virus hepatotropos,

Tabla 1. Coeficiente de correlación de Pearson entre los valores de ALT y el porcentaje de linfocitos T CD4.

Correlación	R	Valor de p
ALT-CD4	0,672	0,05
ALT-CD8	0,007	0,70
ALT-CD4Foxp3	0,862	0,05
ALT-CD4IL-10	0,995	0,04
ALT-CD4TGFβ	0,880	0,05

mientras que otros sugieren que su papel es protector debido a que contribuyen con el control de la respuesta inmune, responsable del daño en el tejido hepático (36). Se ha tratado de caracterizar el perfil de CD4+CD25+Treg en los diferentes estadios de la infección, mostrándose un aumento de las Treg en la periferia y en el hígado de pacientes con enfermedad crónica severa (37) y se ha considerado además como un factor de riesgo importante en el desarrollo del carcinoma hepatocelular (38). No obstante, el papel de las Treg en la progresión de la enfermedad sigue aun sin precisarse ya que el uso de terapia antiviral, no conduce a la normalización de la respuesta inmune, ni a la reducción de las Treg intrahepáticas.

En conjunto, los estudios sugieren que todavía queda mucho por definir sobre el papel de las células T reguladoras durante las hepatitis virales. Por ejemplo, poco se sabe acerca de sí las Treg en sangre periférica o en el hígado, son fenotípica y/o funcionalmente idénticas, y sí su participación en la patogénesis de la hepatitis B, puede variar acorde con sus actividades funcionales, por lo que son necesarios estudios más puntuales, que incluyan además un mayor número de pacientes, a fin de profundizar en el papel de las poblaciones linfoides reguladoras, en la progresión de la enfermedad hepática que permita idealmente, proponer nuevas estrategias terapéuticas que contribuyan a anticipar y controlar el daño hepático secundario a la infección viral persistente.

Agradecimientos

Este proyecto fue financiado a través del CDCHTA-ULA código M-1026-12-07-B.

Referencias

1. Lok AS, McMahon BJ. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Vryheid RE, Kane MA, Muller N, Schatz GC, Bezabeh S. Infant and adolescent hepatitis B immunization up to 1999: a global overview. *Vaccine* 2000; 19: 1026-37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Ferrari C, Missale G, Boni C. Immunopathogenesis of Hepatitis J. *Hepatology* 2003; 39: S36-42. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Bertoletti A, Maini M, Williams R. Role of hepatitis B virus specific cytotoxic T cells in liver damage and viral control. *Antiviral Res* 2003; 60: 61-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Berrueta L, Salmen S. Immune tolerance at 50 years from the Nobel Prize in Medicine and Physiology: a perspective as a mechanism of immune response against pathogens. *Invest Clin* 2010; 51:159-92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Chang J, Lewin, S. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007; 85: 16-23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Barboza L, Salmen S, Goncalves L, Colmenares M, Peterson D, Montes H, Cartagirone R, Gutierrez MD, Berrueta L. Antigen-induced regulatory T cells in HBV chronically infected patients. *Virology* 2007; 368:41-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Goncalves L, Barboza L, Albarrán B, Salmen S, Montes H, Hernández M, Berrueta L. Pattern of T cell activation in absence of protective immunity against hepatitis B virus. *Invest Clin* 2006; 47: 83-96. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Barboza L, Salmen S, Peterson DL, Montes H, Colmenares M, Berrueta L. Altered T cell costimulation during chronic hepatitis B infection. *Cell Immunol* 2009; 257:61-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Bertoletti A, Ferrari C, Fiaccadori F, Penna A, Margolskee H, Schlich H, Fowler P, Guillhot S, Chisari F. HLA class I-restricted human cytotoxic T cells recognize endogenously synthesized hepatitis B virus nucleocapsid antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10445-49. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Sprengers D, van der Molen RG, Kusters JG, De Man RA, Niesters HG, Schalm SW, Janssen HL. Analysis of intrahepatic HBV-specific cytotoxic T-cells during and after acute HBV infection in humans. *J Hepatol* 2006; 45: 182-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A, Brown D, AmLot PL, Williams R, Vergani D, Dusheiko GM, Bertoletti A. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000; 32: 1117-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Reignat S, Webster GJ, Brown D, Ogg GS, King A, Seneviratne SL, Dusheiko G, Williams R, Maini MK, Bertoletti A. Escaping high viral load exhaustion: CD8 cells with altered tetramer binding in chronic hepatitis B virus infection. *J Exp Med* 2002; 195:1089-101. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Beckebaum S, Cicinnati VR, Zhang X, Ferencik S, Frilling A, Grosse-Wilde H, Broelsch CE, Gerken G. Hepatitis B virus-induced defect of monocyte-derived dendritic cells leads to impaired T helper type 1 response in vitro: mechanisms for viral immune escape. *Immunology* 2003; 109:487-95. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Boettler T, Panther E, Bengsch B, Nazarova N, Spangenberg HC, Blum HE, Thimme R. Expression of the interleukin-7 receptor alpha chain (CD127) on virus-specific CD8+ T cells identifies functionally and phenotypically defined memory T cells during acute resolving hepatitis B virus infection. *J Virol* 2006; 80:3532-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Xie Z, Chen Y, Zhao S, Yang Z, Yao X, Guo S, Yang C, Fei L, Zeng X, Ni B, Wu Y. Intrahepatic PD-1/PD-L1 up-regulation closely correlates with inflammation and virus replication in patients with chronic HBV infection. *Immunol Invest* 2009; 38:624-38. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Kassel R, Cruise MW, Iezzoni JC, Taylor NA, Pruett TL, Hahn YS. Chronically inflamed livers up-regulate expression of inhibitory B7 family members. *Hepatology* 2009; 50: 1625-37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Chen J, Wang XM, Wu XJ, Wang Y, Zhao H, Shen B, Wang GQ. Intrahepatic levels of PD-1/PD-L correlate with liver inflammation in chronic hepatitis B. *Inflamm Res* 2011; 60:47-53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Akdis M, Blaser, K, Akdis, CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 961-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Dieckmann D, Plottner H, Berchtold S, Berger T, Schuler G. Ex vivo isolation and characterization of CD4(+)/CD25(+) T cells with regulatory properties from human blood. *J Exp Med* 2001; 193:1303-10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Franzese O, Kennedy P., Gehring A, Gotto J, Williams R, Maini M, Bertoletti A. Modulation of the CD8+T-cell response by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection. *J Virol* 2005; 79:3322-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Lau GK, Suri D, Liang R, Rigopoulou EI, Thomas MG, Mullerova I, Nanji A, Yuen ST, Williams R, Naoumov NV. Resolution of Chronic hepatitis B and anti-HBs seroconversion in humans by adoptive transfer of immunity to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 2002; 122:614-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, van der Laan LJ, Kuipers EJ, Kusters JG, Janssen HL. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005; 41:771-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Blomhoff R, Blomhoff, H.K. Overview of retinol metabolism and function. *J Neurobiol* 2006; 66: 606-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Zhang M, Zhou J, Zhao T, Huang G, Tan Y, Tan S, Fu X, Niu W, Meng G, Chen X, Shang X, Liu D, Ni B, Wang L, Wu Y. Dissection of a Circulating and Intrahepatic CD4+ FoxP3+ T-Cell Subpopulation in Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection: A Highly Informative Strategy for Distinguishing Chronic HBV Infection States. *J Infect Dis* 2012; 205: 1111-20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Iwata M, Hirakiyama, A., Eshima, Y., Kagechika, H., Kato, C., Song, S.Y. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity* 2004; 21:527-38. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Jin YM, Yun C, Park C, Wang H, Cho H. Expression of hepatitis B virus X protein is closely correlated with the high periportal inflammatory activity of liver diseases. *J Viral Hepatol* 2001; 8:322-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Oviedo MM. Morbimortalidad fetoneonatal relacionada con diabetes y embarazo y sus variaciones histomorfológicas placentarias, 2010. [[Google Scholar](#)]
29. Brunt EM. Grading and staging the Histopathological lesions of chronic

- hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000; 31:241-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
30. Joosten SA, Ottenhoff TH. Human CD4 and CD8 regulatory T cells in infectious diseases and vaccination. *Human Immunol* 2008; 11: 760-70. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
31. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30:2212-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
32. Miyaaki H, Zhou H, Ichikawa T, Nakao K, Shibata H, Takeshita S, Akiyama M, Ozawa E, Miura S, Eguchi K. Study of liver-targeted regulatory T cells in hepatitis B and C virus in chronically infected patients. *Liver Int* 2009; 29:702-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Speletas M, Argentou N, Germanidis G, Vasiliadis T, Mantzoukis K, Patsiaoura K, Nikolaidis P, Karanikas V, Ritis K, Germanis AE. FoxP3 expression in liver correlates with the degree but not the cause of inflammation. *Mediators Inflamm* 2011; 2011: 827565. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
34. Crispe I, Giannandrea M, Klein I, John B, Sampson B, Wuensch S. Cellular and molecular mechanism of liver tolerance. *Immunol Rev* 2006; 213:101-18. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
35. Manigold T, Racanelli V. T-cell regulation by CD4 regulatory T cells during hepatitis B and C virus infections: facts and controversies. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:804-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
36. Alatrakchi N, Koziel M. Regulatory T cells and viral liver disease. *J Viral Hepat* 2009; 16:223-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
37. Xu D, Fu J, Jin L, Zhang H, Zhou C, Zou Z, Zhao JM, Zhang B, Shi M, Ding X, Tang Z, Fu YX, Wang FS. Circulating and liver resident CD4+CD25+ regulatory T cells actively influence the antiviral immune response and disease progression in patients with hepatitis B. *J Immunol* 2006; 177: 739-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
38. Wang F, Jing X, Li G, Wang T, Yang B, Zhu Z, Gao Y, Zhang Q, Yang Y, Wang Y, Wang P, Du Z. FoxP3+ regulatory T cells are associated with the natural history of chronic hepatitis B and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2012; 32:644-55. [\[PubMed\]](#)

Como citar este artículo: Velázquez D, Milano M, Petrosino P, Sotolongo A, Barboza L, Salmen S, Berrueta L, Características fenotípicas de células T linfocitarias de tipo regulador (Treg) presentes en el hígado de pacientes con infección crónica por VHB. *Avan Biomed* 2012; 1: 60-7

Factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con preeclampsia a término y pretérmino (Tumor necrosis factor alpha in term and pre-term preeclamptic patients)

Eduardo Reyna-Villasmil ¹ ✉, Jorly Mejia-Montilla ¹, Nadia Reyna-Villasmil ¹, Duly Torres-Cepeda ¹, Joel Santos-Bolívar ¹,
Jhoan Aragón-Charry ¹

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

[ARTICULO ORIGINAL]

Recibido: 03 de Mayo de 2012. Aceptado: 17 de Julio de 2012.

Resumen

El objetivo de la investigación fue identificar y comparar las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con preeclampsia a término y pre-término. Se seleccionó un total de 50 pacientes. Se incluyeron a 20 pacientes preeclámpticas pre-término (grupo A) y 30 preeclámpticas a término (grupo B). Las muestras de sangre para la determinación de factor de necrosis tumoral alfa se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico de preeclampsia. No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna e Índice de masa corporal al momento de la toma de la muestra. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la edad gestacional ($p < 0,0001$). El valor promedio de la presión arterial sistólica en el grupo A fue de $149,4 \pm 11,3$ mmHg mientras que en las pacientes del grupo B fue de $148,1 \pm 12,3$ mmHg ($p = 0,7071$) y el valor promedio de presión arterial diastólica en el grupo A fue de $103,8 \pm 8,6$ mmHg y en el grupo B fue de $102,7 \pm 7,9$ mmHg ($p = 0,6436$). Las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa fueron similares en el grupo de preeclámpticas pre-término ($98,2 \pm 45,1$ pg/mL) comparado con el grupo de preeclámpticas a término ($96,6 \pm 48,7$ pg/mL; $p = 0,9072$). Al realizar la correlación entre los valores de factor de necrosis tumoral alfa con los valores de presión arterial se observó que no existía correlación con la presión arterial sistólica ($r = 0,129$; $p = 0,374$) ni con la de presión arterial diastólica ($r = 0,158$, $p = 0,273$). Se concluye que las concentraciones sanguíneas del factor de necrosis tumoral alfa resultaron similares en las pacientes preeclámpticas con embarazo pretérmino y a término. La correlación de las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa con los valores de presión arterial sistólica y diastólica resultó no significativa.

Palabras clave

Factor de necrosis tumoral alfa, preeclampsia, citokinas.

Abstract

The objective of research was to know and compare concentrations of tumor necrosis factor alpha in term and pre-term preeclamptic patients. Fifty patients were selected. Twenty pre-term preeclamptic patients (group A) and thirty term preeclamptic patients (group B) were selected. Blood samples for tumor necrosis factor alpha was collected in all patients before labor and immediately after diagnosis of preeclampsia. There were not significant differences related to a maternal age and body mass index at the moment of collecting samples. There were significant differences between groups in gestational age ($p < 0,00001$). Mean value of systolic blood pressure in group A was 149.4 ± 11.3 mmHg while in patients of group B was 148.1 ± 12.3 mmHg ($p = 0.7071$) and mean value of diastolic blood pressure in group A was $103.8 \pm 8,6$ mmHg and in group B was 102.7 ± 7.9 mmHg ($p = 0,6436$). Tumor necrosis factor alpha concentrations were similar in study group A (98.2 ± 45.1 pg/mL) compared with group B (96.6 ± 48.7 pg/mL; $p = 0.9072$). When correlation was calculated between values of necrosis tumor factor alpha with values of blood pressure there was observed that there was no correlation with systolic blood pressure ($r = 0.129$; $p = 0.374$) nor diastolic blood pressure ($r = 0.158$; $p = 0.273$). It is concluded that blood concentrations of tumor necrosis factor alfa were similar in preeclamptic patients with pre-term and term pregnancy. Correlation of tumor necrosis factor alfa with values of systolic and diastolic blood pressure were not significant.

Keywords

Tumor necrosis factor alpha, preeclampsia, cytokines.

Introducción

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica caracterizada por una alteración endotelial difusa, incremento de la resistencia vascular periférica, alteraciones de la coagulación, estrés oxidativo, dislipidemia y aumento de las citocinas producidas por los leucocitos (1).

Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar la fisiopatología de la preeclampsia: isquemia placentaria, alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas, mala adaptación inmune y factores genéticos (2). La hipótesis de la mala adaptación inmune sugiere que la preeclampsia es causada por la inadecuada regulación de la respuesta inmune Th2 materna, lo cual lleva a un aumento de la dañina inmunidad Th1 (3,4). La disfunción endotelial observada en la preeclampsia puede ser parte de una activación incontrolada y excesiva de la respuesta inflamatoria materna al embarazo. Se ha encontrado una respuesta inmune generalizada en las preeclámpticas y se ha especulado que puede ser secundaria al aumento de las concentraciones de citocinas circulantes (5).

Las citocinas son mediadores proteicos solubles involucrados en la respuesta inmune, reacciones inflamatorias, control de la respuesta inmune materna y desarrollo fetoplacentario (6). El factor de necrosis tumoral (FNT) alfa, inicialmente llamado caquectina, es un inmunoestimulante y mediador de la inflamación, capaz de promover algunos factores de crecimiento. Lo producen los macrófagos, las células T citotóxicas, la placenta y los tejidos deciduales (7). Es capaz de ejercer alguna función en la implantación y la modulación de la invasión del trofoblasto al útero. También puede inhibir *in vitro* la síntesis de ácido desoxiribonucleico y la proliferación celular del trofoblasto (8-10). El FNT alfa se puede detectar en el laboratorio por inmunotinciones en los extremos proliferativos de las vellosidades, en el citotrofoblasto intersticial (aunque no en las células gigantes multinucleadas) y en el trofoblasto que penetra a las arterias espirales (11). Además, está involucrado en el mecanismo del parto (12).

Su concentración plasmática en las embarazadas muestra importantes variaciones interindividuales las cuales pueden depender de la edad gestacional. Al respecto, se ha descrito un aumento paralelo de su concentración sanguínea en el segundo trimestre y luego disminuye (13). Diferentes datos sugieren que el FNT alfa contribuye a las

alteraciones endoteliales y a la dislipidemia que caracterizan la fisiopatología de la preeclampsia.

El objetivo de la investigación fue identificar y comparar las concentraciones de FNT en pacientes con preeclampsia a término y pre-término.

Metodología

Se realizó un estudio comparativo, transversal y prospectivo en el que se determinó la concentración de FNT, en un total de 50 pacientes preeclámpticas primigestas con diferentes edades gestacionales; 20 preeclámpticas pretérmino (grupo A) y 30 preeclámpticas a término (grupo B). Todas las pacientes eran primigestas. Se definió preeclampsia a la presencia de presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg, en dos tomas separadas por 6 o más horas, y proteinuria de 24 horas mayor o igual a 300 mg, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo, en gestaciones mayor o igual a 20 semanas. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Institución y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Los criterios de exclusión fueron antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente (<20 semanas), hábito tabáquico, enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus, embarazo múltiple y tratamiento con medicamentos que puedan alterar el metabolismo del FNT-alfa.

Las muestras de sangre (10 mL), obtenidas de la vena antecubital, se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico, y se las dejó coagular a temperatura ambiente. Posteriormente, a los 30 minutos de tomada la muestra, fueron centrifugadas a 4500 g por 10 minutos y almacenadas a -80°C. Se utilizó una prueba de inmunoabsorción ligada a la enzima para la medición cuantitativa del FNT-alfa en cada muestra. Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio de las dos mediciones fue el resultado final. La sensibilidad del método fue de 3,5 pg/mL. El coeficiente de variación intra e inter-ensayo fue menor a 5%.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para muestras no relacionadas para el análisis de los grupos y la comparación de las variables continuas. Los coeficientes de correlación entre el FNT-alfa y la presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Las características generales de los dos grupos de pacientes se muestran en la tabla 1. No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna e Índice de masa corporal. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la edad gestacional ($p < 0,0001$). El valor promedio de la presión arterial sistólica en el grupo A fue de $149,4 \pm 11,3$ mmHg mientras que en las pacientes del grupo B fue de $148,1 \pm 12,3$ mmHg ($p = 0,7071$) y el valor promedio de presión arterial diastólica en el grupo A fue de $103,8 \pm 8,6$ mmHg y en el grupo B fue de $102,7 \pm 7,9$ mmHg ($p = 0,6436$).

No hubo diferencias estadísticamente significativa en las concentraciones de FNT-alfa entre las pacientes en el grupo de preeclámpticas de pretérmino (grupo A: $98,2 \pm 45,1$ pg/mL) y las preeclámpticas de término (grupo B: $96,6 \pm 48,7$ pg/mL; $p = 0,9072$; Figura 1). Al realizar la correlación entre los valores de FNT-alfa con los valores de presión arterial se observó que no existía correlación con la presión arterial sistólica ($r = 0,129$; $p = 0,374$) ni con la presión arterial diastólica ($r = 0,158$, $p = 0,273$).

Discusión

En el presente estudio, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de FNT-alfa en las pacientes con preeclampsia a término comparado con las pacientes con preeclampsia pretérmino. Tampoco se demostraron correlaciones significativas con los valores de presión arterial sistólica y diastólica.

La elevación de FNT alfa tiene un papel fundamental en el desarrollo de ciertas condiciones

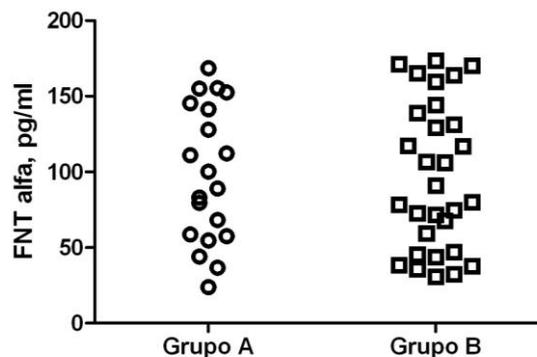


Figura 1. Concentración sanguínea del factor de necrosis tumoral alfa en 20 pacientes preeclámpticas con embarazo pre-término (grupo a) y 30 mujeres preeclámpticas con embarazo a término (grupo b).

del embarazo como el aborto, parto pretérmino y la restricción del crecimiento intrauterino (11,12). En mujeres sanas, se piensa que el FNT alfa modula el crecimiento e invasión del trofoblasto en las arterias espirales (8). Este factor puede contribuir a la invasión placentaria anormal, daño de las células endoteliales y estrés oxidativo (4,10,14). Puede estimular la producción del interleucina (IL)-6, debido a que esta inhibe la liberación del FNT alfa (15).

Hasta el momento se desconoce de alguna investigación que compare en forma clara las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa en preeclámpticas pretérmino con aquellas que han alcanzado el término del embarazo a término. El hallazgo de la presente investigación de concentraciones similares de FNT alfa en ambos grupos de pacientes sugiere que la preeclampsia puede estar asociada con activación de monocitos o linfocitos desde una fase temprana del síndrome (3). Existen varios reportes que informan de activación de los leucocitos en la preeclampsia (4,5). Una acción

Tabla 1. Características generales de las 50 preeclámpticas.

Variable	Grupo A	Grupo B	Valor de p
	Preeclámpticas pre-término (n = 20)	Preeclámpticas a término (n = 30)	
Edad materna (años)	$21,7 \pm 2,4$	$22,8 \pm 2,6$	0,1375
Edad gestacional (semanas)	$35,0 \pm 0,7$	$38,3 \pm 1,1$	$< 0,0001$
Índice de masa corporal (Kg/m^2)	$27,4 \pm 1,5$	$27,9 \pm 1,8$	0,3099
Presión arterial sistólica (mmHg)	$149,4 \pm 11,3$	$148,1 \pm 12,3$	0,7071
Presión arterial diastólica (mmHg)	$103,8 \pm 8,6$	$102,7 \pm 7,9$	0,6436

paracrina del factor de necrosis tumoral alfa puede contribuir a esta activación celular y explicar la respuesta inflamatoria generalizada caracterizada por la alteración en la relación Th1 / Th2 desde antes de la aparición clínica del síndrome (10,11).

Existen diferentes investigaciones que han aportado evidencia sobre las concentraciones de FNT alfa en la preeclampsia. Kupferminc y col. (8) han encontrado que los valores plasmáticos de FNT alfa superiores en preeclámpticas que en las embarazadas normales. Durante el parto, las cifras fueron superiores en preeclámpticas, tanto en plasma como en líquido amniótico, pero se igualaron entre las 20 y 24 horas posteriores. Visser y col. (16) reportaron concentraciones elevadas de FNT alfa en el plasma de pacientes preeclámpticas. Schiff y col. (17), por el contrario, no encontraron diferencias significativas en las concentraciones de FNT alfa de pacientes preeclámpticas y controles pero reportaron que los valores inferiores de la citokina tanto en plasma fetal como materno cuando existe restricción intrauterina del crecimiento del feto de causa indeterminada.

Se ha descrito la presencia de concentraciones elevadas de FNT alfa en el suero de embarazadas del primer trimestre que, más tarde, desarrollaron cuadro clínico de la hipertensión durante el embarazo (18). Vince y col. (6) reportaron concentraciones altas de IL-6, FNT alfa y sus receptores, las cuales fueron superiores en las pacientes con trombocitopenia. Las concentraciones plasmáticas de los receptores del FNT alfa, pueden ser un marcador clínico mejor que la misma citokina (19).

La placenta hipóxica parece ser la fuente de cantidades por encima de lo normal del FNT alfa. En los embarazos normales, es necesario que el trofoblasto extraveloso exprese la proteína antígeno leucocitario humano G, a fin de modular negativamente la formación de esta citokina (20), cuya producción exagerada pudiera conducir al aborto, así como limitar la invasión trofoblástica. En la supresión de la formación del factor, tiene importancia la espermina, que a su vez, requiere de la presencia de fetuina (21). En la preeclampsia, no se expresa la proteína HLA-G en el trofoblasto extraveloso (22), por lo que se puede pensar en la presencia de un incremento del FNT alfa. La hipoxia placentaria, en condiciones experimentales, estimula la secreción de citokinas proinflamatorias. La capacidad de responder a la hipoxia con una mayor secreción de IL-1 y FNT alfa, pertenece principalmente a las vellosidades placentarias.

La fuente y el inicio de la producción excesiva de FNT alfa en la preeclampsia, tanto pre-termino como a termino, es desconocida. Su origen puede ser de los monocitos, los neutrófilos o la placenta misma. Ambas clases de monocitos están activados en la preeclampsia (23). Uno de los posibles mecanismos es que en la preeclampsia uno o más factores derivados de la placenta estimulan los monocitos y/o los neutrófilos para producir las alteraciones subyacentes en el síndrome materno. La producción por la placenta puede tener algún papel fisiológico o patológico, porque el sincitiotrofoblasto de la placenta normal contiene ácido ribonucleico mensajero del FNT alfa y FNT alfa biológicamente activo (6,24).

El FNT alfa puede causar daño tisular, mediante la acción de proteasas, colagenasas o fosfolipasa A2, o a través de radicales de oxígeno (25). La afección de las células endoteliales lleva a alteraciones locales del flujo sanguíneo, obstrucción de vasos y aumento de la permeabilidad del endotelio, elementos señalados como característicos de la secreción patológica de esta citokina (25,26). Entre sus acciones también figuran la facilitación de la actividad procoagulante, por inducción del factor tisular de células endoteliales y supresión de la activación de la proteína C, y la liberación de sustancias vasopresoras, como la endotelina-1 (27) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (28). Todas estas alteraciones son compatibles con lo que sucede en la preeclampsia. Ejerce acciones sobre la activación plaquetaria que, desde temprano, en fases preclínicas, tiene la preeclampsia. Añadir esta sustancia al plasma rico en plaquetas, antes de la prueba de ADP, resulta en disminución de la agregación en las muestras de no gestantes y de gestantes no complicadas, pero no en las preeclámpticas (29).

Los hallazgos de esta investigación son limitados por el número de preeclámpticas seleccionadas. Este estudio demostró valores similares de factor de necrosis tumoral alfa entre los dos grupos de pacientes y no pudo demostrar una relación causa efecto. Un estudio longitudinal con muestras seriadas en mujeres que desarrollan preeclampsia podría suministrar datos más concluyentes sobre la causalidad.

En conclusión, las concentraciones sanguíneas del factor de necrosis tumoral alfa resultaron similares en las pacientes preeclámpticas con embarazo pretérmino y a término. La correlación de las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa con los valores de presión arterial sistólica y diastólica resultó no significativa.

Referencias

1. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007; 28:192-209. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Ayuk P, Matijevic R. Placental ischaemia is a consequence rather than a cause of pre-eclampsia. *Med Hypotheses* 2006; 67:792-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Mansouri R, Akbari F, Vodjgani M, Mahboudi F, Kalantar F, Mirahmadian M. Serum cytokines profiles in Iranian patients with preeclampsia. *Iran J Immunol* 2007; 4:179-85. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Reyna E, Briceño C, Torres D. Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2009; 69:97-110. [[Google Scholar](#)]
5. Borzychowski A, Sargent I, Redman C. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11:309-16. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Vince G, Starkey P, Austgulen R, Kwiatkowski D, Redman C. Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:20-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Molina R, Romero T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Med Caracas* 1999; 107:505-516. [[Google Scholar](#)]
8. Kupfermanc MJ, Peaceman AM, Wigton TR, Tamura RK, Rehnberg KA, Socol ML. Immunoreactive tumor necrosis factor-alpha is elevated in maternal plasma but undetected in amniotic fluid in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:976-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Bowen JM, ChamLey L, Mitchell MD, Keelan JA. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *Placenta* 2002; 23:239-56. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Maekawa H, Iwabuchi K, Nagaoka I, Watanabe H, Kamano T, Tsurumaru M. Activated peritoneal macrophages inhibit the proliferation of rat ascites hepatoma AH-130 cells via the production of tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide. *Inflamm Res* 2000; 49:541-7. [[PubMed](#)]
11. Pijnenborg R, McLaughlin PJ, Vercruysse L, Hanssens M, Johnson PM, Keith JC Jr, Van Assche FA. Immunolocalization of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in the placental bed of normotensive and hypertensive human pregnancies. *Placenta* 1998; 19:231-9. [[PubMed](#)]
12. Figueroa R, Garry D, Elimian A, Patel K, Sehgal P, Tejani N. Evaluation of amniotic fluid cytokines in preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18:241-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Visser W, Beckmann I, Knook MA, Wallenburg HC. Soluble tumor necrosis factor receptor II and soluble cell adhesion molecule 1 as markers of tumor necrosis factor-alpha release in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:713-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Heikkinen J, Möttönen M, Pulkki K, Lassila O, Alanen A. Cytokine levels in midtrimester amniotic fluid in normal pregnancy and in the prediction of pre-eclampsia. *Scand J Immunol* 2001; 53:310-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Shalaby MR, Waage A, Aarden L, Espevik T. Endotoxin, tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1 induce interleukin 6 production in vivo. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 53:488-98. [[PubMed](#)]
16. Visser W, Beckmann I, Bremer HA, Lim HL, Wallenburg HC. Bioactive tumour necrosis factor alpha in pre-eclamptic patients with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:1081-2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Schiff E, Friedman SA, Baumann P, Sibai BM, Romero R. Tumor necrosis factor-alpha in pregnancies associated with preeclampsia or small-for-gestational-age newborns. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1224-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Serin IS, Özçelik B, Basbug M, Kiliç H, Okur D, Erez R. Predictive value of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100:143-5. [[PubMed](#)]
19. Maymon E, Ghezzi F, Edwin SS, Mazor M, Yoon BH, Gomez R, Romero R. The tumor necrosis factor alpha and its soluble receptor profile in term and preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1142-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Kanai T, Fujii T, Unno N, Yamashita T, Hyodo H, Miki A, Hamai Y, Kozuma S, Taketani Y. Human leukocyte antigen-G-expressing cells differently modulate the release of cytokines from mononuclear cells present in the decidua versus peripheral blood. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45:94-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Wang H, Zhang M, Soda K, Sama A, Tracey KJ. Fetuin protects the fetus from TNF. *Lancet* 1997; 350:861-2. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, Hochner-Celnikier D, Cross J, Fisher S, Yagel S. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2000; 6:88-95. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnston TA, Johnstone FD, Steel JM. Increased neutrophil activation in diabetic pregnancy and in nonpregnant diabetic women. *Obstet Gynecol* 1989; 74:878-81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta* 2009; 30:111-23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Dai SM, Nishioka K, Yudoh K. Interleukin (IL) 18 stimulates osteoclast formation through synovial T cells in rheumatoid arthritis: comparison with IL1 beta and tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1379-86. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Younes A, Aggarwall BB. Clinical implications of the tumor necrosis factor family in benign and malignant hematologic disorders. *Cancer* 2003; 98:458-67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Vemulapalli S, Chiu P, Rivelli M, Foster CJ, Sybertz EJ. Modulation of circulating endothelin levels in hypertension and endotoxemia in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18:895-903. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Hajjar KA, Hajjar DP, Silverstein RL, Nachman RL. Tumor necrosis factor-mediated release of platelet-derived growth factor from cultured endothelial cells. *J Exp Med* 1987; 166:235-45. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Bar J, Zosmer A, Hod M, Lahav J, Elder MG, Sullivan MH. Changes in the effects of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha on platelet activation in early pregnancy. *Platelets* 2001; 12:453-5. [[PubMed](#)]

Como citar este artículo: Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J, Aragón-Charry J, Factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con preeclampsia a término y pretérmino. *Avan Biomed* 2012; 1: 68-72

Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica (*Assessment of the validity and reliability of a diagnostic test*)

José H Donis¹ ✉

¹ Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, Universidad de los Andes, Mérida - Venezuela.

[ARTICULO DE REVISION]

Recibido: 18 de Marzo de 2012. Aceptado: 18 de Mayo de 2012.

Resumen

En esta revisión se discuten, de manera resumida, los conceptos fundamentales de lo que significa la validez de una prueba a través de sus índices, como son la sensibilidad y especificidad, consideradas como propiedades intrínsecas de una prueba diagnóstica. Así mismo, se exponen los conceptos fundamentales de los valores predictivos positivos y negativos en la práctica clínica y su asociación con la prevalencia de la enfermedad estudiada. Seguidamente se analizan las razones de verosimilitud o de probabilidad, las cuales, como su nombre lo indica, son razones que evidencian con qué frecuencia un individuo padece una enfermedad, cuando son positivas, en relación con otro individuo que no la padece, la cual también es positiva. Adicionalmente, se evalúan las curvas ROC como una metodología para categorizar en forma dicotómica es decir, positivos o negativos, aquellas pruebas con valores en escala continua. Finalmente, se discute la confiabilidad de una prueba, parámetro de gran valor en la veracidad de cualquier prueba que se realice en forma cotidiana en la práctica clínica, ya que asegura la repetitividad de la misma en el sitio de su ejecución.

Palabras clave

Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos, Razón de Verosimilitud, curvas ROC y Confiabilidad.

Abstract

This review is intended to explain briefly, the significance of the validity of a diagnostic test by using specific indicators such as: the sensitivity, and the specificity, which are considered as intrinsic properties of the test. Additionally, the fundamental concepts of positive and negative predictive values of a diagnostic test in the clinical practice, are described and highlighted, and their connection to the prevalence of a particular disease. The likelihood ratio, meaning how many times a healthy person suffers from a disease, in other words, the percentage of ill people diagnosed with a given test result, divided by the percentage of healthy individuals with the same results. Ideally, abnormal test results should be much more typical in ill individuals, than in those who are healthy (high likelihood ratio), and normal test results should be more frequent in healthy people rather than in sick people (low likelihood ratio). Furthermore, the receiver operating characteristic curve (ROC) is described as a methodology to categorize, in a dichotomy form, as positive or negative those tests with values in continue scale. Finally, the reliability or reproducibility, which is related to the amount of error in any measurement, is analyzed. A more formal definition of reliability is variability between subjects, divided by inter-subject variability plus measurement, which could give as the best reliability of the test in clinical practice.

Keywords

Sensitivity, specificity, predictive value, curves ROC, likelihood ratios, reliability.

Introducción

En un intento de reducir la incertidumbre inherente al manejo de patologías en los seres humanos, se han utilizado las pruebas diagnósticas,

cuya función no solamente es la deducción de un dilema, sino la cuantificación y descripción de la duda que se pueda generar con respecto a una patología (1). El interrogatorio y el examen clínico, son pruebas diagnósticas, que tienen sensibilidad y especificidad con gran dependencia del operador que la realiza. Con

frecuencia, la información que se tiene en un caso particular no es suficiente para la formulación de un diagnóstico, ni para la toma de decisiones, en este caso debe recurrirse a una prueba diagnóstica que tenga la suficiente validez para aproximarse con certeza al diagnóstico de una enfermedad.

La validez de un prueba diagnóstica, se refiere a la extensión a la cual un test o sustituto, mide lo que se desea cuantificar. Existen varios tipos de validez: validez de contenido, esta describe la extensión donde una medida refleja la dimensión de un problema particular; validez de constructo, se refiere a la extensión donde una medida conforma un fenómeno externo establecido; y por último, validez de criterio, la cual se define como la extensión donde una medida se correlaciona con una prueba de referencia (*gold standard*), es decir, que pueda predecir un fenómeno observable (2). Esos tipos de validez son a menudo aplicados a cuestionarios en los cuales la verdad es físicamente no verificable. Por lo tanto, se puede definir la validez de una prueba como su capacidad para distinguir entre los individuos que tienen la enfermedad, de aquellos que no la tienen (3).

En esta revisión, se discutirá acerca de las herramientas utilizadas para validar pruebas

diagnósticas y determinación de su nivel de confiabilidad.

Prueba Diagnóstica

Antes de describir como se evalúa una prueba diagnóstica, es importante definirla. Se define como prueba diagnóstica a cualquier proceso, más o menos complejo, que pretenda determinar en un paciente la presencia de cierta condición, supuestamente patológica, no susceptible de ser observable directamente con algunos de los cinco sentidos elementales (4). Al hablar de pruebas diagnósticas debe tenerse en cuenta los umbrales diagnósticos y terapéuticos, que son los umbrales del pre-examen del diagnóstico o umbral de incertidumbre, donde se justifica la prueba diagnóstica (4) (ver figura 1a).

Las pruebas diagnósticas son utilizadas para diferentes fines: tamizaje de una población, búsqueda de casos, descarte de un diagnóstico, confirmación de un diagnóstico o seguimiento de una patología (4).

Para una correcta evaluación de una prueba diagnóstica se deben conocer los siguientes elementos: sensibilidad, especificidad, valor predictivo

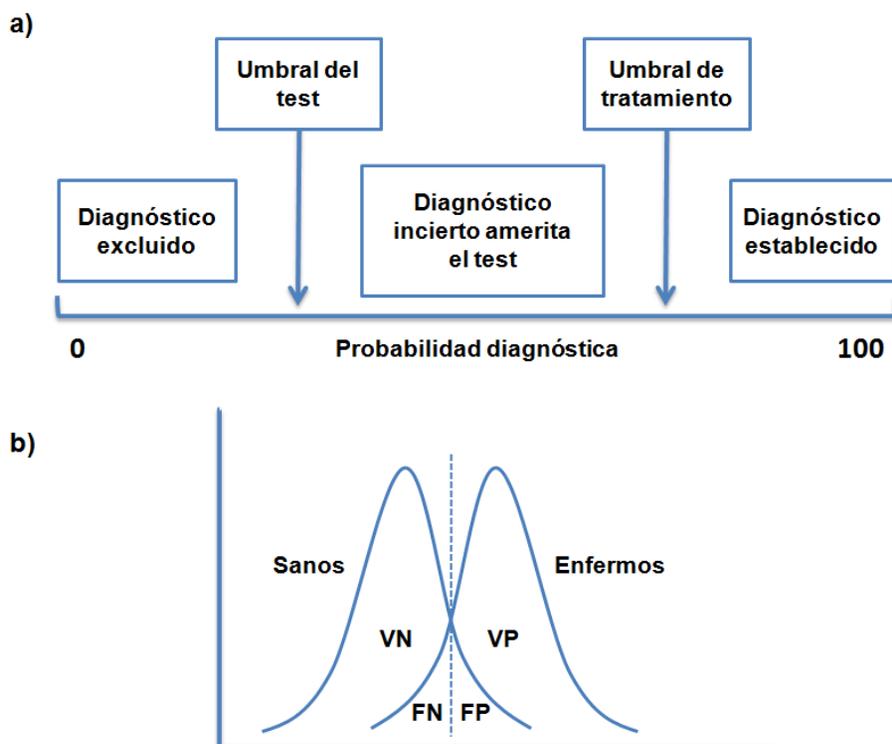


Figura 1. a) Umbrales para diagnóstico y tratamiento, como una función de probabilidades del diagnóstico y tratamiento. b) Umbral de diagnóstico. VN= verdaderos negativos. VP= verdaderos positivos. FN= falsos negativos. FP=falsos positivos.

positivo, valor predictivo negativo, índice de eficiencia pronóstica o razón de verosimilitud tanto positiva como negativa, teorema de Bayes, curvas ROC (del inglés, receiver operating characteristic curve), pruebas múltiples: en paralelo y en series; y confiabilidad o repetitividad de un test o prueba.

Evaluación de las Pruebas Diagnósticas

Sensibilidad: Es definida como la capacidad de una prueba para identificar correctamente aquellos que tienen la enfermedad. Esta es igual al número de sujetos con un test positivo que tienen la enfermedad, dividido entre todos los sujetos que tienen la enfermedad (1-4) (ver figura 2 y tabla 1).

En la figura 2, la flecha señala la dirección de la sensibilidad desde la enfermedad hacia el resultado de la prueba, es decir, es la probabilidad de que en un individuo enfermo, la prueba resulte positiva. Así, la sensibilidad es la probabilidad dada por la proporción de sujetos con resultado positivo entre el total de enfermos.

Especificidad: es definida como la capacidad de una prueba para identificar aquellos que no tienen la enfermedad, y es igual al número de sujetos que resultan negativos a la prueba y que no tienen la enfermedad, dividido entre el número de personas que no tienen la enfermedad o están sanos (ver figura 2 y tabla 1). Así, se evidencia en la figura 2 que la

flecha señala la dirección de la especificidad, y su trayecto indica que va desde la ausencia de enfermedad al resultado de la prueba, es decir, la probabilidad de que en un individuo no enfermo, la prueba resulte negativa.

Como norma general, cuando se desea evaluar la sensibilidad y la especificidad de una prueba, se debe partir del conocimiento de la presencia o no de la enfermedad en los individuos estudiados, y comparar los resultados de la prueba en evaluación, con una prueba de referencia o "gold standard".

La sensibilidad y la especificidad son características intrínsecas de una prueba, son interdependientes ya que un aumento de la sensibilidad está acompañada por una reducción de la especificidad y viceversa, esto es válido en las pruebas con escalas continuas donde el nivel umbral o "cut-off" para un resultado positivo puede variar, por ejemplo, el uso del conteo de leucocitos, como una prueba para diagnosticar infección bacteriana. Si se selecciona un umbral alto para identificar infecciones bacterianas (mayor de 25.000 leucocitos), se corre el riesgo de pasar por alto infecciones bacterianas leves a moderadas. En este caso la prueba tendrá una baja sensibilidad ya que es muy difícil encontrar este valor en infecciones leves, sin embargo tendrá una alta especificidad, ya que todos los pacientes con este valor tienen infección. Sí por el contrario, se disminuye el umbral para el diagnóstico de infección bacteriana a

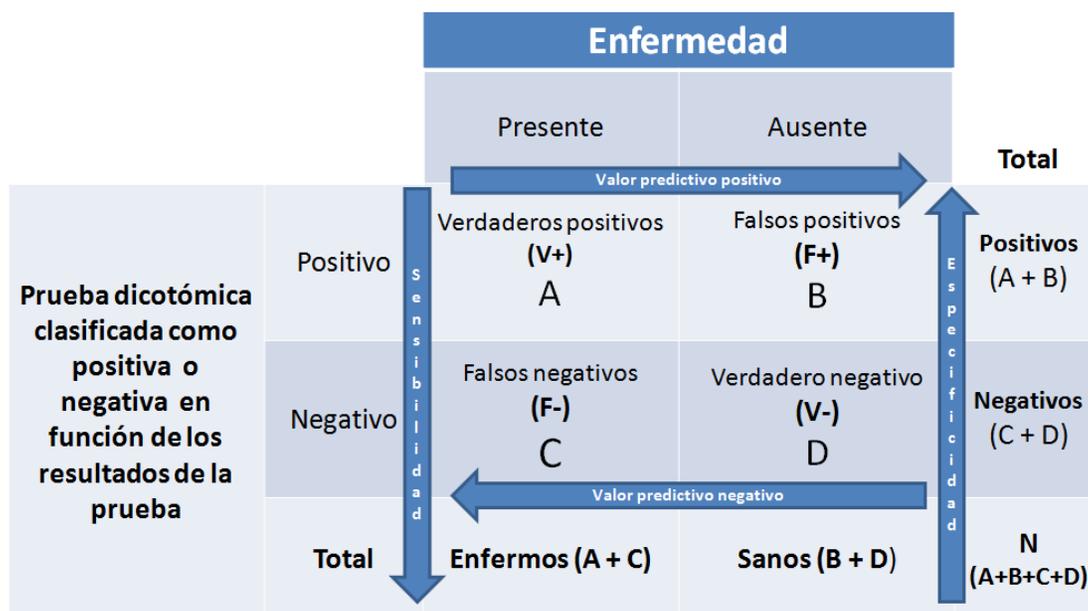


Figura 2. Resultados de una prueba diagnóstica.

Tabla 1. Indicadores importantes en el estudio de las pruebas diagnósticas (ver figura 2).

Indicador	Cálculo / significado
Sensibilidad	$A / (A + C)$
Especificidad	$D / (B + D)$
Valor predictivo positivo	$A / (A + B)$
Valor predictivo negativo	$D / (C + D)$
Probabilidad de falsos positivos	$B / (B + D)$ o 1-especificidad
Probabilidad de falsos negativos	$C / (A + C)$ o 1-sensibilidad
Prevalencia de la enfermedad	$(A + C) / N$
Proporción de sanos	$(B + D) / N$
Razón de verosimilitud positiva	Sensibilidad / (1-especificidad)
Razón de verosimilitud negativa	1-sensibilidad / (especificidad)

10.000 leucocitos/mm³, la especificidad de la prueba disminuirá, a expensas de un incremento de la sensibilidad (2, 5).

Seguridad de una Prueba: La seguridad de una prueba está determinada por los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN). Estos índices son importantes para valorar la utilidad de una prueba, en el terreno clínico y de manera individualizada, es decir para cada paciente, contrario a la información suministrada por la sensibilidad y la especificidad (estas últimas carecen de utilidad en la práctica clínica).

Valor Predictivo Positivo (VPP): Es la probabilidad que tiene un individuo de estar enfermo cuando el resultado de la prueba es positiva, en otras palabras, es una probabilidad condicionada a que un paciente que resulte positivo a la prueba, tenga la enfermedad. En la figura 2, la flecha señala la dirección del valor predictivo positivo, desde el resultado de la prueba positiva a la probabilidad de que este individuo esté enfermo (4). En la tabla 1 se muestra la fórmula para el cálculo del VPP.

Valor Predictivo Negativo (VPN): Contrariamente el valor predictivo negativo es la probabilidad de que un individuo que obtenga un resultado negativo a la prueba, no presente la enfermedad o esté sano. En la figura 2, la flecha señala

la dirección del VPN, que proviene de un resultado negativo de la prueba y la probabilidad de que el individuo no esté enfermo. Esta probabilidad está condicionada a que un sujeto con resultado negativo no esté enfermo o esté sano. En otras palabras, es la probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad frente a un resultado negativo de la prueba (2-6). En la tabla 1 se muestra el cálculo para el VPN.

Otra característica de los valores predictivos, es que dependen de la prevalencia de la enfermedad en una población. Una prueba con una sensibilidad y una especificidad dada, puede tener diferentes valores predictivos en diferentes poblaciones de pacientes con diferente prevalencia de la enfermedad. Si una prueba es utilizada en una población con un alta prevalencia de la enfermedad, la prueba en evaluación tendrá un alto VPP, por otro lado, esta misma prueba, con la misma sensibilidad y especificidad, tendrá un VPP bajo, cuando es utilizada en una población con una baja prevalencia de la enfermedad. Un ejemplo sería cuando se realiza una prueba que es considerada útil para detectar sangre oculta en heces. Un resultado positivo en personas ancianas es predictivo de cáncer de colon, hecho contrario sí se compara con una población de personas jóvenes menores de 20 años (2,5-6).

Razón de Verosimilitud (RVP y RVN) Positiva y Negativa: También llamada “Likelihood Ratio” o razón de verosimilitud o índice de eficiencia pronóstica (IEP). Este indicador tiene como característica que es un índice fijo, debido a que se usa cuando la prueba diagnóstica no tiene resultados dicotómicos, sino un umbral o puntos de cortes, como por ejemplo el valor de la glicemia. El cálculo de la razón de verosimilitud, es otra manera o método de valorar la exactitud de una prueba en el terreno clínico. Ofrece la ventaja sobre los otros indicadores, de que es independiente de la prevalencia de la enfermedad en una población. La razón de verosimilitud indica que un resultado de una prueba diagnóstica, elevará o reducirá la probabilidad de tener la enfermedad, es decir es relativo a la probabilidad previa de la enfermedad (prevalencia); en otras palabras, es una razón y no una proporción, y significa: cuál es la probabilidad de tener o no la enfermedad. Cada prueba diagnóstica está caracterizada por dos razones de verosimilitud: la razón de verosimilitud positiva o cociente de probabilidad positiva y la razón de verosimilitud negativa o cociente de probabilidad negativa, estas se describen a continuación.

Razón de Verosimilitud Positiva (RVP) o Cociente de Probabilidad Positiva (CPP): se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo en los individuos sanos. Es, en definitiva, el cociente entre la fracción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la fracción de falsos positivos (1-especificidad), y nos indica la razón de enfermedad o la probabilidad de tener la enfermedad si el resultado es positivo (4, 5), la fórmula se describe en la tabla 1 (7).

Razón de Verosimilitud Negativa (RVN) o Cociente de Probabilidad Negativo (CPN): se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad, entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma. Por lo tanto, es el cociente entre la fracción de falsos negativos (1-sensibilidad) y la fracción de verdaderos negativos (especificidad). La RVN indica la probabilidad de que un individuo enfermo, obtenga un resultado negativo, en relación con la que un individuo no enfermo o sano, obtenga un resultado negativo. En otras palabras, este indicador muestra, que es poco probable que en un paciente enfermo la prueba resulte negativa, con respecto a un paciente sano, con el mismo resultado negativo (ver tabla 1). Así, una razón de verosimilitud positiva mayor de 1, indica que existe una probabilidad elevada de que el individuo

tenga la enfermedad, y mientras más elevado sea el valor de razón obtenida, mayor será la probabilidad de tener la enfermedad. Inversamente, una razón de verosimilitud negativa menor de 1 disminuirá la probabilidad de que el individuo tenga la enfermedad en estudio (7), la formula se describe en la tabla 1. En la tabla 2 se muestran los valores que pueden ser útiles para orientarnos sobre la capacidad de una prueba a través de las razones de verosimilitud, expresadas como valores de índices de eficiencia pronósticas (8-13).

Tabla 2. Valores que determinan la eficiencia diagnostica de una prueba.

Valores IEP	Capacidad
IEP(+) ≥ 10 ó IEP(-) ≤ 0.1	Suficiente
IEP(+) $\geq 5 < 10$ ó IEP (-) $> 0.1 \leq 0.2$	Moderada
IEP(+) $\geq 2 < 5$ ó IEP (-) $> 0.2 \leq 0.5$	Escasa
IEP(+) $\geq 1 < 2$ ó IEP (-) $> 0.5 < 1$	Insignificante

Teorema de Bayes

Esta herramienta toma en cuenta la probabilidad previa o prevalencia de la enfermedad para el cálculo de la probabilidad posterior a la prueba. Dado que las pruebas clínicas no son perfectas, no pueden ser utilizadas correctamente si no se estima la probabilidad previa, o prevalencia del daño que el paciente estudiado presenta (14).

Probabilidades pretest y postest y el teorema de Bayes: en el contexto de la evaluación de medios diagnósticos, se tienen los elementos siguientes (14):

- La probabilidad pretest denominada también prevalencia de la enfermedad, se denota como P (Enf) o P.
- La probabilidad pretest o prevalencia de no enfermos, se denota como P(No Enf) o Q=1-P.
- La sensibilidad conocida, que puede denotarse como P(T+/Enf), y que representa la Probabilidad de que el test resulte positivo, dado que el paciente tiene la enfermedad.
- La especificidad conocida de un test, que puede denotarse como P(T-/No Enf), o la probabilidad

de que el test resulte negativo dado que el paciente no tiene la enfermedad.

- El Valor Predictivo Positivo o Probabilidad Postest Positiva de una Prueba se escribe como P (Enf/T+), que representa la probabilidad de estar enfermo, debido a que el paciente tiene un resultado positivo en la prueba diagnóstica.

- El Valor Predictivo Negativo o Probabilidad Postest Negativa de una Prueba se escribe como P (No Enf/T-), y representa la probabilidad de no estar enfermo, dado que el paciente tiene un resultado negativo en la prueba diagnóstica

El cálculo de la Probabilidad Postest Positiva o Negativa o Valor Predictivo Positivo o Negativo se muestra en la tabla 3.

Curvas ROC

Hasta ahora se ha discutido la posibilidad de que en una prueba se obtengan dos resultados: positivo o negativo, pero a menudo los resultados de una prueba son en variables continuas, tales como la presión arterial o el nivel de glicemia, no tienen un resultado positivo y otro negativo, sino datos en escala continua. La decisión debe ser, por lo tanto, establecida con un nivel umbral o "cutt-off" encima del cual el resultado de la prueba es considerado como positivo, y por debajo de éste es considerado negativo. Por ejemplo, no hay un nivel de glicemia que claramente separe a los enfermos de los que no lo están, existen valores que están solapados entre los dos grupos, es decir los que están enfermos (diabéticos) de los sanos o no enfermos (no diabéticos), para cada nivel de glicemia (15). Por

estableciendo un nivel umbral de 120 mg/dL, solo el 25% de los individuos diabéticos serán identificados como positivos (sensibilidad), mientras que el 90% de los sujetos sanos serán identificados correctamente como negativos (especificidad) (7).

Por el contrario, sí en el mismo ejemplo hipotético (figura 3b) se establece un umbral de 60 mg/dL el 85% de los individuos diabéticos serán identificados correctamente como positivos (sensibilidad), mientras que solo el 30% de los sujetos sanos serán identificados como negativos (especificidad). De esta manera, se demuestra la relación entre la sensibilidad y la especificidad, en función del punto de corte seleccionado, lo que plantea la necesidad de establecer puntos de corte óptimos en función de los valores continuos medidos, en este sentido, una herramienta que facilita el establecimiento de los puntos de corte, es la construcción de las curvas ROC.

El uso de las curvas ROC minimiza la aparición de falsos positivos, lo cual está asociado con un elevado costo emocional y económico, ya que los pacientes podrían ameritar la repetición de las pruebas, sin que sea del todo necesaria, pues posiblemente pocos de ellos estén realmente enfermos. Adicionalmente, la implementación de las curvas ROC también disminuye el número de falsos negativos. Los falsos negativos constituyen un serio problema en el manejo clínico, sobretodo cuando se trata de enfermedades graves, ya que se pierde la oportunidad de darle al paciente un tratamiento eficaz en etapas iniciales (2).

Construcción de las curvas ROC: éstas se representan en un plano cartesiano, graficando sensibilidad versus 1-especificidad (ver figura 4). En

Tabla 3. Probabilidad Postest Positiva o Negativa (ver tabla 1).

Indicador	Cálculo
Probabilidad Post-Test Positiva =	$\frac{\text{(Sensibilidad * prevalencia de la enf.)}}{\text{[(Sensibilidad * prevalencia de la enf.) + (falsos positivos * proporción de sanos)]}}$
Probabilidad Post-Test Negativa =	$\frac{\text{(Especificidad * proporción de sanos)}}{\text{[(Especificidad * proporción de sanos) + (falsos negativos * prevalencia de la enf.)]}}$

ejemplo, en un muestreo hipotético (figura 3a)

este sentido, las curvas ROC muestran todos los pares

a) Punto de Corte en 120 mg / dL		Enfermos	No enfermos	
		Diabeticos	No diabeticos	Total
Resultado de la prueba	Positivo	5	2	7
	Negativo	15	18	33
Total		20	20	40

b) Punto de Corte en 60 mg / dL		Enfermos	No enfermos	
		Diabeticos	No diabeticos	Total
Resultado de la prueba	Positivo	17	14	31
	Negativo	3	6	9
Total		20	20	40

Figura 3. Distribución hipotética de los resultados de una prueba diagnóstica en un muestreo de controles y de pacientes con diabetes. a) cutt off de 120 mg/dL, b) cutt off de 60 mg/dL.

ordenados (sensibilidad, 1-especificidad), resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados. El gráfico expresará mayor poder discriminatorio de la prueba, cuanto mayor sea el área bajo la curva, que por lo general es considerado como mayor al 0,80 (15-19).

Herramientas para identificar el punto de corte más apropiado: las curvas ROC optimizan el punto de corte, es decir, cuanto más sensible y específica sea la prueba (puntos más hacia arriba y más hacia la izquierda en la gráfica), más se alejará de la diagonal, lo cual es considerado como el mejor punto de corte. Cuando se construyen las curvas ROC existen varios métodos que permiten la identificación del punto de corte ideal. Dos de ellos son el método de distancias mínimas y la determinación de los índices de Youden. En el primero, se trazan líneas que unan los distintos puntos de corte con la coordenada (1,0), que se corresponde a una sensibilidad y especificidad del 100%, la línea que tenga la menor distancia es la que esta conectada con el punto de corte ideal, que representa el mejor par (sensibilidad, 1-especificidad) (18).

Por su parte, el método de Youden requiere la determinación de un índice para cada punto de corte posible. El cual se calcula a través de la fórmula $Y=(S+E) - 1$ (20-22). El punto de corte con el mayor índice corresponde al ideal.

En la figura 4 se ilustran el uso de las curvas ROC, aplicado al ejemplo hipotético de los valores de

glicemia, demostrándose que el par ordenado correspondiente a P5 constituye el punto de corte ideal calculado según los métodos descritos previamente.

Las curvas ROC son apropiadas para determinar la utilidad diagnóstica de una prueba, lo cual en la práctica se refleja con valores de área bajo la curva mayores a 0,80; permite además comparar distintas pruebas diagnósticas para una misma enfermedad cotejando sus respectivas curvas (15-19).

Pruebas Múltiples

Ya que las pruebas diagnósticas utilizadas no siempre tienen características operativas muy satisfactorias, usualmente, se recurre al uso de pruebas múltiples que pueden ser indicadas de dos maneras: en paralelo y en serie (1-4).

Pruebas en paralelo: en estas se hacen simultáneamente dos o más pruebas en el mismo individuo a fin de aumentar la sensibilidad diagnóstica. Se considera negativa la prueba en aquellos sujetos que tengan resultados negativos en todos los test y positiva en aquellos que presenten resultados positivos en al menos uno de los test (1-4).

Pruebas en serie: estas se aplican secuencialmente con la finalidad de aumentar la especificidad o dicho de otra manera, para confirmar un primer resultado positivo. Se consideran como positivos, aquellos sujetos que tengan resultados

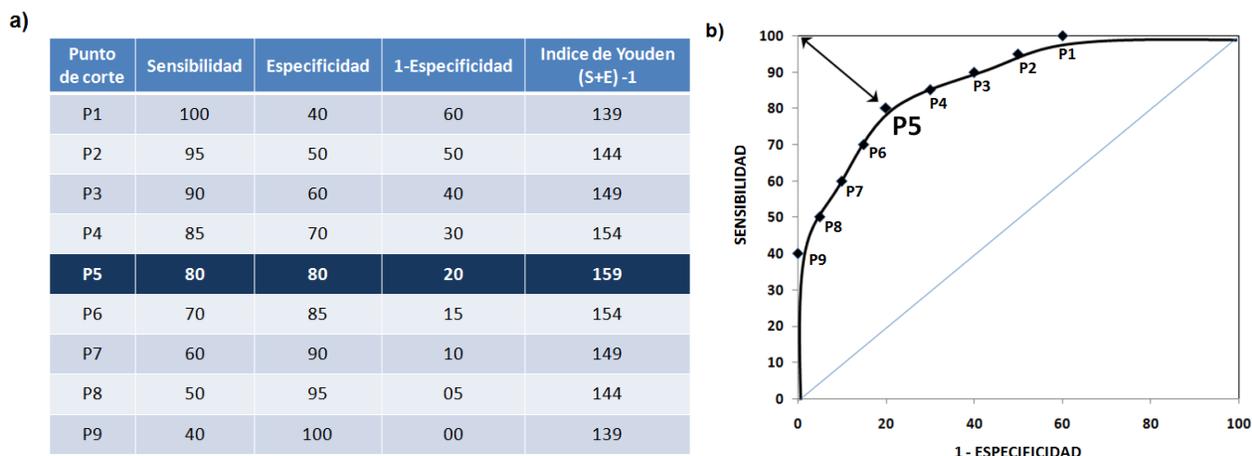


Figura 4. Interpretación de las curvas ROC. a) Donde se muestran todos los pares ordenados resultantes de la variación continua de los puntos de cortes en todo el rango observado (sensibilidad, 1-especificidad) donde el valor P5 es el sitio de mejor punto de corte con 80 % de sensibilidad y 80 % de especificidad como lo muestra la raya en la Gráfica b

positivos en todas las pruebas y negativos los que presenten resultados negativos en las pruebas confirmatorias (1-4).

Confiabilidad o repetitividad de una prueba

El concepto de confiabilidad o reproducibilidad implica la cantidad de error que se comete al realizar cualquier medida (por ejemplo la determinación de la presión arterial).

Existen varios tipos de confiabilidad, incluyendo la confiabilidad inter e intra-sujeto.

En la práctica diagnóstica es común dudar acerca de la confiabilidad o repetibilidad de una prueba independientemente de su sensibilidad o especificidad. Si un resultado no es reproducible, el valor y la utilidad de la prueba son pobres. Existen tres tipos de repetitividad (1-4):

Variación intra-sujeto: se refiere a la variación implícita en las características que se están determinando, las cuales, a menudo, varían en el tiempo, aún en intervalos de tiempo cortos. Por ejemplo, las cifras de presión arterial varían incluso en un período de 24 horas y dependiendo de la actividad realizada por el sujeto en el momento de realizar la medición. Por lo tanto, al evaluar el resultado de una prueba, es importante considerar las condiciones y el momento en que se realizó la misma (1-4).

Variación intra-observador: ocurre entre dos observaciones realizadas por el mismo experimentador. Por ejemplo, la lectura de una

radiografía en dos ocasiones distintas, la cual probablemente puede ser reportada, en ambas oportunidades, con observaciones diferentes. Aquí se debe tomar en cuenta el grado de factor subjetivo del observador que realiza el análisis y sus conclusiones; por lo tanto, a mayor cantidad de elementos subjetivos que intervengan en la lectura, se presentará mayor variación intra-observador (1-4).

Variación inter-observador: dos observadores diferentes pueden reportar el resultado de una prueba de manera distinta. Es relevante, entonces, lograr un consenso entre los observadores, para ello, una herramienta útil para unificar los criterios de observación es la transformación a término cuantitativos de las apreciaciones de los observadores. Existen diversos modelos matemáticos que permiten solventar estas discordancias, como por ejemplo, el índice de kappa, cuyos valores son directamente proporcionales a la confiabilidad de las observaciones del test (1-4).

Sinopsis

Al momento de evaluar cualquier prueba diagnóstica es indispensable considerar las propiedades intrínsecas de la misma, tales como, la sensibilidad y la especificidad. Por su parte, los VPN y VPP tienen mayor aplicabilidad en la práctica clínica, ya que determinan la utilidad del test para el diagnóstico de una determinada patología.

Las curvas ROC son instrumentos útiles para la evaluación de las pruebas diagnósticas ya que permite

discriminar la capacidad de un test para diferenciar entre dos estados alternativos de salud, enfermedad o no enfermedad

interpretación o aplicación errada de la misma puede tener consecuencias importantes en el estado de salud de un individuo que es sometido a este test.

Todos estos aspectos deben ser considerados cuando se evalúa la utilidad de una prueba ya que una

Referencias

1. Gordis L. Epidemiology. Third Edition Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004.
2. Israni R. Medpage Tools Guide to Biostatistics. Medpage today 2010; Com: 1-11. [\[Google Scholar\]](#)
3. Fernandez PS, Diaz PS. Pruebas Diagnosticas. Atención Primaria en la Red 2003; 10:120-4. [\[Google Scholar\]](#)
4. Ruiz Morales A, Morriño Zarate L. Epidemiología Clínica Investigación Aplicada. Bogotá DC Colombia: Editorial Médica Panamericana, 2004.
5. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 271:703-7. [\[Google Scholar\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. Lancet 2002; 359:881-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Grimes DA, Schulz KF. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. Lancet 2005; 365:1500-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Harper R, Reeves B. Reporting of precision of estimates for diagnostic accuracy: a review. BMJ 1999; 318:1322-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Molinero LM. Valoración de las Pruebas Diagnosticas 1-12: 2002. www.she-lilha.org/stat1.html. [\[Google Scholar\]](#)
10. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. BMJ 1994; 308:1552. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. BMJ 1994; 309:102. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Centre for Evidence-Bases Medicine (CEBM). Likelihood Ratios, 1-3 2009. www.cebm.net/scrating-post.as [\[Google Scholar\]](#)
13. Loong TW. Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain. BMJ 2003; 327:716-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Díaz FR, López Barón JF. Probabilidad. Universidad de Málaga, Málaga, Spain: Thompson Editores, 2005.
15. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. BMJ 1994; 309:188. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Obuchowski NA. Sample size tables for receiver operating characteristic studies. AJR Am J Roentgenol 2000; 175:603-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Dwyer AJ. In pursuit of a piece of the ROC. Radiology 1996; 201:621-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem 1993; 39:561-77. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Obuchowski NA. Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. Radiology 2003; 229:3-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Bohning D, Bohning W, Holling H. Revisiting Youden's index as a useful measure of the misclassification error in meta-analysis of diagnostic studies. Stat Methods Med Res 2008; 17:543-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of "optimal" cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. Am J Epidemiol 2006; 163:670-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Supo J. Videos de Clase de Análisis de datos Categóricos en la web: www.seminariosdeinvestigacion.com 2011

Como citar este artículo: Donis JH, Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica. *Avan Biomed* 2012; 1: 73-81

Embarazo ectópico ístmico-cervical complicado con placenta increta: reporte de un caso (Isthmian-cervical ectopic pregnancy and placenta increta: a case report)

Jamilton Figueroa-Solano ¹✉, Franko Herrera-Castillo ¹, Dajhana Serrano-González ², Rafael Marcano-Vivas ²,
María Sánchez-Hurtado ², Julio Lacruz-Uzcategui ³

¹ Estudiante 6to año de Medicina, Universidad de los Andes Mérida-Venezuela ² Médico residente postgrado de ginecología y obstetricia, IAHULA, Mérida-Venezuela. ³ Médico ginecólogo oncólogo mastólogo, Profesor Asistente de la Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela y especialista adjunto del servicio de ginecología y obstetricia, IAHULA, Mérida-Venezuela.

[CASO CLINICO]

Recibido: 02 de Mayo de 2012. Aceptado: 4 de Agosto de 2012.

Resumen

Paciente femenina de 37 años de edad, quien ingresa con diagnóstico de embarazo ectópico ístmico-cervical; indicando tratamiento conservador farmacológico con Metotrexato. Posteriormente presentó sangrado genital en abundante cantidad y descompensación hemodinámica. Se le realizó ultrasonido transvaginal control con persistencia de una imagen con similares dimensiones a la del ingreso por lo que se decide realizar laparotomía exploradora e histerectomía total, con reporte histopatológico de embarazo ístmico y placenta increta. La evolución posterior a la cirugía fue satisfactoria. El objetivo del siguiente caso es presentar y discutir el hallazgo de una patología infrecuente como lo es el embarazo ectópico ístmico-cervical.

Palabras clave

Embarazo ectópico, embarazo ístmico, acretismo placentario, metotrexato.

Abstract

A 37 years old female patient, who was admitted with diagnosis of Isthmian-cervical ectopic pregnancy; indicating conservative pharmacotherapy with methotrexate. Afterwards the patient presented profuse genital bleeding and hemodynamic decompensation. A control transvaginal ultrasound was performed showing persistence of an image with similar dimensions to admission images, deciding to perform a scanning laparotomy and following total hysterectomy, with histopathological reports of Isthmian pregnancy and placenta increta. The Patient's clinical evolution after surgery was successful. The purpose of the following case is to present and discuss the discovery of a disease as rare as the Isthmian-cervical ectopic pregnancy.

Keywords

Ectopic pregnancy, isthmian pregnancy, placental accretism, methotrexate.

Introducción

El Embarazo Ectópico (EE) se origina por una implantación anormal del blastocito fuera de la cavidad corporal del útero (1), sin lugar a dudas, esta implantación gestacional patológica representa una de las complicaciones más graves del embarazo, y su

incidencia se ha visto incrementada notoriamente en los últimos 20 años (2).

El lugar de implantación extrauterino más frecuente es en la trompa (98%): Ampular: 80%, Ístmico: 12%, Cornual (intersticial): 2,2%, Fimbrias: 6%, otras localizaciones más raras son el ovario (0,15%), el cérvix (0,15%) y el abdomen (1,4%) (3). Se han reportado pocos casos de EE en región ístmica-cervical en las últimas décadas (4).

Se han descrito varios factores de riesgo, entre los cuales se mencionan: la enfermedad pélvica inflamatoria, especialmente la producida por *Chlamydia trachomatis*, hábitos tabáquicos, antecedente de cirugía pélvica, antecedente de embarazo ectópico, uso actual o previo de dispositivos intrauterinos (5).

En la actualidad, el diagnóstico de EE se realiza, en la mayoría de los casos, por el empleo de la ecografía transvaginal, la dosificación en sangre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y el empleo de laparoscopia diagnóstica (2-6).

Estas pacientes con EE tienen elevado riesgo de presentar complicaciones tales como placenta increta, perforación y hemorragia uterina (7).

El objetivo del siguiente caso es presentar y discutir el hallazgo de un embarazo ectópico ístmico-cervical complicado con placenta increta.

Caso clínico

Se reporta el caso de una paciente de 37 años de edad, quien ingresa por presentar sangrado genital moderado y astenia. Antecedentes Ginecobstétricos: III Gestas, I Parto, I Cesárea. Ingresa con los diagnósticos de: 1) Embarazo de cronología imprecisa por fecha de última menstruación 2) Embarazo Ectópico Ístmico-cervical 3) Anemia Moderada.

El primer día de hospitalización se le realizó ultrasonido transvaginal que reportó a nivel del ístmo imagen ecomixta con bordes irregulares, mal definidos y vascularizada de 3,8 cm x 4,2 cm x 4,8 cm compatible con embarazo ectópico ístmico. (Fig. 1a y 1b). La β -hCG cuantificada para el día de ingreso 241 U/mL (3 semanas).

La paciente fue valorada por el servicio de oncología el segundo día de hospitalización, para considerar tratamiento farmacológico, quienes

indicaron esquema de Metotrexato E.V en bolus semanal por 4 semanas, el cual se lleva a cabo sin eventualidades, realizándose β -hCG control para el día 20 de hospitalización que reportó 7,3 U/mL (Negativa), presentando el día siguiente sangrado genital en abundante cantidad (un posible efecto adverso del uso de Metotrexato) con descompensación hemodinámica, por tal motivo se realizó un ultrasonido transvaginal control, donde se evidenció persistencia de la imagen con similares dimensiones a la del ingreso.

Se realizó ultrasonido Doppler el día 31 de hospitalización y tomografía computarizada pélvica con contraste que reportó tumor en segmento inferior del útero vascularizado, decidiéndose realizar laparotomía exploradora el día 37 de hospitalización, con hallazgos de: tumoración en cara anterior de ístmo uterino de aproximadamente 2cm x 3cm de diámetro, muy vascularizado que infiltraba cara posterior de la vejiga, en vista de estos hallazgos se realizó histerectomía total abdominal sin complicaciones.

La paciente egresó el día 39 de hospitalización satisfactoriamente y el reporte histopatológico sugirió Embarazo Ístmico y Placenta Increta. (Fig. 2a y 2b).

Discusión

El primer embarazo ectópico cervical diagnosticado por ultrasonido se reportó en 1978, a partir de esa fecha el diagnóstico es más frecuente y en etapas tempranas. Como criterios diagnósticos se usa: saco gestacional en el orificio cervical, línea endometrial visible en el fondo uterino y engrosamiento en forma de tonel a la altura de la porción ístmico cervical (19).

Ante la sospecha clínica, los factores de riesgo y las concentraciones séricas de la β -hCG, es muy importante que se realice en forma minuciosa y

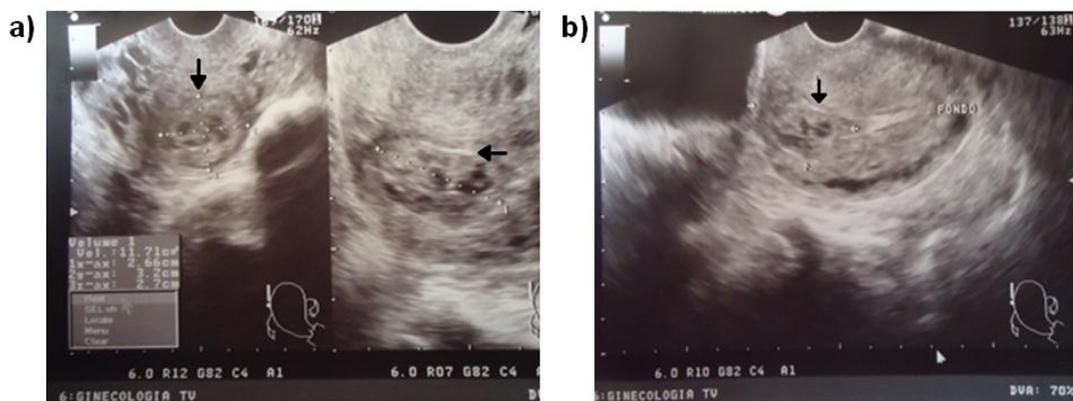


Figura 1. Ultrasonogramas transvaginales a) Evidencia de imagen sugestiva de embarazo ectópico en ístmo del útero. b) Fondo uterino y evidencia de imagen ecomixta sugestiva de embarazo ectópico en región ístmica

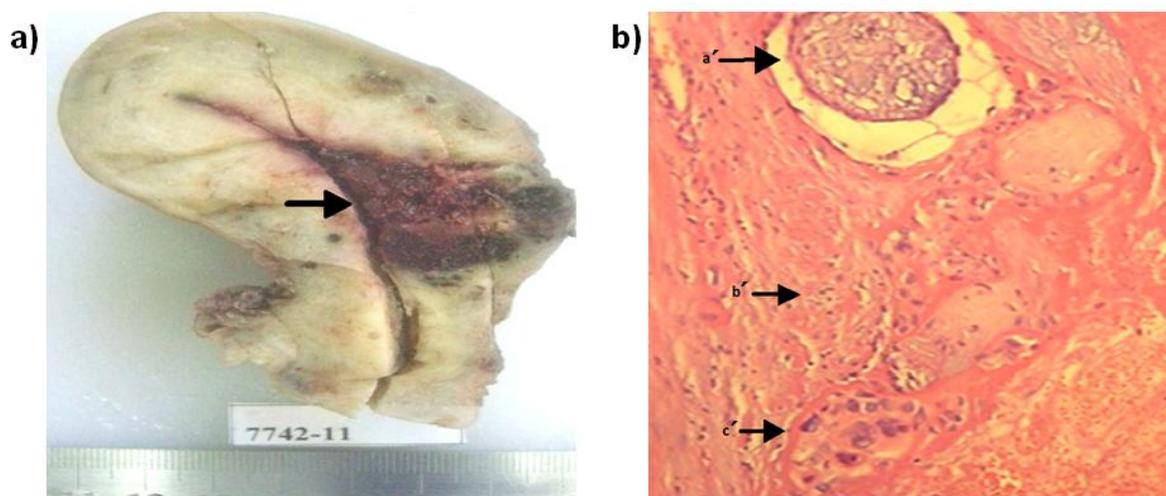


Figura 2. a) Pieza quirúrgica correspondiente a útero con área infiltrante de color pardo rojiza a nivel del istmo consistente con la inserción placentaria. b) Imagen histopatológica correspondiente a istmo uterino donde se aprecia tejido placentario constituido por vellosidades coriales (a'), decidua (b') y trofoblasto (c') con cambios por necrosis isquémica.

completa una evaluación ecográfica abdominopélvica y transvaginal, de los ovarios, la pelvis y la parte superior de abdomen (20).

En Estados Unidos los EE ascendieron de 4,5 por 1000 embarazos en 1970 a 19,7 en 1992. En Venezuela, la tasa de embarazos ectópicos entre 1974 y 1982 osciló entre 2,6 y 3,4 x 1 000 embarazos (14) y hasta el año 1990 sólo se habían reportado 4 casos de Embarazos Istmico-Cervicales (13).

La historia natural de la implantación del blastocito en la región ístmico-cervical es desconocida, pero la ruptura y hemorragia de la cicatriz uterina, sobre todo en el primer trimestre, impide la continuación del embarazo, con alto riesgo de morbilidad materna y posible necesidad de histerectomía (12).

Studdiford diferenció dos tipos de Embarazos Cervicales: el Embarazo Cervical puro (ECP) y el Embarazo Ístmico-Cervical (EIC) (15). En el ECP, el huevo fertilizado se implanta y desarrolla en el cuello uterino sin envolver el cuerpo, mientras que en el EIC, el desarrollo primario del huevo es en el cuerpo, con extensión al cuello. Rara vez se han descrito otras variedades de embarazo cervical como los paracervicales, los exocervicales y los intramurales. El EIC, entraría dentro de la clasificación de los primarios ya que reúne los criterios enunciados por el mismo autor, como son: trompas y ovarios normales, sin evidencia de lesiones recientes o pasadas.

El término acretismo (AP) placentario se refiere a la placenta adherida estrechamente a la pared uterina, lo cual crea dificultad y mayor riesgo de

hemorragia al momento de su separación. Esta adherencia, de acuerdo a su extensión, puede ser focal, parcial o total. Según su ubicación puede ser corporal o segmentaria y según la penetración se clasifica en placenta acreta vera, increta y percreta. La incidencia oscila entre 1:500 y 1:93.000 partos y el orden va descendiendo según su penetración, la más frecuente es la acreta (78%-80% de los casos), luego la increta (15%) y la menor, la percreta (5%-7%) (16).

La mortalidad materna asociada al acretismo placentario oscila entre el 7 y 11% de los casos (18). El manejo convencional del AP siempre se ha basado en la cirugía en forma de Histerectomía subtotal o total en función de la localización de la invasión. En los últimos años surgen abordajes que permiten la conservación uterina como lo son el uso de la embolización selectiva de los vasos nutricios de la placenta y el metotrexato con el cual persigue conseguir la necrosis de la masa placentaria, y por ende su reabsorción y/o expulsión, siendo claro que para su uso debe existir estabilidad hemodinámica en las pacientes, con lo que se obtienen resultados favorables (17).

Dada la baja incidencia del embarazo ectópico ístmico-cervical y el acretismo placentario, no se han reportado casos en Venezuela donde ambas patologías estén asociadas, por lo que cada una de ellas se describe por separado en este reporte, aunque la literatura coincide en el uso del Metotrexato como tratamiento médico inicial conservador en ambas.

El Metotrexato (MTX), en principio, se utilizó para el tratamiento de la enfermedad trofoblástica

gestacional pero, posteriormente, se comenzó a emplear para tratar el EE, inicialmente en casos con difícil abordaje quirúrgico (embarazos abdominales, intersticiales, cervicales, etc.) utilizando el protocolo de Stovell 50 mg/sc² intramuscular dosis única, pudiendo repetirse a los 7 días de persistir elevación de la B-hCG (6).

El MTX es un antagonista de ácido fólico que inhibe la dihidrofolato reductasa y produce, en última instancia, un cese de la síntesis del ADN y de la multiplicación celular (6). Por lo tanto la introducción de MTX para el tratamiento médico del EE ha supuesto una autentica revolución en el enfoque terapéutico de esta enfermedad, estos avances suponen todo un reto para el clínico a la hora de enfocar el tratamiento de una gestación ectópica, en primer lugar hay que decidir si tratar o no el EE (tratamiento expectante).

En caso de que se decida instaurar tratamiento, hay que valorar si éste debe ser radical o, por el contrario, debe ser conservador (médico o quirúrgico) (2). Por lo tanto, no existe un protocolo en cuanto a la terapéutica, utilizándose actualmente medicamentos tales como MTX y tratamiento quirúrgico (8).

Debido a la baja frecuencia de este tipo de EE no existe consenso en cuanto al tratamiento de elección. El Metotrexato ha sido recomendado para producir degeneración trofoblástica, reducir el tamaño y vascularidad de la placenta (14) por lo que ha sido utilizado para el manejo médico, junto con la solución glucosada hiperosmolar, tanto a nivel sistémico como local (11).

Los criterios para el uso del MTX son: estado hemodinámico estable, tamaño del embarazo ectópico no mayor a 4cm, ausencia de embrión con actividad cardíaca, ausencia de derrame peritoneal extrapelviano, β -hCG mayor de 1000 y menor de 10000 mU/ml, seguimiento asegurado, ausencia de antecedentes de enfermedades renales hematológicas o hepáticas, hemograma urea creatinina y

transaminasas normales. Los efectos secundarios dados por el MTX son dolor abdominal, metrorragias, alopecia, náuseas, erupción cutánea, entre otros (6).

El tratamiento médico con Metotrexato no siempre es eficaz, por lo que se recurre al tratamiento quirúrgico mediante laparoscopia, como en los casos de pacientes hemodinamicamente estables, deseos de preservar la fertilidad, localización de la gestación, baja morbilidad y mayor rapidez de recuperación aunque se presenta una mayor tasa de persistencia del trofoblasto; en el caso de pacientes hemodinamicamente inestables y con complicaciones (Acretismo placentario, perforación y hemorragia uterina) se realiza laparotomía exploradora pudiendo llevar esto a histerectomía total.

Los embarazos ectópicos ístmico-cervicales son casos de poca frecuencia. Estos pueden complicarse con acretismo placentario, perforación y hemorragia uterina.

En el presente caso se instauró tratamiento médico en primera instancia con Metotrexato, pero al presentar hemorragia vaginal posterior a la medicación (el cual corresponde a un efecto secundario del medicamento) produciendo descompensación hemodinámica se decidió acudir al tratamiento quirúrgico realizando histerectomía.

Al analizar el informe de Anatomía patológica que reportaba un embarazo ístmico-cervical con características histológicas de placenta increta, se presume la refractariedad al tratamiento con Metotrexato y por esto se decide realizar la intervención quirúrgica con realización de histerectomía total como medida terapéutica.

Este caso cobra importancia médica al ser infrecuente la asociación de dos patologías de muy baja incidencia como lo es el embarazo ectópico ístmico-cervical y acretismo placentario tanto a nivel nacional como internacional.

Referencias

- González J, Lailla V, Fabre E, González E. *Obstetricia*. ELSEVIER 5ª edición 2006, Barcelona, España, pp-445.
- Martin RM, Raga F, Martin V, Bonilla-Musoles F. Gestación ectópica: evolución diagnóstica y terapéutica en la última década. *Clin Invest Gin Obst* 2007;34: 168-75. [[Google Scholar](#)]
- Protocolos SEGO. Embarazo ectópico. *Prog Obstet Ginecol* 2007;50: 377-85. [[Google Scholar](#)]
- Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17: 3224-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ferrando Serrano M, Romeu Villarroya M, Valero Domínguez FJ, Jordá Cuevas M, Perales Marín A. Embarazo ectópico ovárico: a propósito de un caso. *Clin Invest Gin Obst* 2008;35:187-9. [[Google Scholar](#)]
- Rodríguez-Oliver A, Fernández-Parra J, Puertas A, Montoya F. Embarazo ectópico tubárico: resultados del tratamiento médico con metotrexato. *Clin Invest Gin Obst* 2004;31:150-3. [[Google Scholar](#)]
- Fylstra DL. Ectopic pregnancy within a cesarean scar: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57: 537-43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Aboud E. A five-year review of ectopic pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol*

- 1997; 24: 127-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Carr RJ, Evans P. Ectopic pregnancy. *Prim Care* 2000; 27: 169-83. [\[PubMed\]](#)
 10. Centers for Disease Control and Prevention. Ectopic pregnancy-United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:46-8. [\[PubMed\]](#)
 11. Godin PA, Bassil S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. *Fertil Steril* 1997;67: 398-400. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 12. Ricardo Yáñez M, Pamela Martínez B, Yasna Ibáñez D, Carlos Benavides B, Aníbal Vega C. Embarazo ectópico ístmico-cervical en cicatriz de cesárea previa. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007; 72: 186-9. [\[Google Scholar\]](#)
 13. Briceño Pérez C. Embarazo Cervical. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002;62: 261-7. [\[Google Scholar\]](#)
 14. Colmenares B, López Gomez JR, Rivas M, Silva D. Embarazo ectópico abdominal: caso clínico. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002; 62: 279-81. [\[Google Scholar\]](#)
 15. Studdiford WE. Primary peritoneal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1942;44: 487-91.
 16. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L. Placenta percreta con ruptura uterina espontánea temprana. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2005; 65: 193-8. [\[Google Scholar\]](#)
 17. Subira Nadal J, Casanova Pedraz C, Padilla Iserte P, Gómez-Marco BV, Perales Puchalt A, Perales Marín A. Éxito en el manejo conservador del Acretismo Placentario mediante embolización y metotrexato. *Prog Obstet Ginecol.* 2011. Doi: 10.1016/j.pog.2011.09.003 [\[Google Scholar\]](#)
 18. Bautista-Gómez E, Morales-García V, Hernández-Cuevas J, Calvo Aguilar O, Flores-Romero AL, Santos-Pérez U. Una alternativa quirúrgica para acretismo placentario. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79: 298-302 [\[Google Scholar\]](#)
 19. Molina-Sosa A, Calvo-Aguilar O, Amoroso-Hernández MA, Reyes-Burgoa RE. Falla del tratamiento conservador con metotrexato en un embarazo ectópico cervical. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80: 348-54. [\[Google Scholar\]](#)
 19. Mondragón-Alcocer HL, Velázquez-Cornejo G, Zamora-Ramírez ML. Embarazo ectópico abdominal primario. *Rev Mex Reprod* 2011; 3: 133-7 [\[Google Scholar\]](#)

Como citar éste artículo:
Figuroa-Solano J, Herrera-Castillo F, Serrano-González D, Marcano-Vivas R, Sánchez-Hurtado M, Lacruz-Uzategui J, Embarazo ectópico ístmico-cervical complicado con placenta increta: reporte de un caso. *Avan Biomed* 2012; 1:82-6

Manejo médico-quirúrgico del fibroelastoma papilar de la válvula mitral, diagnosticado durante la gestación

(Medical management surgical papillary fibroelastoma mitral valve diagnosed during pregnancy)

Nestor Pereira¹, Naisbet Ortega-Vásquez²✉, Pierina Petrosino-Tepedino³, Samir Harfouche¹, Rodolfo Odreman⁴, Elymar Barreto², Ana Valentina Rojas-Esquerre², Julio Tabares²

¹ Servicio de Cirugía Cardiovascular, IAHULA, Merida-Venezuela. ² Escuela de Medicina, Universidad de Los Andes, Merida -Venezuela. ³ Cátedra de Anatomía Patológica de la Universidad de Los Andes, Merida -Venezuela. ⁴ Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, IAHULA, Merida-Venezuela.

[CASO CLINICO]

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

Resumen

El Fibroelastoma papilar es una neoplasia cardiaca benigna, poco frecuente cuya incidencia es menor a 0,0017%. Se diagnostica como hallazgo ecocardiográfico, o estudios post mortem. La mayoría cursan asintomáticos, sin embargo, presentan como complicación, la formación de émbolos. Este tumor no muestra preferencia por edad ni sexo, pero si por sitio anatómico, con características morfológicas bien definidas. Femenina, de 27 años, gestante, con antecedentes de extrasístoles ventriculares desde el año 2002 y referida al Servicio de Cardiología por presentar ictus. El ecocardiograma transesofágico, muestra masa con configuración de "anémona" en válvula mitral, adosada a la cara auricular de la valva anterior, de 7 x 7mm, e insuficiencia mitral trivial por Doppler color. Se decide resección quirúrgica. El estudio histopatológico del espécimen biopsico concluye como Fibroelastoma papilar. El Fibroelastoma papilar tiene presentación clínica variable, desde asintomático hasta causar la muerte por obstrucción valvular o embolismo periférico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son disnea, síncope, dolor torácico y arritmias. La resección de la tumoración es el tratamiento de elección aunado al cambio valvular si es necesario y, en algunos casos, la resección del endotelio cardiaco y posterior reparación de la zona. Reportamos el manejo médico-quirúrgico del primer caso de fibroelastoma papilar informado en el IAHULA.

Palabras clave

Fibroelastoma papilar, válvula mitral, gestación.

Abstract

The papillary fibroelastoma is a benign cardiac neoplasm, uncommon, occurring in less than 0.0017%. It is diagnosed incidentally by echocardiography or postmortem studies. Most asymptomatic for, however, present as a complication, the formation or emboli. This tumor shows no preference for age or sex, but by anatomical site, with defined morphology. Female, 27 years, pregnant women with a history of premature ventricular contractions since 2002 and referred to the Cardiology Department for presenting stroke. The transesophageal echocardiogram showing a mass with settings or "anemone" in mitral valve attached to the atrial surface of the anterior leaflet or 7 x 7mm, and trivial mitral regurgitation by color Doppler. Surgical resection was decided. Histopathological examination of the specimen ends as fibroelastoma papillary biopsychosocial. Papillary fibroelastoma is the clinical presentation varies from asymptomatic to fatal valvular obstruction or peripheral embolism. The choice along with valve if necessary and, in some cases, resection of cardiac endothelium and subsequent repair of the area. We report the clinical and surgical management of the first case of papillary fibroelastoma reported in IAHULA.

Keywords

Papillary fibroelastoma, mitral valve, pregnancy.

Introducción

El fibroelastoma papilar es una neoplasia benigna mesenquimática, poco frecuente, después de los mixomas y lipomas. Representa el 10% de todos los tumores primarios del corazón, y ocupa el 3er lugar, con una incidencia < 0.0017% (1,2). La localización más frecuente es en la válvula aórtica, en la superficie aórtica o ventricular, seguida por la superficie auricular o ventricular de la válvula mitral (3). Algunos casos documentados en la literatura registran que el 90% se ubican en el endocardio valvular y el 10% restante en el endocardio no valvular siendo los más comunes de estos el septo interventricular, la pared libre y la aurícula izquierda (4,5). Estos se caracterizan por ser de pequeño tamaño, <15mm de diámetro, tiene un borde punteado con un aspecto brillante en la interfase entre el tumor y la sangre (6). Posee proyecciones digitiformes compatibles con las frondas que se describen anatomopatológicamente como una "anémona marina" (7,8). A pesar de la naturaleza benigna de esta neoplasia, la resección quirúrgica es lo indicado pues se ha demostrado en estudios post mortem, que constituye el origen de embolizaciones cerebrales y coronarias (9). Sin embargo no muestran preferencia de género pero sí por sitio anatómico (válvulas cardíacas, en especial en las cámaras izquierdas). La mayor parte de ellos son asintomáticos (10).

Caso clínico

Paciente femenina, de 27 años de edad, natural de Caracas y procedente de Mérida, Venezuela, con antecedente de arritmia cardíaca: extrasístoles ventriculares de ocho años de evolución, no tratada, que es referida a la consulta de cardiología por presentar edema de miembros inferiores. Al examen funcional refirió dolor torácico punzante ocasional, no relacionado con el esfuerzo físico, parestesias en hemicuerpo izquierdo y edema de miembros inferiores.

A la exploración física, se encontró tensión arterial 105/70 mmHg, frecuencia cardíaca 75 pulsaciones por minutos (ppm), frecuencia respiratoria: 16 respiraciones por minuto (rpm). Condiciones clínicas estables, afebril, hidratada, ingurgitación venosa yugular no presente. Tórax simétrico, murmullo vesicular audible en ambos campos pulmonares sin agregados. Ápex no palpable. Ruidos cardíacos rítmicos, 1er ruido (R1) y 2do ruido (R2), sin desdoblamiento, y ausencia de 3er y 4to

ruido. No se auscultan soplos cardíacos ni frote pericardio. Abdomen con ruidos hidroaéreos presentes, blando depresible, no doloroso, sin visceromegalias. Extremidades simétricas, normotérmica, pulsos periféricos presentes, simétricos y de buena amplitud, con llenado capilar menor de 3 segundos. Neurológico conservado.

En la radiografía de tórax se evidencia un Índice Cardíaco Total (ITC) < 50%. Los exámenes paraclínicos no muestran alteraciones. En el electrocardiograma (EKG) se observó ritmo sinusal con extrasístoles ventriculares frecuentes. Frecuencia cardíaca de 80 por minuto y eje eléctrico de + 90°; el estudio de Holter de ritmo cardíaco reportó extrasistolia ventricular monomórfica frecuente acoplada en bigeminismo y trigeminismo. El ecocardiograma transtorácico mostró ventrículo izquierdo no hipertrófico, no dilatado, sin trastorno de cinesia, con función sistólica conservada (Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo (FEVI): 68%). Imagen eco-refringente en borde libre de la valva anterior de la válvula mitral, móvil, pediculada de 10 x 10mm; Posteriormente, el Ecocardiograma transesofágico muestra masa de bordes digitiforme, adosada a la cara auricular de la valva anterior de la válvula mitral, en el festón A2, de 7 x 7 mm con impresión diagnóstica de fibroelastoma papilar de la válvula Mitral. Insuficiencia Mitral trivial por Doppler color y el resto del aparato valvular anatómica y funcionalmente normal (figuras 1a y 1b). En el ECO Doppler venoso de miembros inferiores, reporta sistemas venoso profundo y superficial normales.

La paciente es llevada a mesa operatoria y bajo anestesia general inhalatoria se realiza abordaje quirúrgico: Esternotomía previa disección por planos. Con canulación en aorta y venas cavas superior e inferior y administración de cardioplejias anterógradas sin sangre. Por auriculotomía izquierda se aborda la aurícula izquierda, observándose tumoración pediculada de aproximadamente 1 cm, en borde libre de valva anterior de la cara auricular de la válvula mitral, festón A2. Se reseca y se cauteriza la zona pediculada, manteniendo el aparato valvular intacto y funcional. Se termina la cirugía de la forma habitual y se decanula, requiriendo una cardioversión eléctrica con 20 joules, obteniendo ritmo sinusal. En el ecocardiograma transesofágico (ETE) transoperatorio no se evidencia tumoración residual y se confirma válvula mitral normofuncionante. Se retira el pinzamiento de la aorta, la cánula de aorta y se revierte la heparina con protamina en relación 1.5: 1. Se coloca cable de marcapaso en ventrículo derecho y tubo de tórax número 36 en mediastino anterior. La

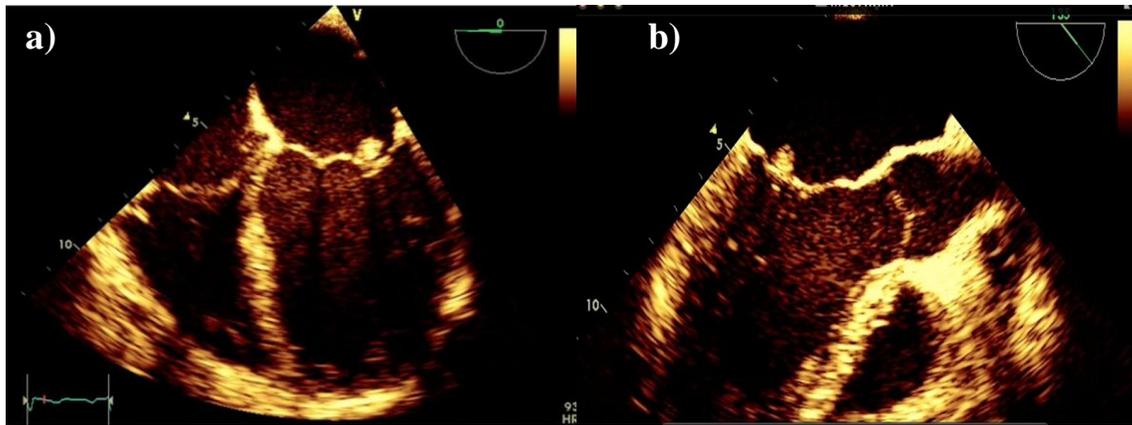


Figura 1. a) Imagen de Ecocardiograma transesofágico a cero grados (0°), donde se observa imagen en la cara auricular de velo anterior, redondeada, hipodensa, sin pedículo. **b)** Imagen de Ecocardiograma transesofágico a ciento cincuenta grados (150°), donde se observa imagen en la cara auricular de velo anterior, redondeada, medidas 7 x 7 mm, sin pedículo en porción distal de velo anterior. Imagen de Ecocardiograma transesofágico a cero grados (0°), donde se observa imagen en la cara auricular de velo anterior, redondeada, hipodensa, sin pedículo.

Paciente es trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos para cuidado post operatorio, evoluciona satisfactoriamente y a las 48 horas es llevada a sala de hospitalización. En el ECO transtorácico del control postoperatorio a los 12 meses, reporta ausencia de signos de insuficiencia valvular y de recidiva tumoral.

El estudio histopatológico refiere macroscópicamente dos (02) fragmentos irregulares de tejido blanquecino de aspecto esponjoso, que miden 0,3 x 0,2 cm y 0,5 x 0,5 cm, de consistencia elástica. Histológicamente describe neoplasia benigna de estirpe mesenquimática, constituida por fragmentos de tejido conectivo denso, mixoide y

colágeno escasamente celular, con proyecciones papilares, revestidos por epitelio cúbico bajo simple. El reporte anatomopatológico concluye el diagnóstico como fibroelastoma papilar de la válvula Mitral. Figuras 2a y 2b.

Discusión

Los tumores primarios de corazón se han estimado con una incidencia de 0,0017 % a 0,33% en series de autopsias y 0,019% en ecocardiografías (1,2); las neoplasias benignas corresponden al 75% y de estas, el mixoma es el más frecuente (52%), seguidos

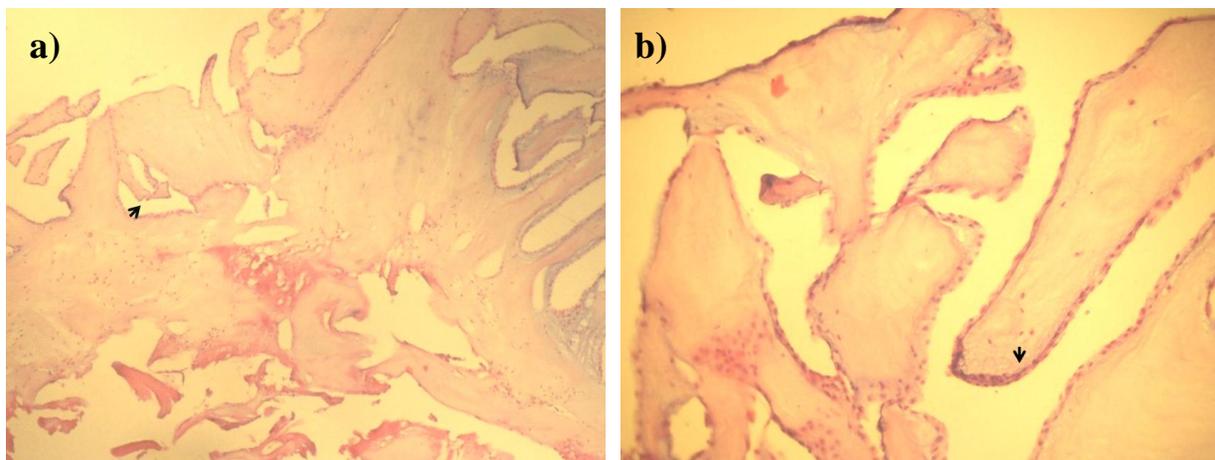


Figura 2. Corte histológico de biopsia de válvula mitral, la flecha muestra neoplasia benigna de estirpe mesenquimática, constituida por fragmento de tejido conectivo denso, mixoide y colágeno escasamente celular, con proyecciones papilares, revestido por epitelio cúbico bajo simple. **a)** X 120 y **b)** X400.

por el lipoma y el fibroelastoma (16% respectivamente) (15). De acuerdo a un estudio realizado en Venezuela de una serie de 121 casos de tumores cardiacos primarios entre 1984 y 2007 reportaron solo 2 casos de fibroelastoma papilar (1,75%), precedida por el mixoma (88,59%) y seguido del lipoma (0,88%) (8). Son discretamente más frecuentemente en los varones (55%) y en la octava década de la vida (1, 2, 8). Los síntomas más comunes son dolor torácico, síncope, disnea y arritmias.

El diagnostico de fibroelastoma es incidental por ecocardiografía, característicamente se sospecha por imagen ecocrefringente, localizada en válvulas cardiacas, de pequeño tamaño (entre 0.5 y 1 cm) de bordes digitiforme (con figuración en “anémona marina”). Generalmente, no tienen expresión clínica, diagnosticándose en muchos casos postmortem, y pueden ser identificados durante la vida mediante ecocardiografía bidimensional. Su principal interés es que tienen capacidad de embolizar o causar disfunción valvular, e incluso pueden obstruir parcialmente un ostium coronario (15). La localización más común es la valvular aórtica (29% de los casos), seguida por la mitral (25%), tricuspídea (17%) y la pulmonar (13%) (3). La localización en ventrículo izquierdo u otra ubicación no valvular es infrecuente (1, 11). Se ha descrito también la localización sobre cuerdas tendinosas mitrales de fibroelastomas aislados o combinados con una segunda ubicación en una valva mitral (11). La resección total de la tumoración es el tratamiento de elección, aunado al reemplazo valvular en los casos de daño del aparato valvular (8,14). La movilidad del tumor es el único predictor independiente que relaciona estas lesiones con la aparición de muerte o embolia no fatal, y constituye por sí solo el motivo para su resección quirúrgica, incluso en pacientes asintomáticos (7,13).

Finalmente concluimos que los fibroelastomas

papilares cardiacos, son tumores mesenquimáticos, que derivan de células del endocardio y tienen un aspecto macroscópico particular con múltiples papilas en forma de “anémona”. Histológicamente se caracterizan por un núcleo central fibroelástico, una capa mixomatoide, tapizada por células cúbicas(9).

El Fibroelastoma papilar es un tumor benigno infrecuente, diagnosticado en muchos casos de manera incidental. Se considera una causa de infartos y accidentes cerebro-vasculares, por lo cual se puede reconocer a su vez como una causa de fenómenos embolicos, sobre todo en aquellos casos en los que no existe evidencia de otro foco más común, es por ello que su diagnóstico y tratamiento con resección quirúrgica se recomienda como medida curativa y segura en la mayoría de los pacientes que los padecen para evitar posibles riesgos cardioembólicos. En nuestro caso, el paciente es de género femenino, en la tercera década de la vida, gestante, con antecedente de arritmias cardiacas (extrasístole ventricular) que presentó parestesias de hemicuerpo izquierdo y dolor torácico, lo que motivo a realizar estudios ecocardiográficos con hallazgo de imágenes compatibles con fibroelastoma de la válvula mitral. Es intervenida quirúrgicamente con resección de la totalidad de la tumoración y el estudio histopatológico confirma el diagnostico de fibroelastoma papilar. La evolución postoperatoria es satisfactoria con desaparición de la sintomatología preoperatoria y con ausencia imagenológica de patología del aparato valvular.

Este caso representa el 1ero reportado en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) y el 4to en la literatura nacional. Se destaca la ubicación poco común en la válvula mitral y la importancia del diagnostico ecocardiográfico y el manejo médico quirúrgico.

Referencias

1. Edwards FH, Hale D, Cohen A, Thompson L, Pezzella AT, Virmani R. Primary cardiac valve tumors. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1127-31. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Galvin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 2000; 20: 1073-103. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Alfaro-Gómez F, Careaga-Reyna G, Valero-Elizondo G, Argüero-Sánchez R. Tumores cardiacos. Experiencia de 16 años en el Hospital de Cardiología del Centro Medico Nacional Siglo XXI. *Cir Cir* 2003, 71:179-85. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Dujardin KS, Click RL, Oh JK. The role of intraoperative transesophageal echocardiographic in patients undergoing cardiac mass removal *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 1080-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Klarich KW, Enriquez-Sarano M, Gura GM, Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Papillary fibroelastoma: echocardiographic characteristics for diagnosis and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:784-90. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Kim HK, Kim YJ, Chang SA, Kim KB, Sohn DW, Park YB. Cardiac papillary fibroelastoma manifested as a left

- ventricular cystic mass. *Int J Cardiol* 2005; 101: 507-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Baldi J, Lerman J, Borraccraúl R, Rubio M, Elsne B. Fibroelastoma papilar de la válvula mitral. *Rev Arg de Card.* 2004, 72:381-383. [[Google Scholar](#)]
8. Kurup AN, Tazelaar HD, Edwards WD, Burke AP, Virmani R, Klarich KW, Orszulak TA. Iatrogenic cardiac papillary fibroelastoma: a study of 12 cases (1990 to 2000). *Hum Pathol* 2002; 33: 1165-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Hamana L, Blandenier C, Villarroel A, Scholz J. Tumores cardíacos primarios: análisis histopatológico de 121 especímenes quirúrgicos Vitae. *Acad Biomed Digital.* 2009; 1-13. [[Google Scholar](#)]
10. Araoz PA, Mulvagh SL, Tazelaar HD, Julsrud PR, Breen JF. CT and MR imaging of benign primary cardiac neoplasms with echocardiographic correlation. *Radiographics*, 2000; 20:1303-19. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Marnette JM, Hassan H, Sarot J, Jacobs K. Papillary fibroelastoma of a mitral valve chorda. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:1249-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Fumero A, Villalba L, Kemeny JL, Camilleri L. Coexisting chordal papillary fibroelastoma and leaflet Lambl's tumour of the mitral valve. *Int Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2:382-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Huang Z, Sun L, Du M, Ruan Y, Wang H. Primary cardiac valve tumors: early and late results of surgical treatment in 10 patients. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1609-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J* 2003;146: 404-10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Cabrera Bueno F, López-Salguero R, Rodríguez-Bailón I y Sánchez-González C. Tumores cardíacos. Concepto. Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Complicaciones. Diagnóstico. Tratamiento. *Medicine* 2005; 9: 2879-84. [[Google Scholar](#)]

Como citar éste artículo:

Pereira N, Ortega-Vásquez N, Petrosino-Tepedino P, Harfouche S, Odreman R, Barreto E, Rojas-Esquerre AV, Tabares J. Manejo médico-quirúrgico del fibroelastoma papilar de la válvula mitral, diagnosticado durante la gestación. *Avan Biomed* 2012; 1: 87-91

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en un paciente con síndrome de Down (*Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a patient with Down syndrome*)

Francisco Cammarata-Scalisi^{1,3}✉, Harry Sánchez², Graciela Cammarata-Scalisi³, Nayra Cabral-Alfonso⁴, Osmoire Moreno⁴, Miguel Alonzo Bastardo-Ramos⁵, Gustavo Gil⁵.

¹ Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes, Mérida - Venezuela. ²Servicio de Neonatología, Hospital Dr. Luis Razetti, Barinas - Venezuela. ³Asociación Merideña Síndrome de Down. ⁴Postgrado de Puericultura y Pediatría, Hospital Dr. Luis Razetti, Barinas- Venezuela. ⁵Facultad de Medicina - Universidad de Los Andes, Mérida - Venezuela.

[CASO CLÍNICO]

Recibido: 14 de Julio de 2012. Aceptado: 20 de Septiembre de 2012.

Resumen

El síndrome de Down, es una alteración genética que ocurre cuando un individuo exhibe todo o una parte específica adicional del cromosoma 21 y es la entidad más frecuentemente asociada a retardo mental. La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, es el defecto enzimático más común en humanos y presenta patrón de herencia ligado al cromosoma X recesivo. Se debe a la mutación del gen G6PD, el cual causa diversos fenotipos bioquímicos y clínicos. Reportamos un caso de lactante menor masculino, evaluado en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, con el diagnóstico de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con doble mutación A376G y G202A y síndrome de Down con estudio citogenético 47, XY, +21.

Palabras clave

Síndrome de Down; deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; G6PD; A376G; G202A.

Abstract

Down syndrome, is a genetic disorder that occurring when an individual exhibits all or part of an extra copy of chromosome 21 and the most common entity associated mental retardation. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, is the most common human enzyme defect and has a X-linked recessive inheritance. Due to mutations in the G6PD gene, which cause many biochemical and clinical phenotypes. We reported a case of child male, evaluated in the Unit of Medical Genetics of the University of The Andes, with diagnosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency with double mutation A376G and G202A and Down syndrome with cytogenetic study 47, XY, + 21.

Keywords

Down syndrome; Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency; G6PD; A376G; G202A.

Introducción

El síndrome de Down (SD, OMIM 190685), se presenta cuando un individuo exhibe todo o una parte específica adicional del cromosoma 21. Es la entidad genética más frecuentemente asociada a déficit intelectual y una de las pocas aneuploidías compatibles con la supervivencia postnatal. Presenta una

incidencia aproximada de uno por cada 700 recién nacidos y pueden presentarse en cualquier etnia, estado socioeconómico y localización geográfica (1).

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (DG6PD, OMIM 305900), es el defecto enzimático más frecuente, afectando a más de 400 millones de personas en el mundo (2). Fue descrito en 1956, cuando algunos pacientes desarrollaron anemia

✉ **Autor de correspondencia:** Dr. Francisco Cammarata-Scalisi. Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Facultad de Medicina – Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, VENEZUELA. Teléfono: 582742403208. Correo electrónico: francocammarata19@gmail.com

hemolítica posterior a recibir primaquina (3). Dos años más tarde, Gross y col. y Szeinberg y col. determinaron que la deficiencia enzimática tenía una base hereditaria y sugirieron que estaba ligada al cromosoma X. El gen G6PD se encuentra localizado en la región terminal del brazo largo del cromosoma X (Xq28), menos de 2 centi-Morgan al gen del factor VIII (4). Está constituido por 13 exones y 12 intrones (2,3) que abarca cerca de 20 kb (2). Codifica un monómero de 515 aminoácidos, con peso molecular de 59.265 daltons. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es una enzima que cataliza la primera reacción en la vía de las pentosa fosfato (3) el cual produce la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido, un cofactor esencial en una variedad de procesos metabólicos. En el eritrocito, la actividad de esta enzima es especialmente importante para regenerar el glutatión (5).

De acuerdo, a la actividad de la enzima, las variantes se agruparon en cinco clases (clasificación de la OMS) (4):

- Clase 1: Deficiencia de la enzima con anemia crónica hemolítica no esferocítica.
- Clase 2: Deficiencia enzimática severa (menos de 10%, por ejemplo, forma mediterránea).
- Clase 3: Deficiencia enzimática moderada (10% - 60%, por ejemplo, la forma africana).
- Clase 4: Deficiencia enzimática leve o ausente (60% - 100%).
- Clase 5: Actividad enzimática por encima de lo normal.

La frecuencia masculina de DG6PD es muy variable en el mundo, en el continente europeo es de menor a 1 a 35%, en el africano de cero a 28%, en el asiático de menor a 1 a 19%, en la población negroidea de los Estados Unidos de América de 7 a 17%, en Colombia, Chile, México y Perú de cero a muy bajo; en las Islas del Caribe de cero a 13%, en Brasil de 1,7 a 10% y en Venezuela 2 a 12% (6). Reportamos un caso de lactante menor masculino, evaluado en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, con diagnóstico molecular para DG6PD con dos mutaciones presentes en el gen G6PD y citogenético para el SD.

Caso Clínico

Lactante menor masculino, de 36 días de nacido, natural de Maracaibo y procedente de Santa de Bárbara del Zulia, referido para su evaluación por presentar hallazgos clínicos sugestivos de SD y estudio de pesquisa neonatal que reporta DG6PD. Antecedentes familiares: el paciente es producto de unión no consanguínea. Padre 30 años y madre 29 años de edad, grupo sanguíneos de ambos: ORh+. No se presenta clínica similar al propósito en ambas familias. Antecedentes perinatales: la madre segunda gesta, embarazo simple controlado complicado con bronquitis al séptimo mes de gestación, oligohidramnios, hipomotilidad fetal y amenaza de parto pretérmino. Obtenido a las 37 semanas y cuatro días por cesárea segmentaria. La presentación fue cefálica, el peso al nacer de 3750 g y la talla de 50 cm. El recién nacido requirió maniobras de reanimación cardiopulmonar, presentó laringotraqueomalacia e ictericia neonatal que requirió de fototerapia, además de signos clínicos compatibles con el SD. Antecedentes personales: fue evaluado por el Servicio de Cardiología Pediátrica por presentar ductus arterioso persistente, con posterior cierre farmacológico, foramen oval permeable y engrosamiento valvular aórtico obstructivo. Además, por el Servicio de Endocrinología Infantil a los dos meses de edad, por hipotiroidismo subclínico, en la que se evidenció evolución favorable al tratamiento.

Examen físico: parámetros somatométricos en su ingreso a la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, peso: 4150 g (P+2SD), talla: 54 cm (P50-90), Perímetro cefálico 38 cm. El paciente es normocefalo, presenta sinofris, hendidura palpebrales ascendentes, hipoplasia mediofacial, el puente nasal es cóncavo y las narinas antevertidas. El paladar es ojival y con leve protusión lingual. Los pabellones auriculares son normales y el cuello es corto. El tórax es simétrico, a la auscultación cardiopulmonar se evidenció soplo sistólico grado II/VI y murmullo vesicular audible con roncus generalizados. En abdomen se aprecia hernia umbilical y genitales externos de configuración normal. En las extremidades, pliegue transversal único en mano izquierda, braquidactilia y pliegue plantar bilateral. La piel es marmórea y a nivel neurológico cursa con hipotonía generalizada.

Estudios realizados: los estudios de laboratorio realizados al cuarto día de nacido, reportó hematología completa dentro de los límites normales para la edad; en química sanguínea se evidenció una discreta hiperbilirrubinemia a expensas de la

bilirrubina indirecta y el resto sin alteración. A nivel de electrolitos se presentó hiperpotasemia e hipercloremia. El estudio citogenético realizado a los tres meses de edad reportó SD por trisomía libre, 47, XY, + 21, en 35 metafases estudiadas.

Pesquisa neonatal realizada en PerkinElmer Genetics, en Bridgeville, Pensilvania, Estados Unidos de América, descartó alteración en el perfil de acilcarnitina, aminoácidos, 17 alfa hidroxiprogesterona, deficiencia de biotinidasas, hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, hemoglobinopatías (depranocitosis, hemoglobina C, alfa y beta talasemias), galactosemia (uridiltransferasa y galactosa total) y fibrosis quística mediante tripsinógeno inmunoreactivo. Se realizó análisis de ADN por PCR y pruebas de hibridación para cinco mutaciones conocidas como causante de DG6PD: A376G y G202A, C563T, G1376T, G1388A, reportando doble mutación: A376G y G202A, correspondiendo al cambio de la base nitrogenada adenina por guanina en posición 376 a nivel del exón V del gen y de guanina por adenina en posición 202 en el exón IV, respectivamente.

El paciente presenta retardo global del desarrollo psicomotor, sin embargo se ha observado mejoría satisfactoria. Se mantiene en control por los Servicios de Cardiología Pediátrica, Neumonología Pediátrica, Endocrinología Infantil, Centro Desarrollo Infantil y en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes.

Discusión

El SD se expresa como un conjunto de alteraciones causadas por una copia extra del cromosoma 21. Aunque la causa genética subyacente es la misma en la mayoría de personas, los hallazgos clínicos son muy variados (7). Se caracteriza por presentar diferentes hallazgos dismórficos, retardo del desarrollo psicomotor y un elevado riesgo de alteraciones orgánicas congénitas como cardiopatías, defectos gastrointestinales, enfermedad celiaca e hipotiroidismo (8). Pueden presentar una alta frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior, el cual es parcialmente atribuido a defectos del sistema inmune y entre las evidencias genéticas se encuentra la sobreexpresión de los genes RCAN1 (regulador de la calcineurina 1) y SOD1 (superóxido dismutasa). La inmunodeficiencia también puede ser secundaria a factores nutricionales o metabólicos,

como la deficiencia de zinc y no inmunológicos debido a alteraciones anatómicas, como la presencia de conducto auditivo pequeño, la traqueomalacia y el reflujo gastroesofágico (9).

La DG6PD es la enzimopatía más común que afecta a 10% de la población mundial (10). A pesar que la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se expresa en todos los tejidos, las manifestaciones clínicas de su deficiencia se observan casi exclusivamente en los eritrocitos, presentando ictericia neonatal y anemia hemolítica aguda, relacionada al uso de ciertos medicamentos, infecciones e ingesta de habas (*Vicia faba*) (2). La DG6PD estuvo asociado inicialmente con mortalidad de alrededor de 8% en niños, pero actualmente es extremadamente infrecuente. La consecuencia más seria es sin duda la ictericia neonatal que puede dar lugar al kernicterus. Es comprensible pensar que la ictericia sea debida a la hemólisis, pero los valores de hemoglobina y el recuento de reticulocitos son generalmente normales, demostrándose sólo un leve e inconsistente acortamiento de la vida media de los eritrocitos, que pudiera contribuir en parte. Sin embargo, la principal causa de esta, es la incapacidad del hígado en conjugar la bilirrubina (11). El paciente estudiado en este informe, presentó ictericia neonatal, no cursó con anemia, pero si elevación de la bilirrubina indirecta.

Existen más de 400 variantes de DG6PD en todo el mundo. En la África subsahariana, tres presentan frecuencias alélicas superiores a 0,1%: G6PD*B, G6PD*A y G6PD*A-. La G6PD*B es el tipo silvestre y más común en África y el mundo entero; G6PD*A se debe a la sustitución de un nucleótido A → G en posición 376, variante normal con alrededor de 90% de actividad enzimática y presente en el paciente expuesto en este caso y G6PD*A- cuya causa más común es la sustitución de G → A en posición 202 y presenta deficiencia alrededor de 8-20% de la actividad (12) e igualmente presente en el paciente reportado en este informe. Los afectados son usualmente asintomáticos y es clínicamente relevante cuando la actividad enzimática es de 20% o menos para mantener al eritrocito (10).

Las células con trisomía 21 son más sensibles al estrés oxidativo por el desequilibrio en el metabolismo del peróxido de hidrógeno, el cual es debido al incremento de la actividad catalítica de la superóxido dismutasa. Ordonez y col. (13) evaluaron los niveles de actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa entre otras enzimas antioxidantes en

adolescentes con SD, reportando aumento de la actividad catalítica de 14.9%, al ser comparados con controles pareados por edad. El interés de estudiar estas enzimas se hace referencia incluso desde el primer caso que asocia a la DG6PD y el SD (14). En el paciente reportado en este informe, no se determinó la actividad enzimática y el diagnóstico de la DG6PD fue realizado por el análisis de ADN por PCR y pruebas de hibridación. Lin y col. (15) compararon en pacientes sin SD, la actividad enzimática de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con los estudios moleculares y encontraron una importante disminución de la actividad enzimática en los pacientes identificados como hemocigóticos u homocigóticos de la variante G6PD*A-.

La primera asociación de la DG6PD y el SD se reportó en 1968, en Canadá, destacando la presencia de la alteración enzimática en un caucásico de origen no mediterráneo. Este paciente presentó ictericia neonatal a expensas de bilirrubina indirecta y hemoglobina dentro de los límites normales. Además, cursó con cardiopatía congénita con cortocircuito de izquierda a derecha, descompensación progresiva y fallo cardíaco congestivo, falleciendo a los cuatro meses y medio de edad (14). Dos años más tarde se publicó un estudio que tuvo como objeto establecer la incidencia de DG6PD en 38 pacientes con SD, en la isla de Cerdeña, Italia, área que cuenta una incidencia de la DG6PD de 25%. De estos pacientes, ocho presentaron DG6PD, tres masculinos y cinco femeninos (heterocigóticos), presentando una incidencia similar que la población de la isla. La actividad de la enzima en este estudio se determinó con los métodos de Kornberg y Horecker. Estos autores concluyen, que los factores responsables de la DG6PD no son los mismos que incrementan la enzima en las personas con SD, por lo que no existe asociación entre SD y DG6PD (16).

La pesquisa neonatal de la DG6PD se ha llevado a cabo en diversos países desde hace más de 25 años, pero no constituye un estudio realizado de forma sistematizada en Venezuela. Presentamos un

caso de lactante menor masculino, con diagnóstico de DG6PD, con doble mutación: A376G y G202A, variante G6PD*A y G6PD*A- respectivamente y comúnmente presentes en el continente africano. De estos hallazgos se debe tener especial atención a la variante G6PD*A-, ya que es la que está asociada a mayor deficiencia de la actividad de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y puede generar complicaciones en el paciente, que a su vez cursa con predisposición a infecciones recurrentes, debido a los defectos del sistema inmune o secundario a la presencia de laringotraqueomalacia y cardiopatía congénita. El paciente resultó negativo para la mutación común en Mediterráneo C563T y dos comunes en China G1376T y G1388A (15). Este informe resalta la asociación de dos entidades, una génica con patrón de herencia ligado al X recesivo (con dos mutaciones presentes) y otra cromosómica con alteración numérica de un cromosoma del grupo G.

El consejo genético varía de acuerdo a cada entidad genética, en el caso de la DG6PD se deben realizar análisis de ADN para descartar estas mutaciones tanto a la madre como a hermana del paciente. En el caso SD, se debe realizar seguimiento de futuros embarazos, aunque el riesgo no sea alto. Finalmente, recomendamos la realización de pesquisa de DG6PD de forma rutinaria y de esta forma conocer la incidencia actual en nuestra área y así poder brindarle un apoyo médico oportuno a los pacientes que presenten esta entidad y aún más si están asociadas a otras como el SD, que necesitan atención médica multidisciplinaria.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido subvencionado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes de la Universidad de Los Andes a través del Proyecto M-999-10-07-B.

Referencias

1. Cammarata-Scalisi F, Paoli-Valeri M, Cammarata-Scalisi G, Diaz JJ, Nasre R, Cammarata-Scalisi ME. Frecuencia del ano imperforado y factores de riesgo asociados en pacientes con síndrome de Down. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012;42:40-5. [[PubMed](#)]
2. Al-Musawi BM, Al-Allawi N, Abdul-Maieed BA, Eissa AA, Jubrael JM, Hamamy H. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient variants in Baghdad city - Iraq. *BMC Blood Disord* 2012;12:4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Phompradit P, Kuesap J, Chaijaroenkul W, Rueangweerayut R, Hongkaew Y, Yamnuan R, Na-Bangchang K. Prevalence and distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Thai and Burmese populations in malaria endemic areas of

- Thailand. *Malar J* 2011;10:368. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Bonilla JF, Sánchez MC, Chuaira L. Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Respuesta de los hematíes y otras células humanas a la disminución en su actividad. *Colomb Med* 2007;38:68-75. [[Google Scholar](#)]
 5. Shah SS, Diakite SA, Traore K, Diakite M, Kwiatkowski DP, Rockett KA, Wellem TE, Fairhurst RM. A novel cytofluorometric assay for the detection and quantification of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Sci Rep* 2012;2:299 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 6. Carmona-Fonseca J, Álvarez G, Ríos A, Vásquez MF. Deficiencia de glucosa 6-fostato deshidrogenasa en hombres sanos y en pacientes maláricos; Turbo (Antioquia, Colombia). *Rev Bras Epidemiol* 2008;11:252-65. [[Google Scholar](#)]
 7. Lana-Elola E, Watson-Scales SD, Fisher EM, Tybulewicz VL. Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Dis Model Mech* 2011; 4: 586-95. [[PubMed](#)]
 8. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169:1445-52 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 9. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011;164:9-16 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 10. Al-Nood HA, Bazara FA, Al-Absi R, Habori MA. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among male blood donors in Sana'a city, Yemen. *Oman Med J* 2012;27:46-9 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 11. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood* 2008;111:16-24 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 12. Carter N, Pamba A, Duparc S, Waitumbi JN. Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in malaria patients from six African countries enrolled in two randomized anti-malarial clinical trials. *Malar J* 2011;10:241. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 13. Ordonez FJ, Rosety-Plaza M, Rosety-Rodríguez M. Glucosa-6-phosphate dehydrogenase is also increased in erythrocytes from adolescents with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract* 2006;11:84-7 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 14. Stern L, Cameron D, Dallaire L. Neonatal jaundice associated with erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a non-mediterranean caucasian infant with trisomic Down's syndrome. *Can Med Assoc J* 1968;98:1196-7 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 15. Lin Z, Fontaine JM, Fee DE, Naylor EW. Alternative DNA-based newborn screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2005; 86: 212-9 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 16. Cao A, Falorni A, De Virgiliis S. G.-6-P.D. deficiency and Down's syndrome. *Lancet* 1970;1:621 [[PubMed](#)]

Como citar éste artículo: Cammarata-Scalisi F, Sánchez H, Cammarata-Scalisi G, Cabral N, Moreno O, Bastardo-Ramos MA, Gil G. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en un paciente con síndrome de Down. *Avan Biomed* 2012; 1: 92-6

Instrucciones a los autores

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

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

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

Tipos de publicación y distribución:

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

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

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

Referencias:

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

Revistas:

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

Libros:

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

Sitio web:

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

Declaración de los autores y transferencia de derechos

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

Sistema de arbitraje

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

Instructions for authors

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

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

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

Types of publication and distribution:

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

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

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

References:

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

Journals:

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

Books:

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

Web site:

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

Author's declaration and Copyright transfer

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

Arbitrage system

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



Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 1(2), Jul-Dic 2012
Copyright: © ULA 2012
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Depósito Legal: PPI201102ME3935

ISSN: 2244-7881

Repositorio Institucional de la Universidad de Los Andes

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



Tabla de contenido

53-54 EDITORIAL

Situación actual de la investigación en Venezuela: ¿Hacia dónde vamos?

Siham Salmen, Lisbeth Berrueta

ARTÍCULOS ORIGINALES

55-59 **Cierre temprano de colostomía temporal**

Early closure of temporary diversion colostomy

Estrella Uzcátegui-Paz, Yorvin Niño, José Plata, Andrea Fargier-Paoli, Carlos González-Torres

60-67 **Características fenotípicas de células T linfocitarias de tipo regulador (Treg) presentes en el hígado de pacientes con infección crónica por VHB**

Phenotypic characterization of regulatory T lymphocytes (Treg) in livers from chronically HBV infected patients

Danely Velázquez, Melisse Milano, Pierina Petrosino, Asmiria Sotolongo, Luisa Barboza, Siham Salmen, Lisbeth Berrueta

68-72 **Factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con preeclampsia a término y pretérmino**

Tumor necrosis factor alpha in term and pre-term preeclamptic patients

Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Jhoan Aragón-Charry

Revisiones y estado actual del problema

73-81 **Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica**

Assessment of the validity and reliability of a diagnostic test

José H Donis

CASOS CLÍNICOS

82-86- **Embarazo ectópico ístmico-cervical complicado con placenta increta: reporte de un caso**

Isthmian-cervical ectopic pregnancy and placenta increta: a case report

Jamilton Figueroa-Solano, Franko Herrera-Castillo, Dajhana Serrano-González, Rafael Marcano-Vivas, María Sánchez-Hurtado, Julio Lacruz-Uzcategui

87-91 **Manejo médico-quirúrgico del fibroelastoma papilar de la válvula mitral, diagnosticado durante la gestación**

Medical management surgical papillary fibroelastoma mitral valve diagnosed during pregnancy

Nestor Pereira, Naisbet Ortega-Vásquez, Pierina Petrosino-Tepedino, Samir Harfouche, Rodolfo Odreman, Elymar Barreto, Ana Valentina Rojas-Esquerre, Julio Tabares

92-96 **Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en un paciente con síndrome de Down**

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a patient with Down syndrome



Avances en Biomedicina
Publicación Oficial del Instituto de Inmunología Clínica
Mérida-Venezuela
Volumen 1(2), Jul-Dic 2012
Copyright: © ULA 2012
Depósito Legal: PPI201102ME3935
ISSN: 2244-7881

Francisco Cammarata-Scalisi, Harry Sánchez, Graciela Cammarata-Scalisi, Nayra Cabral-Alfonso,
Osmoire Moreno, Miguel Alonzo Bastardo-Ramos, Gustavo Gil.

97 **INSTRUCCIONES A LOS AUTORES**

98 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**