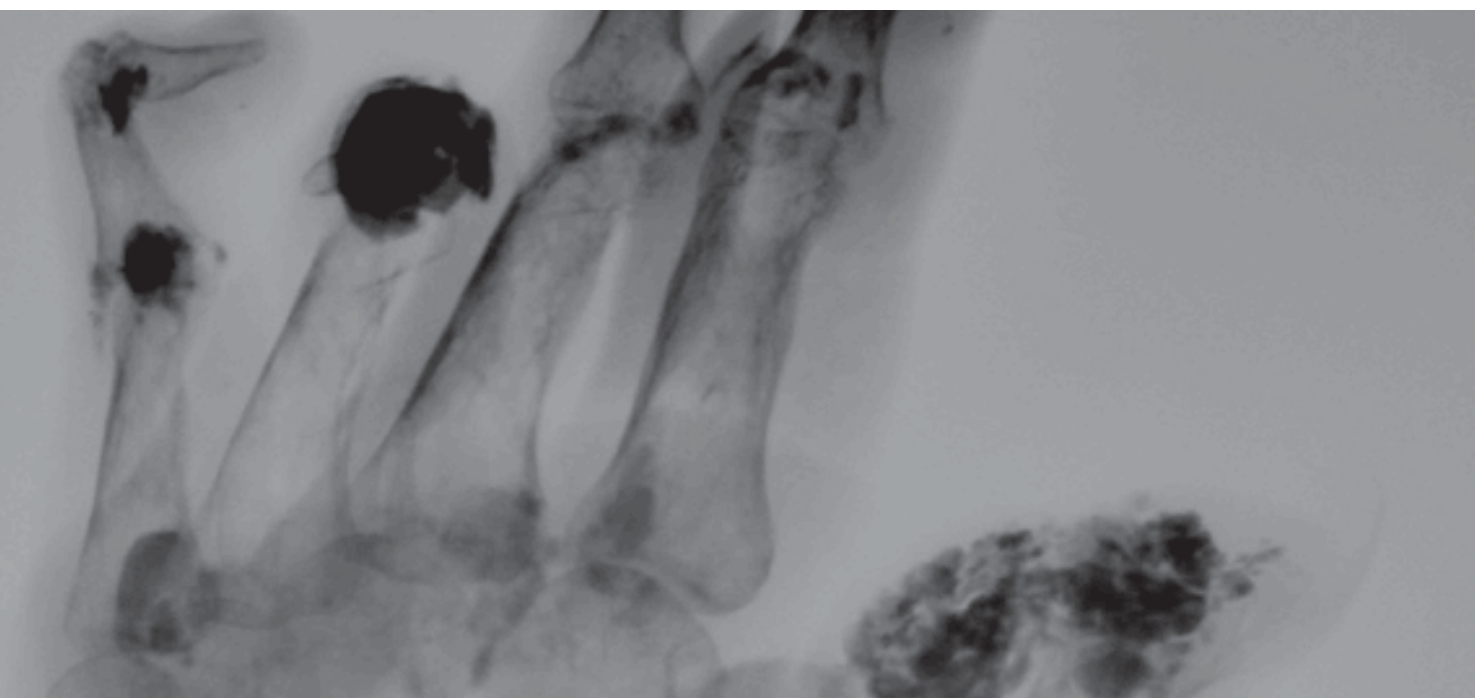


# FRONTERAS

## EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires



### En este número

#### Enfoque del paciente con hiperckemia persistente

Pablo Young, Juan J. Quintana, Ana Pardal, Julio E. Bruetman, Bárbara C. Finn, Ricardo C. Reisin

#### Historia del trasplante renal en Argentina

Vanesa Pomeranz, José Andrews, Mariano Forrester, Alejandra Karl, Fernando Lombi, Tatiana Rengel, Hernán Trimarchi

#### Hemorragia digestiva alta no variceal

Diego Berardi, Matías Paulero, Verónica Grosso, Ana Meraldi, Elías Olarte, Cecilia Romeo, Pablo Ruiz, Pablo Young

#### Güeso como fierro o el güeso como Poema gauchoscientífico de uno que Siente más que sabe

Arturo R. Rolla

#### Abordaje del paciente con hipoglucemia. Un caso y revisión de la literatura

Vanesa Pomeranz, José Andrews, Mariano Forrester, Alejandra Karl, Lucrecia Mutti, Juliana Gómez, Mónica Loto, Marina Curriá

#### Vasculitis sistémicas, enfermedades del tejido conectivo e hipertensión pulmonar

Juan Carlos Barreira, Damián Duartes Noé

#### La investigación como instrumento de formación de profesores de la Escuela de Enfermería del Hospital Británico. Una experiencia académica con impacto en la comunidad docente

Teresa Gómez, Fernando Napoli, Patricia Tilli

# FRONTERAS

## EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

### ARTÍCULO ESPECIAL

Enfoque del paciente con hiperckemia persistente **71**

*Pablo Young, Juan J. Quintana, Ana Pardal, Julio E. Bruetman, Bárbara C. Finn, Ricardo C. Reisin*

### HISTORIA DE LA MEDICINA

Historia del trasplante renal en Argentina **83**

*Vanesa Pomeranz, José Andrews, Mariano Forrester, Alejandra Karl, Fernando Lombi, Tatiana Rengel, Hernán Trimarchi*

### CAMINOS CRÍTICOS

Hemorragia digestiva alta no variceal **87**

*Diego Berardi, Matías Paulero, Verónica Grosso, Ana Meraldi, Elías Olarte, Cecilia Romeo, Pablo Ruiz, Pablo Young*

### CARTA AL EDITOR

Güeso como fierro o el güeso como Poema gaucho-Sientífico de uno que Siente más que sabe **90**

*Arturo R. Rolla*

### CASO CLÍNICO

Abordaje del paciente con hipoglucemia. Un caso y revisión de la literatura **93**

*Lucrecia Mutti, Juliana Gómez, Mónica Loto, Marina Curriá*

### ARTÍCULO ORIGINAL

Vasculitis sistémicas, enfermedades del tejido conectivo e hipertensión pulmonar **99**

*Juan Carlos Barreira, Damián Duarte Noé*

### ARTÍCULO ORIGINAL

La investigación como instrumento de formación de profesores de la Escuela de Enfermería del Hospital Británico. Una experiencia académica con impacto en la comunidad docente **103**

*Teresa Gómez, Fernando Napoli, Patricia Tilli*

# FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

## Dirección Científica

Álvarez, José A.  
*Hemodinamia*  
Barreira, Juan Carlos  
*Reumatología*  
Ceresetto, José  
*Hematología*

## Directores Asociados

Bernaciak, Jorge  
*Clínica Médica*  
Bogetti, Diego  
*Cirugía General*  
Colombato, Luis  
*Gastroenterología*  
Duarte Noé, Damián  
*Reumatología*  
Fernández, Nora  
*Hepatología*  
Fleire, Gonzalo  
*Clínica Médica*  
Forrester, Mariano  
*Nefrología*  
Greco, Fernanda  
*Pediatría*  
Laborde, Hugo  
*Reumatología*  
Pellegrini, Debora  
*Clínica Médica*  
Pirchi, Daniel  
*Cirugía General*  
Quadrelli, Silvia  
*Neumonología*  
Ruf, Andrés  
*Hepatología*

Verdaguer, María  
*Psiquiatría*  
Young, Pablo  
*Clinica Médica*

## Staff Editorial

Amido, Gustavo  
*Psiquiatría*  
Bernabó, Oscar  
*Patología Mamaria*  
Bruetman, Julio  
*Clínica Médica*  
Bullorsky, Eduardo  
*Hematología*  
Cembonain, Loenardo  
*Emergentología*  
Chertcoff, Julio  
*Neumonología*  
Chimondeguy, Domingo  
*Cirugía Torácica*  
Del Sel, Hernán  
*Ortopedia y Traumatología*  
Ebner, Roberto  
*Oftalmología*  
Errea, Francisco  
*Cirugía Plástica*  
Efron, Ernesto  
*Infectología*  
Fernández Pardal, Manuel  
*Neurología*  
Macadam, Jaime  
*Medicina Física y Rehabilitación*  
Machain, Héctor  
*Cirugía Cardiovascular*  
Malbrán, Alejandro  
*Alergia e Inmunología*

Manuale, Osvaldo  
*Cardiología*  
Maya, Gustavo  
*Ginecología*  
Martino, Diana  
*Medicina Nuclear*  
Misiunas, Alejandro  
*Endocrinología*  
Nolazco, Alejandro  
*Urología*  
Perasso, Osvaldo  
*Anestesiología*  
Porto, Eduardo  
*Cirugía General*  
Ruggieri, Víctor  
*Neurología Infantil*  
Saez, Diego  
*Ecografías*  
Salomón, Mario  
*Coloproctología*  
Santa Cruz, Juan José  
*Medicina del Trabajo*  
Saponaro, Alberto  
*Dermatología*  
Seara, Gustavo  
*Otorrinolaringología*  
Fermie, Lucila  
*Pediatría*  
Silva, Carlos  
*Oncología*  
Torino, Rafael  
*Neurocirugía*  
Trimachi, Hernán  
*Nefrología*  
Turyk, Susana  
*Genética*

Velázquez, Humberto  
*Obstetricia*  
Venditti, Julio  
*Histopatología*  
Villamil, Federico  
*Transplante Hepático*

## Consejo de Asesores

Bozzo, José  
*Psiquiatría*  
Emery, Juan  
*Clínica Médica*  
Humphreys, Juan  
*Cardiología*  
Mc Lean, Leonardo  
*Patología Mamaria*  
Mihura, Martín  
*Cirugía*  
Marini, Mario  
*Dermatología*  
Sibbald, Andrés  
*Pediatría*  
Speranza, Juan Carlos  
*Urología*  
Spina, Juan Carlos  
*Diagnóstico por Imágenes*  
Ubal dini, Jorge  
*Terapia Intensiva*

## Consultora de Bioestadística

Koury, Marina

## Secretaria

Barilá, Andrea



Revista FRONTERAS

Publicación trimestral. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones y otros sistemas de información sin la autorización expresa por parte de los editores. La responsabilidad por los juicios, opiniones, puntos de vista o traducciones expresados en los artículos publicados corresponde exclusivamente a sus autores..

ISSN: 1851-3646

Propietario: Hospital Británico de Buenos Aires.

Se distribuye gratuitamente entre los profesionales de la medicina.

Es una publicación del Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74 | C1280AEB Ciudad Autónoma de Buenos Aires.



Producción editorial, comercial y gráfica

Piedras 1333 Piso 2° | C1240ABC Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina  
| Tel/fax (5411) 4362-1600 | E-mail: info@publat.com.ar | http://www.publat.com.ar

# Enfoque del paciente con hiperckemia persistente

Pablo Young<sup>1</sup>, Juan J. Quintana<sup>2</sup>, Ana Parda<sup>2</sup>, Julio E. Bruetman<sup>1</sup>, Bárbara C. Finn<sup>1</sup>, Ricardo C. Reisin<sup>2</sup>

## RESUMEN

La elevación persistente de creatina kinasa en suero es una condición multicausal. Puede ser la única manifestación de una enfermedad neuromuscular pero también presentarse en situaciones fisiológicas, enfermedades cardíacas, sistémicas (trastornos hidroelectrolíticos, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias, endocrinológicas, infecciones), tóxicas, fármacos o drogas, traumáticas, quirúrgicas e idiopáticas. Recientemente se ha observado también en pacientes con apneas obstructivas del sueño y síndrome de piernas inquietas. En ocasiones es la única expresión de susceptibilidad a hipertermia maligna. Que tan extensa debe ser la evaluación de pacientes con hiperckemia persistente es controversial y la indicación de la biopsia muscular en éstos casos es discutida. Esta revisión describe las causas más importantes de hiperckemia persistente, nombrando también las causas transitorias y evalúa el valor de la biopsia de músculo en pacientes con hiperckemia idiopática.

**Palabras clave:** hiperckemia, miopatías, neuropatías, hipertermia maligna, hiperckemia idiopática.

## ABSTRACT

Approach of patient with persistent hyperckemia

The persistent elevation of CK in serum is a multicausal condition. It could be the only clinical manifestation of a neuromuscular disease but could also be present in different situations such as physiologic conditions, systemic, endocrinological, toxic and traumatic disorders, or it could be idiopathic. Moreover, it may also be the only expression of susceptibility to malignant hyperthermia. How extensive should be the evaluation of patients with persistent hyperckemia is controversial and the diagnostic value of the muscle biopsy in these patients is unclear. This review describes the most important causes of persistent hyperckemia and evaluates the diagnostic yield of muscle biopsy in patients with idiopathic hyperckemia.

**Key words:** hyperckemia, myopathy, neuropathy, malignant hyperthermia, idiopathic hyperckemia.

En la práctica clínica el dosaje de creatina kinasa (CK) se emplea para detectar las patologías del músculo esquelético, así como monitorear la respuesta del tratamiento en pacientes con algunas miopatías conocidas. Algunas sociedades recomiendan el dosaje de CK previo al comienzo del tratamiento con hipolipemiantes en el subgrupo de pacientes con factores de riesgo para desarrollar miopatía.<sup>1-5</sup> Existen profesionales que la piden de rutina sin que esto esté recomendado. Algunos estudios epidemiológicos muestran que hasta el 20% de los individuos “normales” presentan altos niveles de CK.<sup>6,7</sup> Esto ha determinado un nuevo y frecuente escenario que es el del hallazgo de alteraciones de los niveles de CK en el paciente asintomático. En efecto, la interpretación de la CK alterada en individuo sano constituye un desafío en la práctica clínica cada vez más fre-

cuenta. En esta situación el médico se enfrenta a diversos interrogantes tales como asignar o no asignar trascendencia al hallazgo, repetir las pruebas, o avanzar en la investigación, y en este caso determinar cuáles exámenes debe solicitar. La alteración aislada de los niveles de CK puede ser la única manifestación de enfermedades con impacto clínico significativo, por ejemplo apneas del sueño, trastornos tiroideos o hipertermia maligna entre otros. Por lo tanto, este escenario constituye para el médico un complejo proceso de toma de decisiones con alto impacto, tanto en la evolución clínica del paciente como en los recursos en salud. El objetivo de solicitar la CK es incrementar o disminuir la certidumbre diagnóstica de una determinada enfermedad. Hay que conocer el desvío estándar de normalidad que habitualmente es de 2,5%.<sup>6</sup> También existe riesgo de que una prueba anómala genere una cascada de estudios innecesarios desencadenando así el llamado síndrome de Ulises,<sup>8</sup> que se trata de efectos nocivos de amplias investigaciones diagnósticas llevadas a cabo por un resultado falso-positivo durante una rutina de laboratorio; por ello se debe ser muy cuidadoso, y ante la duda repetir las pruebas y no seguir la búsqueda heroica de un resultado positivo.<sup>8-10</sup> Alcanzar el diagnóstico se basará entonces en la interpretación adecuada del contexto clínico en el que se produce la alteración de la CK. En efecto, el correcto análisis clínico permite definir con racionalidad el algoritmo de estudio en respuesta a la altera-

1. Servicio de Clínica Médica, 2. Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, CABA, Argentina

Correspondencia: Dr. Pablo Young, Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 CABA, Argentina  
Fax (54-11) 43043393 | e-mail: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Este trabajo es la continuación de otro salido en esta revista: Quintana JJ, Reisin RC, Parda A. Evaluación de Pacientes con Hiperckemia Persistente. Revista Fronteras en Medicina 2009; 4: 22-8.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

ción de la CK, es decir, ordenar las pruebas discriminantes específicas de cada enfermedad. No debemos olvidar que el laboratorio, y como parte de él la CK, en realidad es un complemento de la clínica y como tal la interpretación de sus alteraciones varía radicalmente en función de ella.<sup>11-13</sup> En efecto, en los pacientes asintomáticos, con hallazgos incidentales, sin evidencia clínica de miopatía, deben investigarse prioritariamente las patologías clínicamente relevantes, las más frecuentes y aquellas que cuentan con tratamiento efectivo. La mayoría de los expertos considera que los niveles de CK mayores a 1000 U/l, son indicativos de enfermedad muscular primaria.<sup>13-18</sup> La causa más frecuente es el uso de fármacos hipolipemiantes.<sup>3,4</sup> En algunos casos, luego de una exhaustiva investigación diagnóstica, puede no existir evidencia de enfermedad muscular y se habla de hiperckemia (HK) idiopática.

### Importancia central del contexto clínico

El conjunto de las enfermedades musculares que incluye la patología primariamente muscular y el compromiso muscular de las enfermedades sistémicas es ciertamente extenso.

El término mialgia se refiere al dolor muscular con o sin alteración de CK pero con fuerza normal, en tanto que, en la miositis, la inflamación muscular se asocia a debilidad con o sin mialgia asociada y con elevación de CK usualmente menor a 10 veces el valor superior normal (VN). La HK se define como una elevación mayor de 1,5 a 3 veces el VN.<sup>6</sup> En la rabdomiólisis (RDL) la elevación es mayor a 10 veces el VN.

Las alteraciones de la estructura y/o la función muscular se manifiestan con debilidad, mialgia, atrofia o hipertrofia muscular, fatigabilidad excesiva, intolerancia al ejercicio, contractura y alteraciones de la relajación muscular. La debilidad es un síntoma prominente en la mayoría de las enfermedades musculares. En ocasiones, el paciente refiere espontáneamente la debilidad muscular y es capaz de informar los grupos musculares afectados, el grado y dificultades funcionales que le provoca y el tiempo de evolución. Esta información es esencial para un diagnóstico preciso. Cuando la debilidad es un elemento prominente del cuadro clínico, establecer el patrón de músculos comprometidos limita el número de entidades a considerar y orienta en la elección de los exámenes complementarios.

### CK. Funciones e isoenzimas

La CK es una enzima que posee un rol fundamental en el transporte y almacenamiento de energía en la célula muscular. Su mayor concentración está en el músculo esquelético, cardíaco y en el cerebro.<sup>15</sup> Participa en la transferencia de fosfato desde su sitio de producción en

**TABLA 1.** Hiperckemia: diagnóstico diferencial.<sup>6,7,8,68</sup>

<b>Miopatías primarias</b>
Metabólicas Congénitas Distrofias Inflamatorias Canalopatías
<b>Trastornos neurogénicos</b>
Atrofia muscular espinal Atrofia muscular espino bulbar (enfermedad de Kennedy) Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth Esclerosis lateral amiotrófica Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) Síndrome de Guillain Barré Síndrome postpolio
<b>Fisiológicas</b>
Edad Ejercicio Raza Sexo
<b>Hiperckemia no relacionada a enfermedad neuromuscular conocida</b>
Apneas obstructivas del sueño Cardíaca Cirugía Endocrinológicas Enfermedades del tejido conectivo Fármacos o drogas Infecciosas Neuromielitis óptica (enfermedad de Devic) Macro-CK Miopatías paraneoplásicas Síndrome de neuroacantocitosis Síndrome de piernas inquietas Tóxicos Trastornos hidroelectrolíticos Trauma (electromiograma, inyecciones intramusculares)
<b>Hiperckemia idiopática (esporádica o familiar)</b>

la mitocondria hacia el citoplasma de la célula donde es utilizada para catalizar el intercambio reversible de uniones de fosfato de alta energía (ATP) entre la fosfocreatina y el ADP producidos durante la contracción muscular.

Existen 3 isoformas citoplasmáticas: CK-MM, CK-BB y CK-MB. Estas isoenzimas dan información específica en cuanto a daño tisular y su distribución. La CK MM se encuentra en la miofibra esquelética donde el consumo de ATP es alto siendo un marcador de enfermedad muscular. La CK-BB aumenta en la injuria cerebral y la CK-MB aumenta en el infarto agudo de miocardio. El músculo esquelético tiene la más alta concentración de CK y representa más del 99% de la CK total. El aumento del rango sérico de CK-MB en miopatías inflamatorias o en atletas después del ejercicio extremo pueden confundirse con infarto de miocardio siendo en este caso la troponina I el marcador más específico que no está presente en el músculo esquelético normal o dañado.<sup>16</sup>

Hay 2 isoenzimas mitocondriales que son proteínas octaméricas conocidas como macro CK por su gran tamaño molecular. Poseen valor pronóstico ya que la macro

**TABLA 2.** Causas de rabdomiólisis.<sup>20-23</sup>

Adquiridas
Aplastamiento
Convulsiones
Drogas y toxinas
Ejercicio
Endocrinológicas
Enfermedad muscular autoinmune e inflamatoria
Hidroelectrolíticas
Infecciones
Injuria eléctrica
Inmovilización prolongada
Isquemia muscular
Metabólicas
Síndrome neuroléptico maligno
Temperatura corporal extrema, golpe de calor
Tortura y abuso
Hereditarias (alteraciones metabólicas)
Cadena respiratoria mitocondrial
Ciclo de Krebs
Ciclo nucleótido purina
Glucolíticas
Oxidación de ácidos grasos
Susceptibilidad a hipertermia maligna
Vía fosfato pentosa
Otras

CK tipo I está presente en pacientes que desarrollan alguna enfermedad cardiovascular o autoinmune, mientras las macro CK tipo II se encuentra en pacientes con alguna proliferación maligna.<sup>17</sup>

Otras enzimas musculares son de menor utilidad que la determinación de la CK. La aldolasa es menos específica y sensible en enfermedad muscular y el costo es mucho mayor.<sup>14</sup> No es infrecuente encontrar que las transaminasas estén elevadas en pacientes con HK porque estas enzimas también están presentes en el músculo, pero su elevación no es un indicador específico de enfermedad muscular.

La láctico deshidrogenasa se encuentra en casi todos los tejidos; por tanto, los niveles elevados de esta se encuentran en múltiples enfermedades.<sup>14</sup>

### Elevación de la CK sérica en condiciones fisiológicas

Los niveles totales de CK dependen de la edad, género, raza, masa muscular, tamaño corporal, actividad física y condición climática.<sup>14-19</sup>

En el recién nacido los niveles de CK son más altos que en el adulto, superiores 10 veces el VN, probablemente debido al trauma perinatal, y se normalizan entre el segundo y el tercer mes.<sup>11</sup> En las mujeres, la concentración de CK disminuye durante el embarazo, aumenta tardíamente en la gestación, con valores altos de CK-MB,<sup>14</sup> y en la posmenopausia.<sup>15</sup> Los hombres tienen valores de CK séricos mayores que las mujeres tanto en reposo como después del ejercicio debido al efecto estabilizador de membrana de los estrógenos.<sup>14</sup> Los varones de raza negra tienen niveles más altos de CK que los caucásicos.<sup>15</sup> La CK en suero comienza a aumentar en horas después

de haber completado un ejercicio, alcanza su pico en 1 a 4 días y retorna a niveles normales en 3 a 8 días.<sup>11</sup> Los atletas tienen niveles más altos de CK sérica en el reposo que los sujetos sedentarios debido al entrenamiento diario y la mayor masa muscular. Sin embargo, la elevación de la CK posejercicio es mayor en sujetos no entrenados que en atletas.<sup>14,15</sup> Si el mismo es muy intenso puede haber ruptura de fibras musculares, con mialgias, edema y contractura muscular que será más evidente a las 24 a 48 horas. En casos extremos puede ocurrir una RDL o sea necrosis masiva del músculo asociada a debilidad muscular, HK y mioglobinuria.<sup>20-29</sup> La HK es más alta después de un ejercicio competitivo prolongado con actividad muscular excéntrica.<sup>20-29</sup>

### Elevación de la CK sérica en condiciones patológicas

La HK es el indicador enzimático más sensible de injuria muscular, pero también está presente en otras condiciones (Tabla 1).<sup>11-17, 30-35</sup>

#### Miopatías primarias

Dentro de estas se encuentran las inflamatorias, las distrofias musculares, las metabólicas, las congénitas y las canalopatías como la hipertermia maligna.<sup>17,18</sup>

Las miopatías inflamatorias como la dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miopatía necrotizante inmuno mediada y la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) pueden presentarse de manera aislada o asociadas las tres primeras a neoplasias o enfermedades del tejido conectivo.<sup>36-40</sup> El 85% tienen elevación de la CK, que en la DM y la PM, puede alcanzar hasta 100 veces el valor normal<sup>36,37</sup> y tiende a ser más baja en pacientes con MCI.<sup>39,40</sup>

Recientemente se ha descrito una nueva variante clínica, llamada miofascitis macrofágica.<sup>41</sup> Se manifiesta con mialgias difusas de intensidad variable, asociadas a fatiga crónica. Las mialgias afectan predominantemente los miembros inferiores y a menudo se agravan con el ejercicio. Se observa en el 50-60% de los casos artralgias de grandes articulaciones y fiebre en el 30% de los pacientes. Esta enfermedad está asociada a la inyección intramuscular de hidróxido de aluminio, que se utiliza como adyuvante en diversas vacunas (hepatitis A y B). El diagnóstico requiere biopsia del músculo deltoides que incluya la fascia, en el sitio de colocación de la vacuna, el cual muestra un infiltrado focal de macrófagos que es patognomónico.

Se verificó la persistencia de los depósitos de aluminio en el sitio de aplicación de vacunas hasta 10 años después, lo que podría explicar la persistencia de la enfermedad muscular en los pacientes. Los exámenes complementarios no siempre son contributivos: los niveles elevados de creatina quinasa se observan en el 50%; y en menos del 30% un patrón electromiográfico miopático. Este cuadro forma parte del síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes o ASIA por



sus siglas en inglés *autoimmune syndrome induced by adjuvants*.<sup>42</sup>

Las distrofias musculares conforman un extenso número de enfermedades, y se incluyen entre las formas con CK más elevadas a las distrofinopatías (distrofias de Duchenne y Becker) donde se observan valores de CK entre 5 a 10 veces el VN; disferlinopatías (distrofias de la cintura tipo 2B); caveolinopatía (distrofias de la cintura tipo 1C, HK aislada, *rippling* y miopatía distal); calpainopatía (distrofias de la cintura tipo 2A); fukutinopatías (distrofias de la cintura tipo 2I); sarcoglicanopatía (distrofias de la cintura tipo 2D); desminopatías; anoctaminopatía (distrofias de la cintura tipo 2L); miopatía miofibrilar; y la miopatía proximal con miotonía o distrofia miotónica tipo II.<sup>30,43</sup>

Valores habitualmente bajos de CK se observan en la distrofia muscular facioescapulohumeral, en algunas distrofias de cinturas, en algunas miopatías distales (Welander, Makesbery-Griggs-Udd, Nonaka, Laing), distrofia de Emery-Dreyfuss, la miopatía de Bethlem, distrofia oculofaríngea, distrofia miotónica o enfermedad de Steinert, y la distrofia miotónica tipo I.<sup>30,31</sup>

Valores de CK elevados o mayores a 10 veces el VN se pueden observar en el Duchenne, en la miopatía distal tipo Miyoshi y en las distrofias de cinturas debidas a déficit de caveolina o disferlina.<sup>43</sup>

Las miopatías metabólicas, por alteración del catabolismo de hidratos de carbono o glucogenosis por deficiencias enzimáticas (como el déficit de miofosforilasa o enfermedad de McArdle, déficit de maltasa ácida o enfermedad de Pompe, déficit de fosforilasa b-cinasa, déficit de fosfofructocinasa o enfermedad de Tarui, déficit de fosfogliceratomutasa, déficit de fosfogliceratocinasa, déficit de aldolasa A, y láctico deshidrogenasa), lípidos (deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa tipo I o II y déficit de carnitina) o una enfermedad mitocondrial (síndrome de Kearns Sayre; epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios símil accidentes cerebrovasculares o MELAS) se presentan habitualmente con intolerancia al ejercicio y pueden presentar HK en condiciones basales, como ocurre con pacientes con alteraciones del metabolismo glucídico o solamente después de la actividad física en las otras dos condiciones.<sup>6,13,18,32</sup>

Existen más de 15 glucogenosis y prácticamente todas ellas, excepto la tipo I (déficit de glucosa 6-fosfatasa) y la tipo VI (déficit de fosforilasa hepática), presentan compromiso muscular siendo las más características la tipo II o enfermedad de Pompe y la tipo V o enfermedad de McArdle. Esta última cursa con contracturas en relación con el ejercicio físico, asociado a elevación importante de la CK y mioglobulinuria. En algunos pacientes se manifiesta en forma de intolerancia al ejercicio sin contracturas.<sup>32</sup>

La enfermedad de Pompe (EP) es un trastorno autosómico recesivo debido a una deficiencia de la en-

zima lisosomal alfa-glucosidasa ácida (AGA).<sup>44,45</sup> La AGA cataliza la degradación del glucógeno lisosomal en glucosa, por lo que cuando la actividad de la enzima es deficiente se acumula glucógeno dentro de la organela. Al romperse, los lisosomas liberan glucógeno al citoplasma afectando así a los elementos contráctiles de la célula del músculo esquelético, liso y cardíaco.<sup>46,47</sup> La EP de inicio tardío corresponde a pacientes con síntomas que aparecen luego del año de vida.<sup>48</sup> Los pacientes conservan parte de la actividad enzimática (2-40% de la actividad normal en fibroblastos de la piel).<sup>47</sup> Su presentación clásica se caracteriza por una debilidad muscular lenta y progresiva con participación inicial de los músculos proximales de las extremidades inferiores y de los músculos paravertebrales. Existe una marcada participación temprana del diafragma y de los músculos respiratorios accesorios, lo que conduce a una falla ventilatoria que puede llevar a requerir ventilación asistida.<sup>49</sup> En algunos casos, la debilidad diafragmática se evidencia antes que cualquier otra debilidad muscular importante.<sup>50</sup> Pero una variante menos reconocida de esta enfermedad es la presencia de mialgias con HK.<sup>44</sup> En un grupo retrospectivo de biopsias musculares en 104 pacientes con HK, los estudios patológicos y enzimáticos confirmaron Pompe en 4 casos (3,8%).<sup>51</sup> El diagnóstico precoz de Pompe hoy tiene valor crucial por la existencia de tratamiento mediante reemplazo enzimático.<sup>52</sup>

Las miopatías congénitas suelen presentar niveles de CK séricos normales o levemente elevados. Se engloban un grupo de entidades anatomoclínicas, de genética heterogénea y cuyo rasgo común es la asociación de debilidad muscular e hipotonía desde la infancia temprana. El diagnóstico del tipo de miopatía no puede hacerse de acuerdo con las características clínicas y ha de acudirse a la biopsia para definir el cuadro, distinguiéndose entre otras las nemalínicas, centralcore, centronuclear, miotubular, fibras lobulares, agregados tubulares y multicore.<sup>53</sup>

Dentro de las canalopatías que pueden cursar con leve HK se encuentran las parálisis periódicas, la paramiotonía congénita de Eulenburg, la miotonía congénita en sus variantes dominante de Thomsen o recesiva de Becker, la condrodistrofia miotónica o enfermedad de Schwartz-Jampel, las miotonías agravadas por el potasio (miotonía fluctuante o paramiotonía, miotonía *permanens*, miotonía sensible a acetazolamida) y la enfermedad de Brody.<sup>30,31,54</sup> Pero la canalopatía que se asocia de manera más significativa a HK en la hipertermia maligna.

Esta última es una condición heredada autosómica dominante caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, taquicardia, RDL y acidosis después de la exposición a anestésicos volátiles como el halotano y relajantes musculares despolarizantes como la succinilco-

**TABLA 3.** Elevación de CK de causa farmacológica.<sup>84-89</sup>.

Nombre de la droga
Ácido retinoico
Ácido lisérgico
Alcohol
Anfetaminas
Antagonistas de receptores de angiotensina II
Antihistamínicos
Antirretrovirales
Amiodarona
Barbitúricos
Benzodiazepinas
Betabloqueantes (pindolol o carteolol)
Bloqueantes neuromusculares
Cafeína
Ciclosporina
Ciprofloxacina
Claritromicina
Cocaína
Colchicina
Corticosteroides
Danazol
D-penicilamina
Etanol
Éxtasis
Haloperidol
Heroína
Hidralazina
Hidroxicloiquina
Hidroxiurea
Hipolipemiantes
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Ketoconazol
Fenitoína
Fibrates
Finasteride
Gabapentin
Lamotrigina
Levodopa
Litio
Neurolépticos
Niacina
Metadona
Olanzapina
Penicilamina
Propofol
Quetiapina
Rifampicina
Salicilatos
Sulfonamidas
Tolueno
Vincristina
Zidovudina

lina. Se presenta en una de cada 50.000 anestias generales. Se han identificado mutaciones del gen receptor de ryanodina (RYR1) o en los de los canales de calcio y sodio.<sup>55-59</sup> La susceptibilidad a la hipertermia maligna puede estar asociada a miopatía multicore, central core, parálisis periódica hipokalémica o enfermedad de Westphal y distrofinopatías. El test de halotano cafeína en la biopsia muscular, puede identificar susceptibilidad a desarrollar esta patología con una sensibilidad y especificidad del 99 y 97% respectivamente. El 22% de los estudios pueden dar falsos positivos. El halotano, al igual que la cafeína, favorecen la liberación de calcio del

retículo sarcoplásmico, esto dificulta la recaptación e interfiere con la relajación muscular. Recientemente se ha descrito una técnica mini-invasiva que usa microdiálisis. Luego de una inyección de bajas dosis de halotano y cafeína en el músculo vasto lateral se incrementa la concentración local de lactato de individuos susceptibles. Comparada con la técnica tradicional presentó una sensibilidad de 100% y especificidad de 79%<sup>59</sup>. La CK está aumentada en el 70% de las personas afectadas. Si la CK es normal pero hay un familiar afectado cercano, este debe ser considerado susceptible. En pacientes susceptibles, la única anomalía entre crisis puede ser la presencia de HK.<sup>59</sup> Debido a que en la Argentina los estudios con halotano y cafeína son poco accesibles solemos recomendar a todo paciente con HK criptogénica que alerten a sus médicos que en caso de requerir anestesia general se utilicen las drogas sugeridas en pacientes con HM confirmada.

Dentro de las miopatías primarias también se encuentra la miopatía asociada a la sarcoidosis que se clasifica en tres subtipos: miopatía crónica, nódulos palpables y la miositis aguda. Esta última es la que se asocia a HK y es indistinguible de una polimiositis<sup>60</sup>.

### Trastornos neurogénicos

En la atrofia muscular espinobulbar o enfermedad de Kennedy, en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, en el síndrome postpolio y en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), los niveles de CK en suero pueden estar incrementados hasta 10 veces el valor normal (Tabla 1).<sup>34,35,61-64</sup> En ELA los niveles elevados de CK parecerían estar asociados a un mejor pronóstico de supervivencia.<sup>64</sup>

### Rabdomiólisis

Es la ruptura masiva del músculo esquelético con HK mayor a 10 veces el VN, asociado frecuentemente a mioglobinuria, pudiendo provocar en casos severos insuficiencia renal aguda.<sup>20-23</sup> Las causas reconocidas se describen en (Tabla 2). Los mecanismos fisiopatológicos comunes son el aumento descontrolado del calcio libre intracelular y la activación de proteasas dependientes de calcio, las cuales llevan a la destrucción y la digestión lisosomal de la fibra muscular. Muchos de estos casos son subclínicos y se detectan únicamente por la HK.<sup>21</sup>

### Hiperckemia por infección

Las infecciones pueden presentarse con HK, con compromiso muscular ya sea focal o generalizado y en el caso de las virales puede alcanzar niveles de hasta 1000 veces el VN.<sup>65,66</sup> De las miopatías infecciosas, las virales son las más comunes debidas a *influenza*, *adenovirus* o *echovirus* con posterior resolución espontánea.<sup>62</sup> Otros virus responsables son el citomegalovirus, el Epstein-Barr virus, Coxsackie (enfermedad de



Bornholm o pleurodinia epidémica) y el herpes simplex. El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la zidovudina pueden ser causa de miopatía y el diagnóstico diferencial es histológico, observándose un patrón de fibras rojas rasgadas en la miositis por zidovudina, pero no en la inducida por VIH.<sup>17-21,67</sup> Las bacterianas incluyen la legionelosis, además de salmonelosis y especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Treponema* (sífilis), *Mycobacteria* (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*) y el *Mycoplasma pneumoniae*, entre otras. La triquinosis y la toxoplasmosis son los parásitos que con mayor frecuencia producen miositis y dentro de las micosis, la criptococcosis y mucormicosis son las más comunes.<sup>18</sup>

### Enfermedades sistémicas y endocrinológicas

Enfermedades del tejido conectivo,<sup>6,13,14,17,18,36,37,51,68</sup> vasculitis como la poliarteritis nodosa, hiponatremia,<sup>69</sup> hipokalemia,<sup>18,68</sup> insuficiencia renal aguda,<sup>18,68</sup> sarcoidosis, amiloidosis<sup>18,60</sup> y la acantocitosis,<sup>70,71</sup> pueden aumentar los niveles de CK en suero.<sup>72</sup> También puede ocurrir en la enfermedad celíaca pero solo se han reportado pacientes sintomáticos que se presentaron con miopatía y RDL.<sup>73,74</sup> En el paciente en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) se puede observar un aumento de la CK-BB y en aquellos que presentan una miopatía del paciente crítico se puede elevar la CK-MM.<sup>6,17,18</sup> La acromegalia, enfermedades paratiroides, el síndrome de Cushing, el hipertiroidismo y el hipotiroidismo pueden asociarse a HK.<sup>18,68,75,76</sup> En el hipotiroidismo los niveles de la enzima pueden variar de bajos en pacientes subclínicos hasta elevados en pacientes sintomáticos, cuando la miopatía hipotiroidea se acompaña de pseudohipertrofia en el adulto se llama síndrome de Hoffmann y en la infancia síndrome de Debre-Kocher-Semelaigue.<sup>77-80</sup> Se ha descrito un caso de HK asociada a encefalopatía de Hashimoto.<sup>81</sup> En el contexto de la diabetes mal controlada se ha observado el infarto muscular a nivel del muslo. Se presenta con dolor súbito, edema e incremento de CK.<sup>68</sup>

Existe HK de causa isquémica. Si la privación de oxígeno se mantiene por períodos prolongados puede resultar en necrosis de la célula muscular. Las isquemias pueden ser localizadas cuando existe compresión de un vaso sanguíneo (e.g., uso intraoperatorio de torniquete, compresas ajustadas, clampeo de vasos durante una cirugía, y pantalones antishock), trombosis, embolismo, síndrome compartimental, intoxicación por monóxido debido al efecto tóxico directo y a la inmovilidad por bajo nivel de conciencia, y la anemia de células falciformes o drepanocítica.<sup>82,83</sup> La isquémica generalizada prolongada por hipotensión o shock puede producir HK.

### Tóxico-medicamentosa

Diversos medicamentos pueden elevar los niveles de CK en suero (**Tabla 3**),<sup>1-4,84-87</sup> principalmente los hipocolesterolémicos y la ciclosporina (el aumento puede ser ma-

yor aún si son utilizados en combinación con los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa o HMGCR). Recientemente se publicaron las últimas guías para el tratamiento del colesterol elevado Guías de la AHA/ACC. Estas hacen énfasis en las dosis de estatinas (tratamientos de moderada o alta intensidad) y no en las metas de colesterol-LDL. Los tratamientos de alta intensidad son con dosis altas, por lo cual veremos con mayor frecuencia los síndromes musculares inducidos por estatinas.<sup>88</sup> La incidencia de mialgias, debilidad e HK y la miopatía severa por el uso de estatinas es de 2-7%, 1-2% y 0,08% respectivamente. Las estatinas combinadas con los fibratos tienen una incidencia de un 2% de HK y con la ciclosporina de un 32%<sup>1-4</sup>. Algunos autores sugieren medir niveles de CK en suero antes de iniciar un tratamiento para así facilitar la detección del compromiso muscular.<sup>89</sup> Pero otros solo sugieren el dosaje de CK si existen, síntomas o factores relacionados con el incremento de los niveles séricos de estatinas como: edad avanzada, deterioro de la función renal o hepática, obstrucción de las vías biliares, hipotiroidismo, diabetes, interacciones medicamentosas (azoles, macrólidos, verapamilo, diltiazem, amiodarona, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la proteasa, gemfibrozil, ciclosporina, y colchicina), déficit de vitamina D, y consumo de jugo de pomelo.<sup>1,4,8</sup> Para maximizar la eficacia y reducir la toxicidad desde la farmacogenómica se han estudiado los factores genéticos de susceptibilidad. Se han asociado a la miopatía inducida por estatinas hasta el momento solo un polimorfismo en el gen SLCO1B1 que codifica la proteína responsable de la captación hepática de las estatinas y un polimorfismo en el gen COQ2 que está implicado en la síntesis de coenzima Q10; a pesar de esto, por el momento no todos los centros pueden realizar dicha prueba<sup>90</sup>.

Una minoría de los pacientes, que no normalizan la CK luego de la suspensión de las estatinas, presentan una enfermedad subyacente como hipotiroidismo, poli-mialgia reumática, arteritis de la temporal, enfermedad de McArdle, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Pompe, enfermedad de Steinert, y síndrome MELAS entre otras.<sup>91</sup> Tanto en el caso de drogas como toxinas su discontinuación resulta en una rápida resolución de la miositis. En caso de suspensión de las estatinas, el promedio de resolución de los síntomas es de 2,3 meses.<sup>92</sup> Pero se ha descrito su continuidad hasta 14 meses luego de la suspensión de las estatinas, y la CK puede continuar elevada aún luego de la desaparición de los síntomas.<sup>93</sup> Actualmente se aconseja suspender hasta la resolución de los síntomas y normalización de los valores de laboratorio. Se deberían suspender las estatinas 5 días previos a realizar ejercicio extremo o cirugía mayor en aquellos pacientes que presentaron síntomas o HK. Inclusive en aquellos con HK y/o síntomas leves y con alto riesgo cardiovascular se pueden usar aquellas menos miotóxicas (pravastatina o fluvastatina), o en días alternos o una o dos veces por semana con aque-

llas más potentes y vida media más larga (rosuvastatina o atorvastatina).<sup>68,94,95</sup>

Recientemente se ha descrito una miopatía autoinmune necrotizante asociada a estatinas.<sup>96-98</sup> En estos pacientes se encuentran anticuerpos contra la HMGCRC y se observa debilidad muscular proximal progresiva que no mejora con la suspensión de la droga. La biopsia muscular muestra miopatía necrotizante con mínimo infiltrado inflamatorio. Los parámetros clínicos y de laboratorio mejoran significativamente luego del tratamiento inmunosupresor. La identificación de anticuerpos contra la HMGCRC en pacientes con miopatía expuestos a estatinas parece ser útil en el diagnóstico diferencial y en la estrategia de tratamiento y se sugiere la realización de biopsia muscular en aquellos pacientes que persisten con síntomas importantes y anticuerpos positivos luego de la suspensión de la droga.<sup>96</sup>

El síndrome neuroléptico maligno se caracteriza por la presencia de rigidez muscular, hipertermia, alteraciones de la conciencia y disfunción autonómica, luego de la utilización de neurolépticos.<sup>99,100</sup> La elevación de CK en esta entidad es considerada como criterio diagnóstico mayor; pero para otros autores es sólo un dato complementario absolutamente inespecífico, que puede llevar a una sobrevaloración del síndrome cuando el resto de los criterios no se cumplen. Independientemente de esta discusión es un hecho que la elevación de la CK, a expensas de su isoenzima muscular, se recoge en la mayoría de las descripciones del síndrome, oscilando su frecuencia entre 44 y 100%. La elevación de CK es multifactorial, ya que obedece entre otros a la aplicación intramuscular de la droga, a la contracción muscular intensa y mantenida que produce RDL, y a un incremento en la síntesis enzimática.

El síndrome serotoninérgico es una condición clínica asociada al uso de medicamentos que promueven la neurotransmisión serotoninérgica. El conjunto de sus manifestaciones, mentales, autonómicas y neuromusculares, resulta de una sobre-estimulación de receptores de serotonina, centrales y periféricos. Un subgrupo de estos pacientes desarrolla RDL.<sup>101</sup>

La debilidad muscular en el alcoholismo resulta habitualmente de la neuropatía. Se ha comunicado en pacientes con ingesta crónica de alcohol una miopatía aguda (con debilidad, dolor y edema). El alcohol produce esto a través de una combinación de mecanismos que incluyen la inmovilización, la miotoxicidad directa y alteraciones hidroelectrolíticas como la hipocalcemia e hipofosfatemia.<sup>102,103</sup>

Existen escasos reportes de RDL en el contexto de intoxicación por cicuta,<sup>18,68,104</sup> por mordedura de víbora,<sup>105,106</sup> por picadura de la araña *Latrodectus mactans*,<sup>107</sup> por picadura de abejas y/o abispos de forma masiva.<sup>108-111</sup>

La enfermedad de Haff descrita en 1924 en la costa del mar Báltico se debe a la ingestión de pescado.

Recientemente se han comunicado casos en EE.UU. y China.<sup>112</sup>

### Traumáticas-iatrogénicas

Las inyecciones intramusculares, el electromiograma (EMG), los síndromes compartimentales, fracturas supracondíleas de humero, fracturas de cabeza de fémur, cirugías mayores y la biopsia muscular son causas de HK.<sup>18,68,113,114</sup>

La actividad muscular excesiva produce HK. Esto incluye la actividad muscular extenuante (maratonistas), los estatus epiléptico y asmático, las distonías severas, la psicosis aguda y los ejercicios militares.<sup>24-27</sup> Se agrega actualmente el *spinning*.<sup>27,115</sup> Una minoría de los atletas, que no normalizan la CK luego de la suspensión del entrenamiento, padecen de una miopatía metabólica y/o genética subyacente entre otras.<sup>24,25</sup> Otros eventos traumáticos incluyen el trauma cerrado (ya sea por lesión física o por desaceleración brusca), la injuria por aplastamiento,<sup>68,114</sup> la lesión eléctrica de alto voltaje (rayo o electrocución)<sup>116</sup> y quemaduras extensas de tercer grado.

El exceso de calor también puede resultar en daño muscular como se observa en el golpe de calor.<sup>117</sup> Aunque rara, la exposición al frío con o sin hipotermia puede producir RDL.<sup>118</sup>

### Miopatías paraneoplásicas

Como se explicó previamente, existen miopatías inflamatorias (DM y PM) asociadas a neoplasias. La DM se asocia con mayor frecuencia con cáncer de ovario, mama, melanoma, colon y linfoma no-Hodgkin.<sup>119</sup> Menos frecuentemente se observa la miopatía paraneoplásica que presenta debilidad de extremidades, faríngea y de músculos respiratorios de rápida progresión. La CK está siempre muy elevada, y la biopsia muestra necrosis extensa con mínima o nula inflamación. Esta entidad se asocia a cáncer de células pequeñas de pulmón, tracto gastrointestinal, mama, riñón, y próstata.<sup>120</sup>

### Misceláneas

Otras entidades que recientemente se asociaron a HK son las apneas obstructivas del sueño, el síndrome de piernas inquietas (SPI) y la neuromielitis óptica (NMO) o enfermedad de Devic.<sup>121-125</sup>

Lentini y cols.<sup>121</sup> reportaron HK en el 30% de pacientes con apneas obstructivas del sueño, postulando que sería debido a la hiperactivación de los músculos dilatadores de las vías aéreas superiores, el aumento de la actividad de los músculos inspiratorios y la hipoxia inducida por la apnea. Los estudios demuestran que 1/3 de estos pacientes fueron tratados con CPAP revirtiendo parcialmente la HK.

Della Marca y cols.<sup>122</sup> informaron siete pacientes con HK y SPI sumado a movimientos periódicos de las piernas durante el sueño. Se presentaron con mialgias diurnas y nocturnas severas y persistentes. La totalidad

de los pacientes normalizaron la CK y sus síntomas con el tratamiento. En los pacientes con SPI existen contracciones musculares sostenidas que producen estrés muscular, hipertrofia e HK. El remodelado en la geometría capilar en las biopsias del tibial anterior en estos pacientes sugiere hipoxia crónica.

La NMO es una enfermedad desmielinizante que se manifiesta por mielitis trasversa y neuritis óptica bilateral<sup>123-125</sup>. En estos pacientes se detectan anticuerpos anti-acuoporina 4, que son específicos y se encuentran involucrados en la patogénesis. La acuoporina 4 es un canal de agua mayor expresado por los astrocitos y las fibras del músculo estriado esquelético. Suzuki y cols.<sup>123</sup> analizaron los datos serológicos de 733 casos con NMO y anticuerpos antiacuoporina 4 positivos. Encontraron tres mujeres que presentaron HK muy marcada. La HK fue transitoria, desapareciendo sin tratamiento y recurriendo en cada uno de los pacientes antes del comienzo de la neuritis óptica. Recientemente Okada y cols.<sup>125</sup> describieron un caso de NMO precedida de HK e infección por virus Coxsackie A10, reforzando la hipótesis de la infección como causal de la HK.

La mioglobulinuria paroxística idiopática o enfermedad de Meyer-Betz es una afección infrecuente caracterizada por crisis de dolores musculares intensos en las piernas, a veces desencadenados por un esfuerzo o una infección, acompañados de contracturas.<sup>126</sup>

### Hiperckemia idiopática (HI)

La HI es la elevación de CK por encima de dos veces el VN que persiste más de tres meses en pacientes sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad neuromuscular y con exámenes clínicos, neurológicos, neurofisiológicos y anatomopatológicos normales.<sup>6,18,51,68,72,75</sup> En algunos casos se incluyen pacientes con leves mialgias, y contracturas.

La verdadera incidencia de la HI es desconocida. En una cohorte de 12.828 pacientes, Lilleng y cols. encuentran una incidencia de HI de 0,71%.<sup>7</sup>

Recientemente se ha identificado un grupo de 34 pacientes con HI, con antecedentes familiares en el 46% de los casos, esta es una condición genéticamente heterogénea, benigna, probablemente sub-diagnosticada de transmisión autosómica dominante en el 60% de los casos con mayor penetrancia en varones.<sup>127</sup> Se sugiere el estudio de CK en familias de pacientes con HI.

### Evaluación de pacientes con hiperckemia persistente

La evaluación de pacientes con HK persistente en un individuo sano, asintomático o mínimamente sintomático, obliga a descartar: 1) cardiopatía y antecedentes personales y familiares de enfermedad neuromuscular; 2) considerar el sexo, la edad y raza del paciente; 3) historia de trauma reciente como convulsiones, inyeccio-

nes intramusculares o la realización de un electromiograma (EMG); 4) práctica de deportes o ejercicios extremos; 5) interrogar historia familiar de hipertermia maligna; 6) medicación habitual; y 7) disfunción tiroidea, apneas del sueño, síndrome de piernas inquietas, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad celiaca y miositis viral.

El electromiograma (EMG) y las velocidades de conducción motora y sensitiva constituyen un método de alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedades neuromusculares. Un EMG anormal identifica el 73% de los pacientes con anomalías en la biopsia y orientará que músculo biopsiar.<sup>128</sup>

La electromiografía con aguja concéntrica puede complementarse con la de fibra única (EMGFU) técnica electrofisiológica de gran valor para medir la densidad de fibras, permitiendo la detección principalmente de enfermedades de la transmisión neuromuscular. La EMG es un estudio útil para distinguir la HK asociada a una enfermedad muscular asintomática de la HI<sup>129</sup>. La resonancia magnética (RMN) puede mostrar signos de inflamación muscular o reemplazo muscular en las distrofias además de identificar un sitio activo para realizar la biopsia.<sup>130</sup>

A nivel del laboratorio, y con un cuadro compatible, se pueden solicitar los anticuerpos específicos de miositis (PM y DM), como el Jo-1 (y menos comúnmente los anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-KS y anti-EJ). El Jo-1 se observa en el 20% de los pacientes, y si es positivo, se está ante el síndrome antisintetasa que se caracteriza por fiebre, artritis inflamatoria, fenómeno de Raynaud, mano de mecánico y enfermedad pulmonar intersticial; este cuadro se asocia con reducción de la sobrevida en comparación con la PM no complicada. Los anticuerpos son negativos en la MCI. Otros anticuerpos específicos de miositis son los anti partículas de reconocimiento de señal (que identifican un subgrupo de pacientes con PM agresiva y refractaria al tratamiento con sobrevida a 5 años del 30% y se asocian con mayor posibilidad de infarto de miocardio, Anti-Mi-2 (que se observan en el 10-15% de los pacientes con DM).<sup>6,17,18,36,68</sup>

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en bajos títulos en el 80% de los casos con PM.

### Valor diagnóstico de la biopsia muscular en pacientes con hiperckemia idiopática persistente

La histología muscular sigue siendo un pilar fundamental en la caracterización de las miopatías pues muchas cursan con alteraciones estructurales. Las posibilidades diagnósticas del examen histológico, no obstante, están determinadas por la experiencia del patólogo en este campo, por la disponibilidad de recursos técnicos (histoquímica, inmunohistoquímica, inmunoblot, mi-

croscopía electrónica) y por la interacción con el clínico para una adecuada correlación clínico-histológica.<sup>131</sup> La biopsia muscular en pacientes con mialgia es más probable que sea diagnóstica si el paciente presenta alguno de los siguientes: edad menor a 25 años, dolor inducido por ejercicio o intolerancia al ejercicio, mioglobulinuria, debilidad muscular, hipertrofia y/o atrofia, HK, patrón miopático en el EMG o RMN con sitio de actividad.<sup>131</sup>

Los estudios reportados varían considerablemente. Un único estudio de una serie de 19 pacientes con elevación persistente de la CK, encontró miopatías inflamatorias en la biopsia de músculo en 12 pacientes (63%).<sup>132</sup>

Un análisis retrospectivo de 14 pacientes con HK persistente, examen neurológico normal sin antecedentes familiares de enfermedad neuromuscular, identificó la causa en 11 de ellos. En ocho se atribuyó a ejercicio físico extremo, uno tuvo hipotiroidismo subclínico y dos tuvieron deficiencia de mioadenilato deaminasa, pero ninguno de los 14 pacientes tuvieron una enfermedad neuromuscular subyacente de relevancia.<sup>133</sup>

Prelle y cols.<sup>75</sup> evaluaron retrospectivamente 114 pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos con HK persistente, con examen neurológico, de laboratorio, biopsia muscular, bioquímica y genética, llegando al diagnóstico definitivo o probable en sólo 21 pacientes (18,4%). Se llegó al diagnóstico definitivo en 12 pacientes (10,5%): 5 distrofinopatías, 1 desminopatía, 2 miopatías mitocondriales, 1 miopatía con agregado tubular, 1 miopatía central core, 1 deficiencia de adenilato deaminasa, 1 disferlinopatía. Se hizo el diagnóstico probable en 9 pacientes (7,9%): 4 deficiencias de carnitina palmitoil transferasa, 3 susceptibilidad a hipertermia maligna, 1 miotonía *fluctuans*, 1 distrofia leve de cintura de miembros. El seguimiento a 7 años en 55 de los 93 pacientes no diagnosticados, mostró que la mayoría se mantuvieron asintomáticos, 1 paciente desarrollo debilidad de cintura de los miembros, 1 portador de distrofinopatía y otro portador de atrofia muscular espinal tipo 1. Los niveles enzimáticos se normalizaron solamente en 12 pacientes.

Un estudio similar de Simmons y cols.<sup>134</sup> de 20 pacientes con aumento de la CK sin causa aparente, a los que se le realizó biopsia muscular demostró que solo se llegó al diagnóstico definitivo en 6 pacientes (30%). Un estudio retrospectivo de 31 pacientes con niveles de CK elevados persistentemente y examen neurológico normal a los que se realizó biopsia de músculo solo mostró anomalías inespecíficas en el 77%. Seguidos por 7 años se mantuvieron clínicamente estables.<sup>135</sup>

Dabby y cols.<sup>136</sup> biopsiaron 40 pacientes (30 hombres) como parte de la evaluación de HK. Solo tres pacien-

tes presentaron distrofinopatías y el resto hallazgos inespecíficos.

Otro grupo analizó 240 biopsias musculares de pacientes con mialgia y examen físico normal.<sup>137</sup> El 48% de estos tuvo CK elevada. A 6 pacientes de este grupo se les diagnosticó una miopatía metabólica.

Fernández y cols.<sup>51</sup> evaluaron las biopsias de 104 pacientes con CK aumentada en un 300% sin debilidad muscular. Llegaron al diagnóstico específico en 55% de los casos. Las causas más frecuentes fueron metabolopatías glucídicas, distrofias musculares y miopatías inflamatorias. Las chances aumentan en niños y en pacientes con CK mayor a 10 veces el VN.

La mayoría de los estudios reportados indican que la biopsia muscular en la HI muestra alteraciones específicas en un número variable de pacientes (28-77%). Pero con excepción de los pacientes con EP, estos diagnósticos no tienen tratamiento específico y la evolución a largo plazo es benigna. Sin embargo en las mujeres en edad fértil con HI se recomiendan la biopsia muscular y estudio de distrofinopatía por las implicancias en el consejo genético.<sup>6,17,18</sup>

## Conclusiones

En todo paciente con HK deben investigarse las causas más frecuentes y potencialmente tratables. Antes de estudiarla en forma extensiva e invasiva es aconsejable repetir los niveles séricos de CK, pidiéndole en este caso abstenerse de realizar actividad física durante los siete días previos. Si la HK está comprobada, es importante considerar el sexo, la edad y la raza del paciente, interrogar historia familiar, medicación habitual y enfermedades asociadas (hipotiroidismo, apneas de sueño, etc.). Los niveles elevados de CK en sangre no siempre indican enfermedad muscular. El EMG de cuatro miembros y áreas paraespinales puede identificar presencia de miopatía, enfermedades neurogénicas, enfermedad de motoneurona (ELA) o síndrome pospolio. La biopsia de músculo incluyendo inmunohistoquímica tiene indicación en los pacientes con niveles de CK superior a 3 veces el valor normal y electromiograma anormal, asociada a debilidad muscular; y en algunos casos de dolor e intolerancia al ejercicio para el estudio de miopatías metabólicas. En un gran número de pacientes la biopsia no es diagnóstica o concluyente. En aquellos casos que se sospecha enfermedad genética que no puede diagnosticarse por la biopsia, el test de ADN para mutaciones como disferlina, caveolina (Distrofinopatías) debe realizarse especialmente en mujeres jóvenes en edad fértil por las implicancias de la misma.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.



## Bibliografía

1. Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 687-700.
2. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681-90.
3. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009; 150: 858-68.
4. Tomaszewski M, Stepien KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies (Review). *Pharmacol Rep* 2011; 63: 859-66.
5. Glueck CJ, Rawal B, Khan NA, Yermaneni S, Goldenberg N, Wang P. Should high creatine kinase discourage the initiation or continuance of statins for the treatment of hypercholesterolemia? *Metabolism* 2009; 58: 233-8.
6. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2010; 17: 767-73.
7. Lilleng H, Abeler K, Johnsen SH, et al. Variation of serum creatine kinase (CK) levels and prevalence of persistent hyperCKemia in a Norwegian normal population. *The Tromsø Study. Neuromuscul Disord* 2011; 21: 494-500.
8. Young P. Prevención cuaternaria y los síndromes de Knock y Ullrich. *Medicina (B Aires)* 2014; 74: 82-3.
9. Putterman C, Ben-Chetrit E. Testing, testing, testing... *N Engl J Med* 1995; 333: 1208-11.
10. Woolf SH, Kamerow DB. Testing for uncommon conditions. The heroic search for positive test results. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2451-8.
12. Bunch TW. Polymyositis: a case history approach to the differential diagnosis and treatment (Review). *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1480-97.
13. Mastaglia FL, Laing NG. Investigation of muscle disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 256-74.
14. Bohlmeier TJ, Wu AH, Perryman MB. Evaluation of laboratory tests as a guide to diagnosis and therapy of myositis (Review). *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 845-56.
15. Katiç B, Al-Jaber M. Creatine Kinase Revisited. *J Clin Neuromus Dis* 2001; 2: 158-63.
16. Lippi G, Montagnana M, Aloe R, Cervellin G. Highly sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis (Review). *Adv Clin Chem* 2012; 58: 1-29.
17. Morandi L, Angelini C, Prella A, et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm (Review). *Neurol Sci* 2006; 27: 303-11.
18. Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia) (Review). *Muscle Nerve* 2013; 47: 805-15.
19. Gasper MC, Gilchrist JM. Creatine kinase: a review of its use in the diagnosis of muscle disease. *Med Health R I* 2005; 88: 398-404.
20. Parekh R, Care DA, Tainter CR. Rhabdomyolysis: advances in diagnosis and treatment (Review). *Emerg Med Pract* 2012; 14: 1-15.
21. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature (Review). *Neth J Med* 2009; 67: 272-83.
22. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2009; 361: 62-72.
23. Warren JD, Blumberg PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve* 2002; 25: 332-47.
24. Brancaccio P, Maffulli N, Buonoaurio R, Limongelli FM. Serum enzyme monitoring in sports medicine. *Clin Sports Med* 2008; 27: 1-18.
25. Brancaccio P, Maffulli N, Politano L, Lippi G, Limongelli FM. Persistent HyperCKemia in Athletes. *Muscles Ligaments Tendons J* 2011; 1: 31-5.
26. Hannah-Shmouni F, McLeod K, Sirrs S. Recurrent exercise-induced rhabdomyolysis. *CMAJ* 2012; 184: 426-30.
27. Montero J, Lovesio C, Godoy MV, Ruiz G. Rhabdomyolysis por spinning en nueve pacientes. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 153-6.
28. Landau ME, Kenney K, Deuster P, Campbell W. Exertional rhabdomyolysis: a clinical review with a focus on genetic influences. *J Clin Neuromus Dis* 2012; 13: 122-36.
29. Voermans NC, Jungbluth H, Brussee E, van Engelen BG, Laföret P. Exertional hyperckemia might be the first manifestation of a genetic disorder. *Muscle Nerve* 2013; 48: 461-2.
30. Saadia D, Nogués MA. Distrofias musculares. En: Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, Fernández Pardo MM, Biller J (eds). 1ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002, p 1233-48.
31. Nogués MA. Enfermedades de los canales iónicos. En: Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, Fernández Pardo MM, Biller J (eds). 1ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002, p 1257-66.
32. Soza MA, DiMauro S. Miopatías metabólicas. En: Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, Fernández Pardo MM, Biller J (eds). 1ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002, p 1267-85.
33. García Erro Ml. Miopatías congénitas. En: Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, Fernández Pardo MM, Biller J (eds). 1ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002, p 1293-305.
34. Pascuzzi RM. Enfermedades de la neurona motora. En: Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, Fernández Pardo MM, Biller J (eds). 1ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002, p 1043-67.
35. Echaniz-Laguna A, Rousso E, Anheim M, Fleury M, Cossée M, Tranchant C. [A clinical, neurophysiological and molecular study of 12 patients from 4 families with spinal and bulbar muscular atrophy]. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: 437-44.
36. Amato AA, Russell JA. Inflammatory myopathies. In: *Neuromuscular Disorders*. AA Amato and JA Russell (eds). McGraw-Hill Medical. New York City (USA); 2008, p 721-35.
37. Dalakas M, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-82.
38. de Carvalho JF, da Mota LM, Bonfa E. Fatal rhabdomyolysis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2011; 31: 1243-5.
39. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol* 1996; 40: 581-6.
40. Finsterer J, Stöllberger C, Kovacs GG. Asymptomatic hypercreatinemia as sole manifestation of inclusion body myositis. *Neurol Int* 2013; 5: 34-6.
41. Gherardi RK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus* 2012; 21: 184-9.
42. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez M del P, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 361-73.
43. Gazzero E, Sotgia F, Bruno C, Lisanti MP, Minetti C. Caveolinopathies: from the biology of caveolin-3 to human diseases. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 137-45.
44. Spada M, Porta F, Vercelli L, et al. Screening for later-onset Pompe's disease in patients with paucisymptomatic hyperCKemia. *Mol Genet Metab* 2013; 109: 171-3.
45. Hers HG. Alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963; 86: 11-6.
46. Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, et al. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for pompe disease. *Lab Invest* 2006; 86: 1208-20.
47. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. En: Beaudet A, Scriver C, Sly W. (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: Editorial McGraw Hill; 2001, p 3389-3420.
48. Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: Advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012; 160C: 1-7.
49. Di Rocco M, Buzzi D, Taro M. Glycogen storage disease type II: clinical overview. *Acta Myol* 2007; 26: 42-4.
50. Engel AG, Gomez MR, Seybold ME, Lambert EH. The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency. *Neurology* 1973; 23: 95-106.
51. Fernández C, Maues de Paula A, Figarella-Branger D, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology* 2006; 66: 1585-7.
52. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1396-406.
53. Voit T. Congenital muscular dystrophies: 1997 update. *Brain Dev* 1998; 20: 65-74.



54. Ruggieri VL, Arberas CL. Canalopatías hereditarias neuromusculares: miotonías no distróficas, paramiotonías y parálisis periódicas. *Rev Neurol* 2002; 34: 150-6.
55. Denborough M. Malignant hyperthermia (Review). *Lancet* 1998; 352: 1131-6.
56. Anetseder M, Hager M, Müller CR, Roewer N. Diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia by use of a metabolic test. *Lancet* 2002; 359: 1579-80.
57. Capacchione JF, Muldoon SM. The Relationship Between Exertional Heat Illness, Exertional Rhabdomyolysis, and Malignant Hyperthermia. *Anesth Analg* 2009; 109: 106-9.
58. Malandrini A, Orrico A, Gaudiano C, et al. Muscle biopsy and in vitro contracture test in subjects with idiopathic HyperCKemia. *Anesthesiology* 2008; 109: 625-8.
59. Johannsen S, Berberich C, Metterlein T, et al. Screening test for malignant hyperthermia in patients with persistent hyperCKemia: a pilot study. *Muscle Nerve* 2013; 47: 677-81.
60. Kobak S, Sever F, Sivriköz ON, Orman M. Sarcoidosis: is it only a mimicker of primary rheumatic disease? A single center experience. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2014; 6: 3-7.
61. Luigetti M, Modoni A, Renna R, et al. A case of CMT 1B due to Val 102/fs null mutation of the MPZ gene presenting as hyperCKemia. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 794-7.
62. Gonzalez H, Olsson T, Borg K. Management of postpolio syndrome. *Lancet Neurol* 2010; 9: 634-42.
63. Iłzecka J, Stelmasiak Z. Creatine kinase activity in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurol Sci* 2003; 24: 286-7.
64. Rafiq M, Lee E, Bradburn M, McDermott C, Shaw P. Elevated creatine kinase suggests better prognosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis (Abstract). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:e2.
65. Shanmugam S, Seetharaman M. Viral rhabdomyolysis. *South Med J* 2008; 101: 1271-2.
66. Konrad RJ, Goodman DB, Davis WL. Tumor necrosis factor and coxsackie B4 rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 861.
67. Roedling S, Pearl D, Manji H, Hanna MG, Holton JL, Miller RF. Unusual muscle disease in HIV infected patients (Review). *Sex Transm Infect* 2004; 80: 315-7.
68. Chawla J. Stepwise approach to myopathy in systemic disease. *Front Neurol* 2011; 2: 1-10.
69. Trimarchi H, Gonzalez J, Olivera J. Hyponatremia associated rhabdomyolysis. *Nephron* 1999; 82: 274-7.
70. Hewer E, Danek A, Schoser BG, et al. McLeod myopathy revisited: more neurogenic and less benign. *Brain* 2007; 130: 3285-96.
71. Lossos A, Dobson-Stone C, Monaco AP, et al. Early clinical heterogeneity in choreoacanthocytosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 611-4.
72. Kleppe B, Reimers CD, Altmann C, Pongratz DE. Findings in 100 patients with idiopathic increase in serum creatine kinase activity. *Med Klin (Munich)* 1995; 90: 623-7.
73. Kozanoglu E, Basaran S, Goncu MK. Proximal myopathy as an unusual presenting feature of celiac disease. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 76-8.
74. Ertekin V, Selimoğlu MA, Tan H, Kiliçaslan B. Rhabdomyolysis in celiac disease. *Yonsei Med J* 2003; 44: 328-30.
75. Prella A, Tancredi L, Sciacco M, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol* 2002; 249: 305-11.
76. Shane E, McClane KA, Olarte MR, Bilezikian JP. Hypoparathyroidism and elevated muscle enzymes. *Neurology* 1980; 30: 192-5.
77. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve* 2002; 26: 141-4.
78. Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2005; 31: 171-5.
79. Kaux JF, Castermans C, Delmotte P, Bex M. [Hoffmann syndrome presenting to the emergency department]. *Ann Readapt Med Phys* 2007; 50: 310-2.
80. Tullu MS, Udgirkar VS, Muranjan MN, Sathé SA, Kamat JR. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome: hypothyroidism with muscle pseudohypertrophy. *Indian J Pediatr* 2003; 70: 671-3.
81. Rugole B. Rigidity and hyperCKemia as presenting signs of Hashimoto's encephalopathy. *Can J Neurol Sci* 2013; 40: 753-4.
82. Cirugeda A, Bernis C, de Miguel E, Traver JA. Intoxicación por monóxido de carbono, rhabdomiólisis y afectación renal. *Nefrología* 1998; 1: 99-100.
83. Eichner ER. Sickle cell considerations in athletes. *Clin Sports Med* 2011; 30: 537-49.
84. Hohenegger M. Drug induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 335-9.
85. Mor A, Wortmann RL, Mitnick HJ, Pillinger MH. Drugs causing muscle disease (Review). *Rheum Dis Clin North Am* 2011; 37: 219-31.
86. Wong JM. Propofol infusion syndrome (Review). *Am J Ther* 2010; 17: 487-91.
87. Zimmerman JL. Cocaine intoxication. *Crit Care Clin* 2012; 28: 517-26.
88. Keane JF Jr, Curfman GD, Jarcho JA. A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med* 2014; 370: 275-8.
89. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke* 2002; 33: 2337-41. 9.
90. Needham M, Mastaglia FL. Statin myotoxicity: A review of genetic susceptibility factors. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 4-15.
91. Tsigvoulis G, Spengos K, Karandreas N, Panas M, Kladi A, Manta P. Presymptomatic neuromuscular disorders disclosed following statin treatment. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1519-24.
92. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2671-6.
93. Armour R, Zhou L. Outcomes of statin myopathy after statin withdrawal. *J Clin Neuromuscul Dis* 2013; 14: 103-9.
94. Raju SB, Varghese K, Madhu K. Management of statin intolerance. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 977-82.
95. Venero CV, Thompson PD. Managing statin myopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 121-36.
96. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve* 2013; 48: 477-83.
97. Hamann PD, Cooper RG, McHugh NJ, Chinoy H. Statin-induced necrotizing myositis - a discrete autoimmune entity within the "statin-induced myopathy spectrum" (Review). *Autoimmun Rev* 2013; 12: 1177-81.
98. Lahaye C, Beaufrère AM, Boyer O, Drouot L, Soubrier M, Tournaire A. Immune-mediated myopathy related to anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies as an emerging cause of necrotizing myopathy induced by statins. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 79-82.
99. Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth* 2000; 85: 129-35.
100. Khan FY, Qusad MJ. Neuroleptic malignant syndrome. *Neurosciences* 2006; 11: 104-6.
101. Young P, Finn BC, Álvarez F, Verdaguer MF, Bottaro FJ, Bruetman JE. Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. *An Med Interna (Madrid)* 2008; 25: 125-30.
102. Bessa O. Alcoholic rhabdomyolysis: a review. *Conn Med* 1995; 59: 519-21.
103. Antoon JW, Chakraborti C. Corticosteroids in the treatment of alcohol-induced rhabdomyolysis. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1005-7.
104. Kotsias BA. Sócrates y la cicuta. *Medicina (B Aires)* 1999; 59: 211-4.
105. Sitprija V. Snakebite nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 442-8.
106. Faiz A, Ghose A, Ahsan F, et al. The greater black krait (*Bungarus niger*), a newly recognized cause of neuro-myotoxic snake bite envenoming in Bangladesh. *Brain* 2010; 133: 3181-93.
107. Cohen J, Bush S. Case report: compartment syndrome after a suspected black widow spider bite. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 414-6.
108. Ito K, Imafuku S, Nakayama J. Rhabdomyolysis due to Multiple Wasp Stings. *Case Rep Dermatol Med* 2012; 2012: 486724.
109. Betten DP, Richardson WH, Tong TC, Clark RF. Massive honey bee envenomation-induced rhabdomyolysis in an adolescent. *Pediatrics* 2006; 117: 231-5.
110. Walsh R, Amato A. Toxic Myopathies. *Neurol Clin* 2005; 23: 397-428.
111. Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies (Review). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 54-61.

112. Zhang B, Yang G, Yu X, Mao H, Xing C, Liu J. Haff disease after eating crayfish in east China. *Intern Med* 2012; 51: 487-9.
113. Khan T, Lee GH, Alvand A, Mahaluxmivala JS. Spontaneous bilateral compartment syndrome of the legs: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2012; 3: 209-11.
114. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 2004; 20: 171-92.
115. Parmar S, Chauhan B, DuBose J, Blake L. Rhabdomyolysis after spin class? *J Fam Pract* 2012; 61: 584-6.
116. Brumback RA, Feeback DL, Leech RW. Rhabdomyolysis following electrical injury. *Semin Neurol* 1995; 15: 329-34.
117. Bouchama A, Knochel JP. Heatstroke. *N Engl J Med* 2002; 346: 1978-88.
118. Aslam AF, Aslam AK, Vasavada BC, Khan IA. Hypothermia: evaluation, electrocardiographic manifestations, and management. *Am J Med* 2006; 119: 297-301.
119. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes (Review). *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 44-9.
120. Baer AN. Paraneoplastic muscle disease (Review). *Rheum Dis Clin North Am* 2011; 37: 185-200.
121. Lentini S, Manka R, Scholtyssek S, Stoffel-Wagner B, Lüderitz B, Tasci S. Creatine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome: an unknown association? *Chest* 2006; 129: 88-94.
122. Della Marca G, Dittoni S, Catteruccia M, et al. Restless legs syndrome with periodic limb movements: a possible cause of idiopathic hyperCKemia. *Neurology* 2009; 73: 643-5.
123. Suzuki N, Takahashi T, Aoki M, et al. Neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia episode. *Neurology* 2010; 74: 1543-5.
124. Deguchi S, Deguchi K, Sato K, et al. HyperCKemia Related to the Initial and Recurrent Attacks of Neuromyelitis Optica. *Intern Med* 2012; 51: 2617-20.
125. Okada H, Wada M, Sato H, et al. Neuromyelitis Optica Preceded by HyperCKemia and a Possible Association with Coxsackie Virus Group A10 Infection. *Intern Med* 2013; 52: 2665-8.
126. Kasap B, Soylu A, Türkmen M, Kavukcu S. An adolescent girl with Meyer-Betz syndrome. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 904-6.
127. Capasso M, De Angelis MV, Di Muzio A, et al. Familial idiopathic hyper-CK-emia: an underrecognized condition. *Muscle Nerve* 2006; 33: 760-5.
128. D'Adda E, Sciacco M, Fruguglietti ME, et al. Follow-up of a large population of asymptomatic/oligosymptomatic hyperckemic subjects. *J Neurol* 2006; 253: 1399-1403.
129. Restivo DA, Pavone V, Nicotra A. Single-fiber electromyography in hyperCKemia: the value of fiber density. *Neurol Sci* 2012; 33: 819-24.
130. Reimers CD, Schedel H, Fleckenstein JL, et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol* 1994; 241: 306-14.
131. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. EFNS review on the role of muscle biopsy in the investigation of myalgia (Review). *Eur J Neurol* 2013; 20: 997-1005.
132. Joy JL, Oh SJ. Asymptomatic hyper-CK-emia: an electrophysiologic and histopathologic study. *Muscle Nerve* 1989; 12: 206-9.
133. Brewster LM, de Visser M. Persistent hyperCKemia: fourteen patients studied in retrospect. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 60-3.
134. Simmons Z, Peterlin BL, Boyer PJ, Towfighi J. Muscle biopsy in the evaluation of patients with modestly elevated creatine kinase levels. *Muscle Nerve* 2003; 27: 242-4.
135. Reijneveld JC, Notermans NC, Linszen WH, Wokke JH. Benign prognosis in idiopathic hyper-CK-emia. *Muscle Nerve* 2000; 23: 575-9.
136. Dabby R, Sadeh M, Herman O, et al. Asymptomatic or minimally symptomatic hyperCKemia: histopathologic correlates. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 110-3.
137. Filosto M, Tonin P, Vattemi G, et al. The role of muscle biopsy in investigating isolated muscle pain. *Neurology* 2007; 68: 181-6.

# Historia del trasplante renal en Argentina

Vanesa Pomeranz<sup>1</sup>, José Andrews<sup>1</sup>, Mariano Forrester<sup>1</sup>, Alejandra Karl<sup>1</sup>, Fernando Lombi<sup>1</sup>, Tatiana Rengel<sup>1</sup>, Hernán Trimarchi<sup>1</sup>

## Introducción

El mejor tratamiento para la enfermedad renal crónica terminal es, en la actualidad, el trasplante renal.

La idea de trasplantar un órgano o parte del cuerpo de un ser viviente a otro aparece representada en la tradición de numerosas culturas como símbolo de renovación y cura, en las que se unían la magia, la religión, la mitología y la medicina. Una de las primeras referencias al respecto está relacionada al nacimiento de Ganesha (siglos IV-V a.C.), una de las deidades más populares de la India, a quien Shiva, su padre, le cortó la cabeza. Posteriormente Shiva le colocó a su hijo la cabeza de un elefante naciendo así este dios de la sabiduría y la inteligencia, entre otras virtudes. Siglos más tarde el médico chino Pieu Chi'ao intercambió corazones entre dos hombres, uno de espíritu fuerte y voluntad débil, con otro de opuestas características, para lograr así el equilibrio energético. Para que aceptaran los órganos, Pieu Chi'ao les administró una infusión de hierbas, primera referencia a la utilización del intervencionismo, en este caso en relación estrategias antirrechazo. En el año 280 de nuestra era, los médicos y hermanos gemelos Cosme y Damián –canonizados luego de sus martirios por la Iglesia Católica como patronos de los médicos–, oriundos de Arabia, realizaron el milagro de reemplazar exitosamente la pierna enferma de un sacristán por la de un criado etíope ya fallecido (**Figura 1**).

## Origen del trasplante renal

El paso de la fantasía a la realidad fue, sin embargo, lento. Las primeras investigaciones científicas fueron realizadas con vegetales, y datan del siglo XVII. Estos experimentos se llamaron quimeras, y muchos de ellos se llevaron a cabo en secreto.

En 1822 se realizó el primer autotrasplante de piel en Francia.

En 1869 Jacques Louis Reverdin realiza el primer aloinjerto cutáneo, y Kocher, en 1883, realiza un trasplante de tiroides para evitar los síntomas del hipotiroidismo postiroidectomía quirúrgica.

Las técnicas de sutura descritas por los doctores y “padres de la cirugía vascular” Alexis Carrel (Nobel de Medicina en 1912) (**Figura 2**) y Emerich Ullman a principios del siglo XX, marcaron el inicio de los trasplantes de órganos sólidos.<sup>1</sup> El mismo Ullman realizó en 1902 el primer trasplante renal experimental en Viena, implantando el riñón en el cuello de un perro (**Figura 3**).

El 9 de abril de 1906 Mathieu Jaboulay y Alexis Carrel realizan sin éxito en Lyon el primer trasplante de riñón en humanos, utilizando un injerto de cerdo que anastomosa en el pliegue del codo.<sup>2</sup>

En 1933, el médico ruso Yu Voronoy realiza en la ciudad de Kherson el primer aloinjerto en una mujer de 26 años que sufría una intoxicación mercurial, utilizando un donante cadavérico de 60 años.<sup>3</sup>

El 24 de diciembre de 1952 el doctor Jean Hamburger realiza el primer trasplante con donante vivo relacionado, sin éxito.

Recién en la década del '60, y principalmente a partir de 1978 con la utilización de la ciclosporina como inmunosupresor, la historia del trasplante cambia, mejorando sustancialmente la sobrevida de los injertos.<sup>4</sup>

## Trasplante renal en Argentina

El interés por el trasplante en nuestro país comienza en la década del '40, de la mano de las investigaciones de los Dres. Alfredo Lanari (**Figura 4**) y Oscar Croxatto, quienes realizaron injertos de aorta en bloc en perros. Posteriormente, junto al Dr. Molins se realizaron trasplantes de pulmón y riñón, también en perros, en la Cátedra de Fisiología del Hospital Muñiz, cuyo director era el Dr. Vaccarezza.<sup>5</sup>

Cabe destacar que en esa época no existían ni riñones artificiales ni técnicas de histocompatibilidad para selección de donantes.

El 11 de junio de 1957 se lleva a cabo el primer trasplante renal en humanos en Argentina, en la III Cátedra de Clínica Médica del Hospital de Clínicas de Buenos Aires, a cargo del Dr. Alfredo Lanari.<sup>6,7</sup> El

1. Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, CABA, Argentina

Correspondencia: vpomeranz@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Figura 1. Cosme y Damián y el alotrasplante de un miembro.



receptor era un varón de 16 años, que recibió un injerto renal de un recién nacido con anencefalia. El equipo quirúrgico estaba formado por los Dres. Alfredo Lanari, Maheles Molins y Ruiz Guiñazú. Se implantaron los 2 riñones en bloc, con anastomosis inguinal con los vasos femorales, abocándose los uréteres a la piel<sup>8</sup>. No se indicó inmunosupresión, evolucionando con falla primaria del injerto. El paciente falleció a los pocos días de la cirugía.

A fines de 1957, el Dr. Lanari y su equipo de investigación se mudan al Instituto de Investigaciones Médicas, en donde inician un programa de trasplante renal a partir del año siguiente.<sup>7</sup> El equipo estaba formado además por el Dr. Rodó en Clínica Médica, los Dres. López Blanco, Rodolfo Martín y Ruiz Guiñazú en Nefrología, y los Dres. Molins, Torres Agüero, Gallo Morando y Garcés en Cirugía/Urología.<sup>8</sup>

En 1961 este grupo de profesionales realiza un segundo trasplante renal con donante fallecido a una niña de 8 años. Como inmunosupresión recibió altas dosis de irradiación, corticoides y 6-mercaptopurina, más soporte dialítico, a través de un riñón artificial creado por el Dr. Alfonso Ruiz Guiñazú. La paciente falleció a los 45 días del trasplante por sepsis, con injerto funcionando, y sin evidencias de rechazo en la biopsia renal.

Las investigaciones en esta área continuaron y se realizaron 13 trasplantes más, con resultados desfavorables, debido a la inmunosupresión utilizada, y a que no se tenía en cuenta el grupo ABO en la selección de los donantes. Entre 1965 y 1971 se realizaron 47 trasplantes, pero a diferencia de los anteriores, la selección de los donantes vivos se realizó con cultivo mixto linfocitario y grupo ABO.

Muchos centros siguieron el camino del Dr. Lanari. Así en 1965 se realiza el primer trasplante renal en los Hospitales Aeronáutico e Italiano; en 1968 en Córdoba; en 1970 en CEMIC; y en 1976 en el Hospital de Clínicas y en Mendoza.

La revista *Medicina* publica en 1978 los datos de los primeros 100 trasplantes renales realizados en nuestro país.<sup>9</sup>

Figura 2. Dr. Alexis Carrel, Premio Nobel de Medicina.



## Era moderna

En 1978 comienza a utilizarse la ciclosporina a nivel mundial,<sup>10</sup> y a partir de 1980 en Argentina, hito en la supervivencia de los injertos y punto de partida de investigaciones posteriores en fisiopatología del rechazo inmunológico, si bien otro avance muy importante fue la introducción de los inhibidores de la bomba de protones, ya que la causa más frecuente de muerte en el postrasplante inmediato era la hemorragia digestiva alta.

En 1977 se sanciona en Argentina la primera Ley Nacional Regulatoria de la actividad transplantológica del país (Ley 21.541), que crea el CUCAI (Centro Único Coordinador de Ablación e Implante) como primer organismo de procuración para tutelar el cumplimiento de la ley y normatizar la práctica.<sup>11</sup> Al comienzo se desarrollaron programas de trasplante en el área metropolitana de Buenos Aires. A principio de los '80 se formaron organismos de procuración provinciales en Córdoba, Mendoza y Santa Fe. Luego se dividió el país en regionales.

En 1990, con la sanción de la Ley 23.885, este organismo se transforma en el actual INCUCAI (Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante), encargado de la regulación de toda la actividad transplantológica del país.<sup>12</sup>

En 1993 se realizó el primer trasplante renal en el



Figura 3. Primer trasplante renal experimental. Dr. Ullman.



Hospital Británico de Buenos Aires, bajo la jefatura de los Dres. E. Freixas como nefrólogo y R. Vilá como cirujano trasplantólogo. Fue un trasplante cadavérico cuya receptora padecía poliquistosis renal. La paciente falleció 20 años postrasplante con injerto funcionando.

En el año 2005 se realizó una modificación muy importante en la Ley de Trasplante 24.193, a través de la Ley 26.066, que introduce el concepto de donante presunto. El Estado Argentino considera potenciales donantes a todos los ciudadanos, salvo que hayan expresado su negativa por alguna de las vías dispuestas por la misma Ley. Fundamentalmente, y en orden al principio del consentimiento presunto, la modificación a la ley se orienta a que cada ciudadano tome la decisión *en vida*. Ante la ausencia de constancia expresa de esta manifestación, la familia será consultada sobre si tiene conocimiento de cuál era la voluntad o decisión del fallecido. En su defecto, se tendrá por consentida la donación, y podrá procederse a la ablación, con un mero consentimiento presunto.

En el año 2014 se dicta la Ley 26.928 que dictamina la protección integral para personas trasplantadas.

En la actualidad hay en nuestro país 59 equipos de trasplante renal, 29 de los cuales se encuentran en Buenos Aires.

En lo que va del año se llevaron a cabo 609 trasplantes en renales.<sup>13</sup>

Sin embargo, la incidencia de pacientes en diálisis crónica continúa en aumento, a un ritmo de 1,8% interanual desde 2004, siendo en 2012 de 158 pacientes por millón de habitantes.<sup>14</sup> Y si bien la cantidad de tras-

Figura 4. Dr. Alfredo Lanari, uno de los padres de la Trasplantología Argentina.



plantes también creció, de 765 en 2004 a 1265 en 2012 (incluyendo multiorgánicos) este número no alcanza a satisfacer las necesidades de los pacientes con enfermedad renal terminal. Al año 2014 la tasa de donantes por millón de habitantes es de 9,7, muy por debajo del 30 que registran países con alta tasa de trasplantes.

La historia del trasplante renal no está cerrada. Todavía queda mucho camino por recorrer, hay mucho por aprender e investigar en todas las áreas del conocimiento, para poder convertirlo en una práctica segura y de fácil acceso a toda la población con enfermedad renal crónica.

Es nuestro deseo poder, en un futuro, llenar alguna de estas páginas que quedan por escribir.

## Bibliografía

1. Esteva H. *Alexis Carrel, "Pionero olvidado"*. Revista Argentina de Cirugía 1987; 53: 176-80.
2. Jaboulay M. Greffe de reins au pli du coude par sordures arterielles et veineuses. Lyon Med 1906; 107: 575-7.
3. Kahan B, Ponticelli C. *Principles and practice of renal transplantation*. Edit. Dunitz 2000; 21: 795-833 - 6: 219-250 - 5: 91-218.
4. Hamilton D. *A history - Kidney transplantation. Principles and practice*. Edit. Morris P. Grune & Stratton; London 1984; 1: 1-13.
5. Aguirre C. *Historia del trasplante renal*. Manual de Trasplante Renal, principios y práctica 2013. 26-37.
6. Rodo Jorge E. Trasplante renal en Argentina. Boletín de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires 1997; 75: 683-96.
7. Manzor D. Historia de la Nefrología Argentina. Rev Nefrología Diálisis y Trasplante 2004; 24: 221-5.
8. Rodríguez RM, Ferrari Ayarregaray J, Martínez J, Agost Carreño



- C. Historia de los Trasplantes de Riñón en Argentina. Rev Argentina de Cirugía Cardiovascular 2009; 3: 200-4.
9. Lanari A, Rodo J, Molins M, Torres Agüero M, Garcés JM, Martín R. Medicina (Bs. As) 1978; 28: 165-70.
  10. Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 1978; 2: 1323-7.
  11. Chercasky M. Historia del trasplante de órganos y tejidos. [www.cucaior.com.ar](http://www.cucaior.com.ar)
  12. Historia del INCUCAI. [www.incucai.gov.ar](http://www.incucai.gov.ar)
  13. Trasplante de órganos- comparativo mensual. [www.incucai.gov.ar](http://www.incucai.gov.ar)
  14. Soratti M y Hansen-Krogh D. INCUCAI. SINTRA. Disponible en <http://sintra.incucai.gov.ar>

# Hemorragia digestiva alta no variceal

Diego Berardi<sup>1</sup>, Matías Paulero<sup>1</sup>, Verónica Grosso<sup>1</sup>, Ana Meraldi<sup>1</sup>, Elías Olarte<sup>2</sup>, Cecilia Romeo<sup>1</sup>, Pablo Ruiz<sup>1</sup>, Pablo Young<sup>3</sup>

En EE.UU., el índice de hospitalizaciones por hemorragia digestiva alta (HDA) se estima en 165 por cada 100.000 con más de 300.000 internaciones por año con un costo de 2.500 millones de dólares. A pesar de los avances del tratamiento, la mortalidad continúa siendo de entre un 7 a 10%.<sup>1,2</sup>

La HDA hace referencia a cualquier sangrado del tubo digestivo, originado en una localización superior al ángulo de Treitz.<sup>1</sup> Puede ser clínicamente manifiesta (con hematemesis, melena o hematoquecia), incluso al punto de comprometer la estabilidad hemodinámica y la vida del paciente, o bien detectarse únicamente mediante métodos complementarios. La denominación hematemesis hace referencia al vómito de sangre, ya sea rojo rutilante, oscuro o en “borra de café”, dependiendo del tiempo transcurrido entre el sangrado y la exteriorización, así como de su volumen. La hematemesis roja indica un sangrado de mayor cuantía. Melena se define como la eliminación de heces negras, alquitranadas y malolientes, producto de la degradación de la hemoglobina, siendo necesarias para su formación la permanencia de la sangre en el tubo unas 8 a 10 horas. Puede darse por sangrado hasta en colon proximal si el tránsito es lento, y persistir hasta 2 o 3 días luego del cese de la hemorragia. Se manifiestan a partir de los 50 ml de sangrado. La hematoquecia es la eliminación por ano de sangre roja o caoba, siendo generalmente el sangrado de origen inferior al ángulo de Treitz, pero puede ser más alto si el tránsito se encuentra acelerado o si el volumen es importante.<sup>2-5</sup>

Etiológicamente, la HDA se puede clasificar como secundaria a hipertensión portal (HTP) o no.<sup>6</sup> En el primer caso, la hemorragia se produce por lesiones sangrantes que a su vez son complicaciones de la HTP, siendo más severas y de pronóstico más sombrío. Las várices esofagogástricas corresponden al 50% de los casos. Se estima que en los dos primeros años luego del diagnóstico existe un 30% de riesgo de sangrado, y has-

ta un 70% de resangrado en los dos años posteriores. La gastropatía por HTP suele manifestarse como un sangrado crónico, aunque en ocasiones puede presentarse en forma aguda. La presencia de várices ectópicas en intestino delgado o grueso puede ser una causa de hemorragia, aunque menos frecuente. Para más detalle del manejo de la HDA variceal leer el trabajo de Paz y cols.<sup>6</sup> publicado recientemente en esta revista. Dentro del grupo de las HDA no relacionadas a la HTP, la causa más frecuente se debe a la úlcera péptica (45-50%), secundaria por lo general al consumo de AINEs, corticoides, AAS o a la presencia de *Helicobacter pylori*. Es más frecuente el sangrado a nivel duodenal que gástrico. Otras causas son el síndrome de Mallory-Weiss (hasta un 15%), hernia hiatal con erosiones (úlcera de Cameron), esofagitis (2%), úlceras de estrés (Curling y Cushing) y con menor frecuencia se hallan la gastropatía erosiva, neoplasias (carcinomas, linfomas, leiomiomas, leiomiomasarcomas, carcinoides, pólipos adenomatosos), duodenitis, fistulas aortoentéricas (generalmente con duodeno, presenta característicamente una “hemorragia heráldica” previa), hemobilia (secundaria a trauma o biopsias generalmente) y alteraciones vasculares (lesión de Dieulafoy, *watermelon stomach* o estómago en sandía, malformaciones arteriovenosas, enfermedad de Rendu-Osler-Weber), entre otras.<sup>7</sup> A pesar de que existan trastornos en la hemostasia, siempre debe buscarse la presencia de una lesión anatómica subyacente. Hasta en un 60% de los casos, una nueva hemorragia digestiva responde a la misma causa de la anterior.<sup>2-5</sup> La evaluación inicial del paciente (**Figura punto 1**) debe ser llevada a cabo tomando en cuenta distintos aspectos:

- **Evaluar la estabilidad hemodinámica.** Realizar un examen físico completo, con control estricto de los parámetros vitales, incluyendo tensión arterial, frecuencia cardíaca, ortostatismo, diuresis horaria, estado de conciencia y perfusión. Realizar un tacto rectal.
- **Exámenes complementarios.** Solicitar hemograma completo, urea, creatinina, ionograma, coagulograma. En casos de hipovolemia, los valores de la urea y de la creatinina pueden elevarse por disminución de la perfusión renal. Sin embargo, la urea suele estar más elevada debido al aumento de produc-

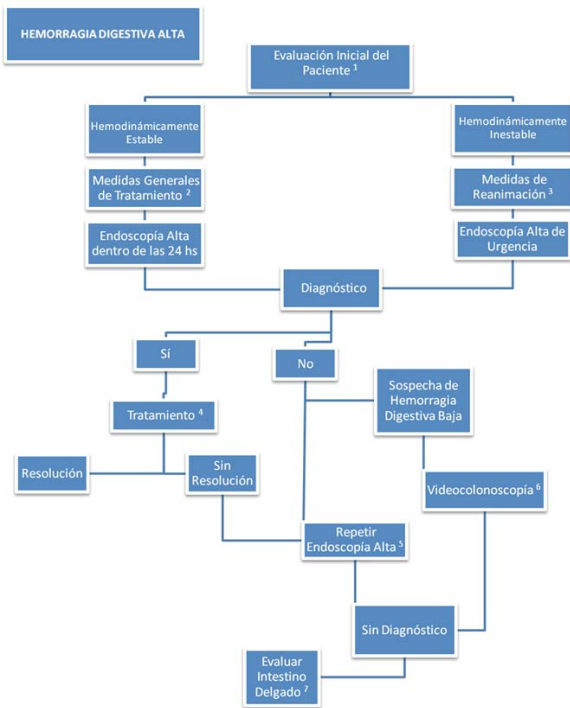
1. Residentes de cuarto año. 2. Becario de cuarto año. 3. Médico de Planta.

Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Correspondencia: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Algoritmo 1.



tos nitrogenados secundarios a la degradación de la sangre extravasada. Un cociente urea/creatinina mayor de 20 o una urea elevada con creatinina normal son orientativos. Es de utilidad realizar una radiografía de tórax previa a la endoscopia para descartar neumoperitoneo.

- **Evaluar la cuantía del sangrado.** La estabilidad hemodinámica del paciente es un indicador del volumen de la hemorragia. Es importante considerar que la hematemesis indica un mayor volumen de sangrado que la melena, ya que siempre que se presenta la primera, se manifiesta esta última, pero en menos de la mitad de los casos es de forma inversa. Recordar que puede apreciarse melena con hemorragias de 50 ml. La hematoquecia puede presentarse en sangrados altos cuando su volumen es mayor a 1000 ml o cuando el tránsito intestinal se encuentra aumentado.
- **Considerar antecedentes y evaluar las comorbilidades** del paciente para ajustar el tratamiento médico (HTP, cirrosis, coagulopatías, insuficiencia renal, hepática o cardíaca, cardiopatía isquémica, afecciones broncopulmonares, antecedentes quirúrgicos en tubo digestivo o vasculares, entre otros). Pesquisar acerca del consumo de medicación, principalmente AINE, corticoides, antiagregantes y an-

ticoagulantes, así como de alcohol y tabaco. Es de suma relevancia interrogar acerca de las características del episodio ocurrido.

- **Score de Blatchford.** Evalúa la necesidad de intervención médica. Contempla parámetros clínicos (melena, síncope, taquicardia, tensión arterial, falla cardíaca o hepática, sexo) y de laboratorio (Hb, urea). Un score mayor de 6 implica un 50% de requerimiento de intervención clínica (endoscopia, cirugía o transfusión).<sup>2</sup>

Si el paciente se encuentra hemodinámicamente normal, las medidas generales de manejo incluyen el control estricto de los signos vitales junto con el reposo digestivo (**Figura punto 2**). Se ha demostrado que el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) es beneficioso, ya que un entorno ácido no permite una agregación plaquetaria adecuada y promueve la fibrinólisis. Un pH mayor a 4 evita la activación de pepsinógeno en pepsina, y en valores superiores a 6 se estabilizaría el coágulo. Los IBP inhiben tanto la secreción ácida basal como la estimulada. La infusión de IBP previa a la endoscopia mostró una disminución de los signos de sangrado reciente durante el procedimiento. En aquellos pacientes con hallazgos de sangrado activo o de vaso visible, la indicación de IBP durante las 72 horas posteriores al estudio reduce el riesgo de resangrado, de transfusiones, de días de internación y de cirugía, pero no modifica la tasa de mortalidad global. En pacientes con hallazgos endoscópicos de alto riesgo (Forrest I, IIa), se recomienda un bolo inicial de omeprazol de 80 mg, seguido de una infusión de 8 mg/hora durante 72 horas. Los pacientes con hallazgos de bajo riesgo (Forrest IIc, III) pueden recibir IBP vía oral a altas dosis. En cualquier caso, se recomienda mantener el tratamiento de 6 a 8 semanas, salvo en pacientes con *H. pylori*, tratamiento con AAS o AINE no selectivos para COX-2, en los cuales debe ser más extendido. Los antagonistas de receptores de histamina H<sub>2</sub>, por su parte, no logran mantener el pH gástrico por encima de 6, debido a fenómenos de taquifilaxia.<sup>5</sup>

Se puede evaluar la colocación de una SNG, sobre todo si existen dudas de un origen de sangrado alto o bajo. La presencia de sangre confirma el diagnóstico de sangrado alto, mientras que su ausencia no lo descarta (15%). Puede ser de utilidad para la limpieza del estómago de coágulos y facilitar la visualización endoscópica. También pueden utilizarse procinéticos.

En el paciente hemodinámicamente comprometido se deben llevar a cabo medidas de reanimación con apremio (**Figura punto 3**). Colocar accesos venosos periféricos, preferentemente dos vías cortas y de grueso calibre, e iniciar la reanimación con fluidos como solución fisiológica, Ringer lactato, o bien considerar el soporte transfusional. Es fundamental mantener un ritmo diurético de 50 ml/h para asegurar una

buena perfusión tisular, así como el aporte de oxigenoterapia. Se debe administrar IBP en forma continua (omeprazol 80 mg en bolo y luego 120 mg a diluidos en 250 ml de solución fisiológica, a pasar en un lapso de 12 hs, repitiendo posteriormente la infusión). Considerar la colocación de una sonda nasogástrica (SNG). Siempre se debe mantener un control estricto de los parámetros vitales.

Es necesario realizar una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) para localizar el sitio de sangrado ya que además es diagnóstica y terapéutica, con posibilidad de estratificar el riesgo de resangrado. En los pacientes descompensados o con sangrado recurrente debe realizarse de forma urgente, mientras que en pacientes compensados se puede realizar dentro de las 24 horas del episodio. El uso de procinéticos podría acortar el tiempo del procedimiento y mejorar la visualización. En pacientes con sangrado activo (Forrest Ia, Ib) o vaso visible (IIa), se recomienda realizar tratamiento endoscópico (aplicación de epinefrina, esclerosantes, coagulación con argón plasma, electrocauterio, termocauterío, clips, *banding*) conjuntamente con la infusión endovenosa de IBP por 72 horas, con posterior control en una Unidad de Cuidados Intensivos por 24 horas y luego en sala general por 48 horas más. En las lesiones con coágulo adherido (IIb), la remoción de este y el tratamiento endoscópico de la lesión subyacente combinado con tratamiento médico serían beneficiosos. En estos casos es recomendable la observación en sala general por 48 horas. Las lesiones con mancha pigmentada o úlceras no sangrantes con fondo limpio no requerirían tratamiento endoscópico por el bajo riesgo de resangrado, y los IBP

pueden administrarse vía oral. En el primer caso, sería prudente el control durante 24 a 72 horas en sala general, mientras que en el segundo podría realizarse un seguimiento por ambulatorio. El tratamiento para erradicación del *H. pylori* deberá realizarse en todos los casos en caso de corroborarse su presencia. En las HDA de origen variceal, la terlipresina es la única droga que ha demostrado mejorar la supervivencia en el episodio agudo (**Figura punto 4**).<sup>6</sup>

No se recomienda una segunda endoscopia dentro de las 24 horas de realizada la primera, a menos que existan signos de resangrado, de dudosa hemostasia en el procedimiento inicial o bien si no se han evidenciado lesiones que justifiquen el sangrado en el primer estudio a pesar de la alta sospecha de HDA (**Figura punto 5**). Los factores de riesgo para resangrado incluyen factores clínicos (descompensación hemodinámica, antecedente de úlcera sangrante) y endoscópicos (úlceras en la curvatura menor, cara superior o posterior del bulbo duodenal, úlceras con diámetro mayor a 2 cm, o con sangrado activo, entre otros). Se consideran pacientes de alto riesgo a aquellos mayores de 60 años con comorbilidades severas. En los sangrados variceales recurrentes o refractarios al tratamiento endoscópico, está indicada la realización de TIPS (*shunt* portosistémico intrahepático transyugular), aunque no se utilizan de primera línea dado el alto porcentaje de oclusión (60%) y encefalopatía.

En los casos donde aún existan dudas acerca del origen del sangrado, se puede contemplar estudiar al paciente mediante una videocolonoscopia (**Figura punto 6**). Finalmente, la evaluación del intestino delgado con una entero-TAC o videocápsula puede aclarar la etiología, cuando esta permanezca incierta u oculta (**Figura punto 7**).

## Bibliografía

1. Laso JF. Diagnóstico Diferencial en Medicina Interna, 3ª Edición, 2013.
2. Albeldawi M, Qadeer MA, Vargo JJ. Managing acute upper GI bleeding, preventing recurrences. *Clin J Med* 2010; 77: 131-42. Review.
3. Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1202-7. Review.
4. Lu Y, Loffroy R, Lau JY, Barkun A. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Br J Surg* 2014; 101: 34-50. Review.
5. Trawick EP, Yachimski PS. Management of non-variceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: controversies and areas of uncertainty. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1159-65. Review.
6. Paz S, Fernández N, Colombato L. Manejo del paciente con hemorragia digestiva variceal. *Fronteras en Medicina* 2013; 3: 107-11.
7. Pellegrini D, Quilidrian S, Quiroga J, Young P, López Martí J. Ectasia vascular antral gástrica: presentación clínica y manejo terapéutico. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35: 19-23. Review.

# Güeso como fierro o el güeso como Poema gaucho-Sientífico de uno que Siente más que sabe

Arturo R. Rolla, MD

Aquí me pongo a contar  
la historia del esqueleto  
que nos hace vertebrados  
en este reino animal  
¿Quién diría que los huesos  
están armados con cal?

Como el folklore que canta  
su tradición patriarcal  
con recuerdos y añorancias  
de flor, río y arenal  
desde el calcio de tus huesos  
brota un grito mineral.

Desde afuera te parece  
que los huesos no hacen nada  
pero adentro hay una lucha  
que al organismo no alarma  
entre el "blasto" que construye  
y el "clasto" que lo desarma.

Siempre y cuando la pareja  
se entienda y se complementa  
habrá un buen "acoplamiento"  
estando tan adyacente  
pero tratando que uno  
no sea tan "re-absorbente".

En toda la biología  
y en todos los matrimonios  
hay que saber mantener  
una ecuánime armonía

entre fuerzas disidentes  
que viven en compañía.  
Sin que guitarra se toque  
el güeso tiene payada  
entre el blasto y su revoque  
contra el clasto retobado  
así el hueso hay de quedar

más poroso o revocado.  
El calcio debe quedar  
fijado dentro del hueso  
firme en hidroxí-a-patita  
de osteoblastos en creciente  
porque listo está el contrario  
pa' no mezquinarle al diente.

No culpés al osteoclasto  
por la destrucción que hace,  
ácida su naturaleza  
muchas enzimas le ha dado.  
¡Con un facón en la mano  
todo te parece asado!

Cada hueso es importante  
de corteza al caracú  
y pa' que salgan derechos  
podés estar muy seguro  
que en carácter y esqueleto  
cuanto más mejor, más duro.

El hueso así se asemeja  
a los corales del mar,  
por fuera parece marmol,  
dentro hay mucha actividad  
de los que hacen y deshacen  
como en la universidad.

Y ácidas son las lagunas  
que alivianan nuestros güesos  
para correr y volar  
desde el gorrión hasta el oso,  
que aunque esté duro por fuera

---

Harvard Medical School Boston, MA 02215 USA  
Creado con la inspiración apócrifa de José Hernandez  
y su Martín Fierro para una conferencia sobre  
"Osteopatías endócrinas" en un congreso nacional  
de osteoporosis que tuvo lugar en Corrientes, Argentina.

Correspondencia: [pipu44@gmail.com](mailto:pipu44@gmail.com)

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.



por dentro queda esponjoso.

Hacete amigo del calcio  
y la vitamina D  
que siempre es bueno tener  
de palenque al espinazo  
pues la osteoporosis lleva  
el esqueleto al fracaso.

El hueso está en un puchero  
de un caldo lleno de hormonas,  
factores de crecimiento,  
citoquinas, receptores.  
¿Si es que hay tan sólo una copla  
poque es que hay tantos cantores?

Cáustica la inmunidad  
le arroja sus citoquinas  
al güeso que está creciendo.  
Si su función es defenza  
¿porque es que esa inmunidad  
se lo come sin vergüenza?

Yo pensaba que ranquél  
era un indio de las pampas.  
Había sido que en los huesos  
hay ranquél con receptores,  
“tenefé” con capa “beta”  
por entre sus corredores.

Arrepentirse muy tarde  
nunca tiene absolución.  
Si tu osamenta porosa  
ya se arrastra por el pasto,  
es porque le estimularon  
por demás a tu osteoclasto.

El sol brilla para todos  
y mientras tuesta tu piel,  
por debajo del pellejo,  
ya la ciencia ha dado fé,  
había sido que fabrica  
mucho vitamina D.

Lo que un ladrón te robó  
nunca vuelve a tu tranquera.  
Lo mismo es lo que le pasa  
al güeso que se ha perdido,  
mejora hasta un punto y basta,  
ya no vuelve a lo que ha sido.

La tiroides le acelera  
el meta – bolismo al güeso  
pero más es lo que pierde  
porque más saca que pone,  
como en puchero de pobre

la vida así lo dispone.

Para – algo las tenemos  
por delante en el cogote.  
Para-tiroides – les dicen –  
pero más creo que son  
para- que el calcio en el güeso  
tenga remodelación.

La cortisona es veneno  
para todo tu esqueleto.  
así venga desde adentro  
o se la tome en pastilla  
y a la larga te fractura  
una vertebra o costilla.

¡El hombre debe ser hombre  
pa' gloria de su mujer!  
Si es que las lleva bien puestas  
un buen macho debe ser  
y así quedarán sus huesos  
no muy fácil de roer.

Mujer que cambia e' querencia  
o goza en adelgazar  
o se agarra alguna peste  
o corre la maratón  
no va a ciclar sus ovarios  
y atrasa su menstruación.

Los ovarios se jubilan  
y llega la menopausia.  
Sin estrógenos el güeso  
pierde su estimulación  
y los poros se le agrandan  
con tanta re-absorción.

Al que nace barrigón  
y se le endulza la sangre  
la osamenta se le pone  
como si fuera muy dura  
pero a través de los años  
parece que hay más fractura.

Si tenés osteoporosis  
las vertebra se te aplastan  
o te quebrás la cadera,  
y encima de estos desboles  
una caída te causa  
una fractura de Colles.  
Mantené bien tus hormonas,  
tomá leche y corré mucho  
así cuidás tu esqueleto  
si no serás candidato,  
y muchas veces muy tarde,  
a tomar bisfosfonato.

Después poné tu esperanza  
en el Dios que te formó  
que aquí te he contado yo  
de las fracturas del güeso

sin mencionar que caés  
por equilibrio y por peso.

## TRADUCCIONES PARA NO-ARGENTINOS

**Payada:** Canción a contrapunto entre dos gauchos con guitarra de se hacen preguntas y adivinanzas que el contrario debe contestar cantando y con rima. Pierde el gaucho que no puede contestar correctamente de esta manera.

**Revocar con “revoque”:** Cubrir la parte exterior de las paredes de una casa o edificio con una capa hecha de una mezcla de cal y arena u otros materiales similares.

**Revocado:** Que tiene revoque, una pared revocada.  
**Retobado:** Indómito, enojado, que no quiere hacer lo que se le manda.

**Facón:** Cuchillo usado por los gauchos para comer y pelear.

**Caracú:** Médula amarilla del hueso.

**Palenque:** Poste fuerte clavado en la tierra donde se atan a los caballos y otros animales, generalmente en el frente de una casa.

**Ranquel:** Tribu de indios que habitaba las pampas. “Una excursión a los Indios Ranqueles” de Lucio V. Mansilla es un clásico de la literatura argentina.

Usado en este poema como eufemismo de RANKL = Receptor Activator for Nuclear Kappa B Ligand.

**Tenefé:** TNF = Tumor Necrosis Factor, una citoquina producida por células inmunitarias.

**Tranquera:** Puerta a la entrada de un rancho, campo o estancia.

El Dr. Arturo Rolla (Figura) se graduó como Médico en la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba (Argentina). Inició su Residencia en Medicina Interna en el Mercy Catholic Medical Center en Philadelphia, y la completó en el New England Deaconess Hospital de Boston, donde fue Jefe de Residentes, y un Fellowship en Endocrinología y Metabolismo en la Clínica Joslin de Diabetes, también en Boston, donde fue Jefe de Fellows.

Actualmente, es Endocrinólogo Consultor en el Centro Médico Beth Israel Deaconess de Boston, y Profesor Clínico Asistente en Medicina Interna del Harvard Medical School y del Tufts University School of Medicine, en Boston. Es miembro de la Asociación Americana de Diabetes, de la Federación Internacional de Diabetes, de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, y de la Sociedad Médica de Massachusetts.

Ha publicado numerosos artículos y capítulos de libros en el campo de la diabetes y de la endocrinología. Además, sirve como revisor crítico de manuscritos para numerosas pu-

blicaciones científicas, incluyendo el Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Endocrine Practice,

Figura 1.



Archives of Internal Medicine, Diabetes Care, New England Journal of Medicine, Latin American Diabetes Association Bulletin, Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, and Evidence-Based Medicine. El Dr. Rolla también es un revisor crítico de libros para el New England Journal of Medicine, un revisor crítico de artículos para el American College of Physicians Journal Club, y un editor invitado para el Diabetes Newsletter. Sus intereses profesionales incluyen diabetes, cáncer de tiroides, síndrome de Klinefelter, y hemocromatosis. Ha recibido premios por ser el Mejor Maestro Clínico, y es Profesor Honorario de varias Escuelas de Medicina en el mundo.

Estuvo presente en el Hospital Británico de Buenos Aires (foto) el 19 de abril del 2013, brindando dos conferencias con temas de actualidad como lo son – “¿Que es diabetes? Una puesta al día en la fisiopatología de la DM-2” y “Tejido Adiposo: ¿necesidad o pecado?” y finalizó con el relato de su Payadencia “GÜESO COMO FIERRO” (lo que originó esta Carta al Editor) acompañado en guitarra por el Dr. Pablo Young quien ejecutó una serie de milongas de Abel Fleury.

# Abordaje del paciente con hipoglucemia. Un caso y revisión de la literatura

Lucrecia Mutti<sup>1</sup>, Juliana Gómez<sup>2</sup>, Mónica Loto<sup>2</sup>, Marina Curriá<sup>3</sup>.

## RESUMEN

La hipoglucemia clínica es cuando la concentración baja de glucemia causa signos y/o síntomas. La fisiopatología de la hipoglucemia en diabéticos es distinta, su enfoque diagnóstico y terapéutico es distinto al paciente no diabético. En pacientes diabéticos los síntomas de hipoglucemia se desarrollan con un valor medio de glucemia menor a 70 mg/dl, mientras que en el individuo sano, esta ocurre con menos de 70-50 mg/dl. En pacientes no diabéticos, la evaluación de la hipoglucemia solo se recomienda en pacientes con la tríada de Whipple: signos, síntomas, o ambos consistentes con hipoglucemia, bajos niveles de glucosa plasmática, menores a 55 mg/dl y la resolución de los síntomas luego de la normalización de la glucosa. En estos pacientes es útil la categorización clínica para establecer si existe o no una enfermedad potencialmente relevante y tratable. El primer paso debería ser identificar enfermedades crónicas, drogas, o deficiencias hormonales como causa de hipoglucemia; cuando estas no son evidentes, insulina, péptico-C, pro-insulina, y B-hidroxibutirato deberían ser medidos durante la hipoglucemia espontánea o durante la prueba de ayuno de 72 horas. Reportamos un caso de hipoglucemia diagnosticado en nuestra Institución sumada a una revisión de la literatura.

**Palabras clave:** Hipoglucemia, diabetes, síntomas.

## ABSTRACT

Clinical hypoglycemia is a plasma glucose concentration low enough to cause symptoms and/or signs, including impairment of brain function. The pathophysiology of hypoglycemia in diabetes is distinct, and the diagnostic and management approaches are different from those in individuals without diabetes. In diabetic patients symptoms of hypoglycemia develop at a mean plasma glucose concentration of approximately 70 mg/dl, while in healthy individuals it occurs at 55 mg/dl. In non-diabetic patients, evaluation of hypoglycemia is only be recommended in patients with Whipple's triad: symptoms, signs or both consistent with hypoglycemia, low plasma glucose levels (less than 55 mg/dl) and resolution of symptoms after the increasing in glucose concentration. In these individuals a useful categorization for the clinician is to establish whether the patient is seemingly well or has the burden of a potentially relevant treatment or disease. First step should be to identify chronic diseases, drugs or hormonal deficiencies causing hypoglycemia; when it's no evident, insulin, C-peptide, pro-insulin, and B-hydroxybutyrate must be measured during hypoglycemia, spontaneous or during a fast of up to 72 hs. We report a case of hypoglycemia diagnosed in our institution and review the pathogenesis, clinical, and management of this condition.

**Key words:** Hypoglycemia, diabetes, symptoms.

## Introducción

La hipoglucemia se define por la reducción en el nivel de la glucosa sanguínea capaz de inducir síntomas debido a la estimulación del sistema nervioso autónomo o a la disfunción del sistema nervioso central.

Existe controversia sobre cuál es el nivel de glucosa sanguínea necesario para producir estos síntomas. Este valor difiere entre los individuos con diabetes mellitus (DM) y los individuos sanos. En pacientes diabéticos el valor que se toma como referencia es < 70 mg/dl y en individuos sanos los síntomas de hipoglucemia se desarrollan con concentración de glucosa plasmática promedio < 55 mg/dl<sup>1, 2, 3</sup>. Este valor se define tomando

como base el umbral glucémico normal para la secreción de hormonas contrarreguladoras<sup>4</sup>.

Reportamos un caso de hipoglucemia diagnosticado en nuestro medio y revisamos la patogenia, la clínica, y el manejo de esta condición.

## Caso Clínico

Paciente de 55 años, de sexo femenino que consultó para evaluación previa a cirugía ginecológica, por episodios compatibles con hipoglucemias de larga data. Negó otros antecedentes clínicos relevantes. Refirió episodios sintomáticos de hipoglucemias de ayuno que revertían con la ingesta de hidratos de carbono de aproximadamente 20 años de evolución y que consistían en síntomas adrenérgicos con sensación de hambre, sudoración, mareos, temblor además de síntomas neuroglucopénicos como letargo sin pérdida de conciencia. Al examen físico presentó peso: 85 kg talla: 1.77 IMC: 27.13 kg/m<sup>2</sup> y TA: 110/80 mmHg sin otros datos relevantes.

El laboratorio mostró leucocitos 7900 ul, hemoglobina 13.2 g/dl, hematocrito 39%, plaquetas 309000 mm<sup>3</sup>, Na/K 142/3.7 mEq/L, **Glucemia 46 mg/dl**, urea 36 mg/dl, y creatinina 0.65 mg/dl.

1. Médica Residente Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes.

2. Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes.

3. Jefa del Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes. Hospital Británico de Buenos Aires, CABA. Argentina

Correspondencia: Julianavgomez@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

En el contexto de internación post cirugía ginecológica, se indicó ayuno y suspensión de plan de hidratación con dextrosa para realizar test de ayuno que arrojó los siguientes resultados (ver Tabla 1). Al constatar-se 50 mg/dl en glucemia capilar se realizó extracción, la paciente manifestó sensación de hambre como único síntoma de hipoglucemia. La muestra plasmática reveló los siguientes resultados: glucemia 52 mg/dl, insulínemia 9uU/ml y Péptido C 0.7ng/ml. Se interpretó como **hipoglucemia hiperinsulinémica de ayuno** y se solicitaron estudios de imágenes para evaluar un posible insulinoma. La RNM con técnica de difusión de gadolinio no evidenció lesión intra-pancreática. Luego se solicitó cateterismo selectivo pancreático con estimulación con calcio que mostró el siguiente patrón (ver Gráfico 1). Se interpretó el cuadro como probable insulinoma con localización en cola de páncreas y se planteó tratamiento quirúrgico que la paciente no aceptó. Como tratamiento se indicó dieta fraccionada y colaciones cada 2 horas.

## Discusión

La hipoglucemia es un síndrome clínico multifactorial que tradicionalmente se diagnostica a través de la triada de Whipple<sup>4</sup>.

- Disminución anormal de los niveles de glucosa sanguínea.
- Síntomas compatibles con hipoglucemia.
- Reversión de los síntomas cuando la glucosa retorna a su valor normal.

En el estudio de la hipoglucemia, en primer término se deben dividir los pacientes diabéticos (A) de los no diabéticos (B) ya que su evaluación es diferente (ver Gráfico 2).

### A. Pacientes Diabéticos

La prevención de la hipoglucemia en diabetes implica abordar la cuestión en cada contacto con el paciente, si la hipoglucemia es un problema, se deben realizar ajustes en el régimen basal, en la revisión y aplicación de los principios del tratamiento intensivo, y considerar cada uno de los factores de riesgo conocidos para la hipoglucemia, sobre todo en pacientes con hipoglucemias recurrentes inducidas por el tratamiento.

Los factores de riesgo convencionales son:

- Dosificación excesiva o inoportuna de medicamento
- Tipo incorrecto de insulina o secretagogo
- Condiciones bajo las cuales:
  - o La ingesta de hidratos de carbono exógenos o la producción de glucosa endógena reducida
  - o La utilización de glucosa está aumentada
  - o La sensibilidad a la insulina se encuentra aumentada

- o El aclaramiento de insulina se encuentra disminuido

El compromiso de las hormonas contrarreguladoras se evidencia por el grado de deficiencia de insulina endógena, antecedentes de hipoglucemia severa, hipoglucemia asintomática, o ambos; así como antecedente reciente de hipoglucemia con ejercicio previo o al despertar.

En la práctica, la hipoglucemia en pacientes diabéticos se clasifica por sus consecuencias clínicas<sup>5</sup>.

*Hipoglucemia grave:* requiere para su recuperación de la ayuda de otra persona que administre los hidratos de carbono (CH), glucagón u otras medidas. Aunque no se disponga de medición de glucemia, la recuperación neurológica atribuible a la restauración de la concentración normal de glucosa se considera evidencia suficiente.

*Hipoglucemia documentada sintomática:* los síntomas típicos de hipoglucemia son acompañados por una determinación de glucosa en plasma inferior a 70 mg/dl.

*Hipoglucemia asintomática:* determinación de glucosa en plasma inferior a 70 mg/dl sin síntomas acompañantes.

*Hipoglucemia sintomática probable:* síntomas típicos de hipoglucemia que no se acompañan de una determinación de glucosa plasmática, pero que presumiblemente están causados por una concentración de glucosa en plasma inferior a 70 mg/dl.

*Hipoglucemia relativa:* el sujeto con DM muestra los síntomas típicos de hipoglucemia, y los interpreta como indicativos de hipoglucemia, pero la concentración medida de glucosa en plasma es mayor de 70 mg/dl. Refleja el hecho de que los pacientes con mal control glucémico pueden experimentar síntomas de hipoglucemia con niveles de glucosa en plasma superiores a 70 mg/dl<sup>6</sup>.

### B. Pacientes no Diabéticos

Con respecto a los pacientes no diabéticos la clasificación tradicional de hipoglucemia que dividía a los cuadros en hipoglucemias de ayuno y post prandiales dejó de utilizarse. Actualmente las podemos agrupar en dos categorías principales: pacientes enfermos o medicados y pacientes sanos<sup>4,7</sup>.

#### *Paciente enfermo o medicado*

- 1- Drogas
  - a. Insulina o secretagogos
  - b. Alcohol
  - c. Otros
- 2- Enfermedades críticas
  - a. Insuficiencia hepática, renal o cardíaca
  - b. Sepsis
  - c. Inanición
- 3- Deficiencia de cortisol
- 4- Tumor de células no islotes

*Paciente aparentemente sano*

- 1- Hiperinsulinismo endógeno
  - a. Insulinoma
  - b. Trastornos funcionales
    - i. NIPHS (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome)
    - ii. Hipoglucemia post bypass gástrico
    - iii. Hipoglucemia hiperinsulinemica autoinmune

1. Anticuerpos anti insulina

2. Anticuerpos anti receptor de insulina

2- Hipoglucemia accidental, subrepticia o maliciosa.

Fisiopatológicamente las concentraciones circulantes de glucosa en plasma se mantienen dentro de un rango relativamente estrecho por medio de un sistema complejo de controles neurales, humorales y celulares interrelacionados.

Dentro de las condiciones metabólicas comunes, el sistema nervioso central depende por completo de la glucosa plasmática y contrarresta las disminuciones en glucosa sanguínea a través de una respuesta programada.

Una vez ingeridos los alimentos aumentan los valores de insulina circulante debido a la mayor concentración de glucosa plasmática y a la acción de las incretinas. La insulina favorece el transporte de glucosa y aminoácidos al interior de la célula de distintos tejidos, principalmente muscular, adiposo y hepático, en los cuales estimula la síntesis de proteínas y enzimas que intervienen en la gluconeogénesis y la glucólisis. Inhibe la lipólisis, la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

Después de 4 a 6 horas de la ingesta de alimentos, el metabolismo pasa a una fase de ayuno o catabólica. El mismo se caracteriza por la disminución de los niveles de insulina e incremento de los factores contrarreguladores de la hipoglucemia. Los glucorreceptores hipotálamicos inician ciertas respuestas hormonales frente a cifras bajas de glucosa o a su caída rápida aunque no alcance los niveles hipoglucémicos. Los factores anti hipoglucémicos comienzan a actuar casi inmediatamente cuando los niveles de glucosa bajan y siguen ejerciendo su efecto hasta 8 a 12 horas más tarde. La adrenalina, noradrenalina y glucagón aumentan rápidamente, mientras que el cortisol y la hormona de crecimiento (GH) lo hacen con más lentitud.

Durante el período de ayuno se incrementa la producción de glucosa mediante la glucogenólisis y la gluconeogénesis, aportando la primera el 75% de las necesidades en las primeras 12 horas y la segunda el 25% restante.

Si el estado de ayuno persiste, la glucemia disminuye paulatinamente al igual que su utilización, y se produce el cambio hacia una economía energética a expensas de una lipólisis de triglicéridos del tejido adiposo con la formación de glicerol y ácidos grasos libres, que se transforman en el combustible principal de diversos tejidos, reduciéndose aún más la captación de glucosa por

**Tabla 1**

Hora	Glucemia capilar
10:30	118 mg/dl
11:00	118 mg/dl
11:30	98 mg/dl
12:00	81 mg/dl
12:45	50 mg/dl
13:00	98 mg/dl

*E: arteria esplénica, GD: arteria gastroduodenal, H: arteria hepática, MS: arteria mesentérica superior.*

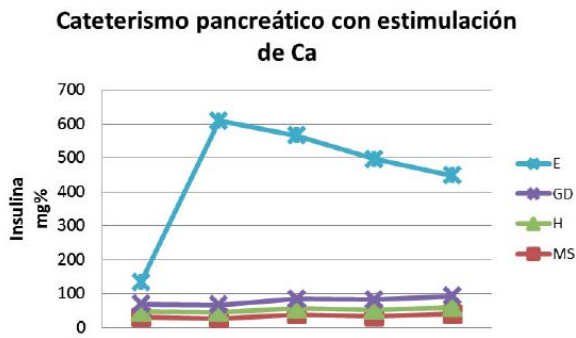
el cerebro<sup>8</sup>. También se forman los cetoadidos, acetoacetato e hidroxibutirato, cuya función es servir como energéticos sustitutivos de la glucosa en el encéfalo.

En cuanto a la contra-regulación, en situación fisiológica, la primera respuesta ante una hipoglucemia es la inhibición de la propia secreción de insulina endógena, situación que no es aplicable al paciente con DM1 y en muchos casos en la DM2. Además hay una serie de hormonas contrarreguladoras cuya acción conduce a un incremento de la concentración plasmática de glucosa: glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento (GH) y cortisol<sup>9</sup>. Existe también una respuesta neurógena a la hipoglucemia iniciada por sensores neurales de glucosa a nivel periférico y central, mediada por diferentes neurotransmisores responsables de algunos de los síntomas neurológicos de la hipoglucemia. Los umbrales de glucemia que inician los diferentes mecanismos contrarreguladores varían<sup>10</sup>, y además se modifican por diferentes situaciones fisiopatológicas que se producen en la DM. El aumento de glucagón constituye, junto con la inhibición de la secreción de insulina, la primera línea de respuesta a la hipoglucemia; estimula la glucogenólisis y favorece indirectamente la gluconeogénesis. La secreción de adrenalina desempeña un papel secundario en la contrarregulación después del glucagón, aunque adquiere importancia cuando la secreción de glucagón es deficiente. Sus acciones incluyen la estimulación de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis hepática (y también renal), y la disminución de la utilización periférica de glucosa<sup>9</sup>. Además, inhibe directamente la secreción de insulina por la célula beta. La hipoglucemia genera además una respuesta del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático, que ejerce acciones contrarreguladoras directas por la acción neural a nivel periférico, limitando la secreción de insulina y estimulando la secreción de hormonas contrarreguladoras. Entre ellas se encuentran la GH y la corticotropina cuya secreción es estimulada a través del hipotálamo. El incremento de cortisol y de GH tiene un efecto hiperglucemiante que se inicia al cabo de 2-3 h, y sus acciones suponen un aumento de la producción hepática de glucosa y una disminución de su utilización a nivel periférico.

En cuanto al cuadro clínico los síntomas y signos de la hipoglucemia se agrupan en dos categorías:



Figura 1.



- Los autonómicos causados por una actividad aumentada del sistema nervioso autónomo (SNA).
- Los neuroglucopénicos causados por una actividad reducida del sistema nervioso central (SNC).

En individuos normales el SNA se descarga cuando la glucemia disminuye aproximadamente a 70 mg %. Si la respuesta no restaura la euglucemia los síntomas suelen producirse con glucemias cercanas a 55 mg %. Los síntomas neuroglucopénicos comienzan con glucemias inferiores a 50 mg %. Dentro de los síntomas derivados de la descarga simpática se destacan: debilidad, sudoración, taquicardia, palpitaciones, temblor, nerviosismo e irritabilidad, sensación de hambre y náuseas o vómitos (raros).

Los síntomas neuroglucopénicos dependen del área cerebral afectada, siendo más sensible el neocórtex que el bulbo.

- Cortical: desorientación, somnolencia, palabras incoherentes.
- Subcortical: Actividad motriz no controlada, simpaticotonía (sudoración, taquicardia, midriasis).
- Mesencéfalo: espasmos tónicos, Babinski positivo.
- Miencéfalo: Coma, respiración superficial, bradicardia, miosis, hipotermia

Los signos físicos usuales durante una hipoglucemia incluyen: taquicardia, dilatación pupilar, palidez, piel fría, signos neurológicos tales como hemiparesia, reflejo cutáneo plantar extensor, afasia transitoria, convulsiones, posturas de descerebración o decorticación y coma.

Se recomienda la evaluación y tratamiento de la hipoglucemia sólo en los pacientes que presentan tríada de Whipple y signos o síntomas coincidentes con la hipoglucemia<sup>4</sup>.

Se debe confirmar un valor bajo de glucemia al tiempo que aparezcan los síntomas y que se alivien al corregir los valores bajos de glucosa. La presencia de síntomas concurrentemente con valores normales de glucosa descarta la posibilidad de trastorno hipoglucémico. Las automediciones realizadas con reflectómetros de glucemia capilar pueden no ser totalmente fiables. Una historia de síntomas neuroglucopénicos o la presencia de glucemia por debajo de 50 mg/dl requieren posteriores estudios<sup>11</sup>.

Se recomienda revisar la historia clínica, hallazgos físicos y resultados de laboratorio en busca de datos sobre trastornos de específicos (drogas, enfermedades graves, deficiencias hormonales, tumores pancreáticos de células no islotes).

Cuando la causa del trastorno de hipoglucemia no es evidente, debe medirse la glucosa plasmática, insulina, péptido C, proinsulina y Beta – hidroxibutirato. Además concentraciones de agentes hipoglucemiantes orales, si fuera posible. Debe ser realizado en un episodio de hipoglucemia espontánea, luego de la toma de muestra se sugiere observar la respuesta de la glucosa plasmática tras la inyección iv de 1.0 mg de glucagón. También deben medirse los anticuerpos de insulina.

Estos pasos tienen por objetivo distinguir si la hipoglucemia es hiperinsulinémica o no y en el caso de serlo si ésta es endógena o exógena.

Los hallazgos de los síntomas, signos o ambos con concentraciones plasmáticas de glucosa en menos de 55 mg/dl (3.0 mmol/litro), insulina de al menos 3.0 uU/ml (18 pmol/litros), péptido C de al menos 0.6 ng/ml (0.2 nmol/litro), y proinsulina de al menos 5.0 pmol/litro documentan hiperinsulinemia endógena. Niveles de Beta- hidroxibutirato de 2.7 mmol/litro o menos y un aumento en la glucosa en plasma de al menos 25 mg/dl (1.4 mmol/l) después de glucagón iv indican hipoglucemia mediada por la insulina (o por un IGF).

Cuando no se puede observar un episodio de hipoglucemia espontánea, se debe recrear formalmente las circunstancias en que es probable desencadenar una hipoglucemia sintomática, esto es: durante una prueba de ayuno de hasta 72 hs o después de un test de comida mixta.

Protocolo sugerido para la prueba de ayuno prolongado (72 h)

Durante este tiempo el paciente sólo puede tomar bebidas sin calorías y sin cafeína.

Debe suspender todos los medicamentos que no sean esenciales.

Asegurar que el paciente esté activo durante las horas de vigilia.

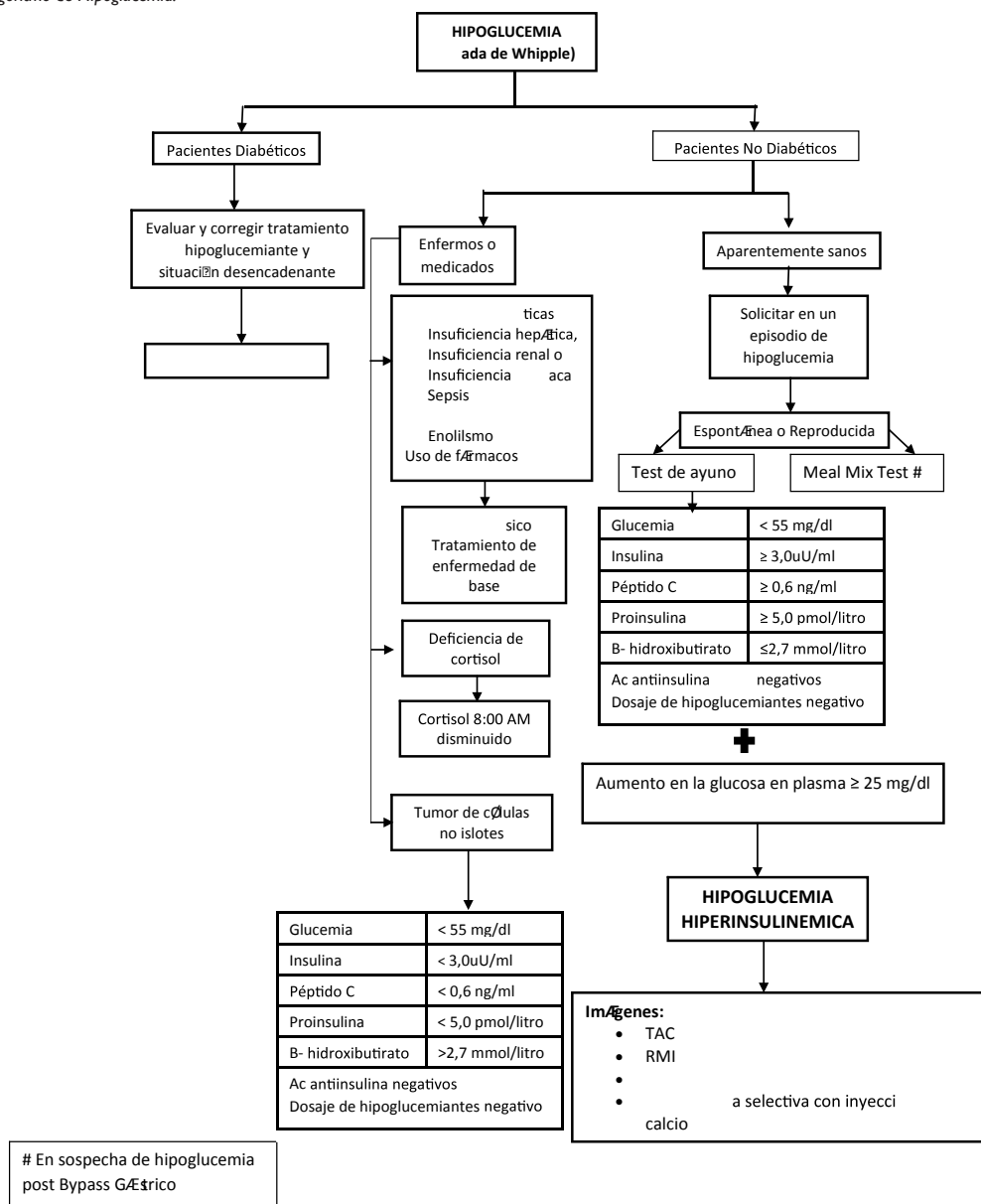
Recoger muestras de glucosa en plasma, insulina, péptido C, proinsulina y beta -hidroxibutirato cada 6 h hasta que la concentración de glucosa plasmática sea menor a 60 mg/dl (3.3 mmol/litro), en ese momento la frecuencia de muestreo debe aumentarse a cada 1 a 2 horas.

Las muestras para la insulina, péptido C y proinsulina se deben enviar para el análisis sólo en aquellas en las que la concentración de glucosa plasmática sea inferior a 60 mg/dl (3.3 mmol/litro).

Terminar el ayuno cuando la glucosa en plasma sea inferior a 45 mg/dl (2.5 mmol/l) y el paciente presente síntomas y / o signos de hipoglucemia (o si han transcurrido 72 horas sin síntomas).

La decisión de terminar el ayuno antes de las 72 h no debe estar basada solo en una baja concentración de

Figura 2. Algoritmo de Hipoglucemia.



glucosa plasmática en ausencia de síntomas o signos, debido a que algunos individuos sanos, especialmente mujeres y niños, tienen niveles bajos de glucosa durante el ayuno prolongado.

Alternativamente, el ayuno se puede terminar cuando la glucosa plasmática sea inferior a 55 mg/dl (3.0 mmol/litro) sin síntomas o signos si la tríada de Whipple se documentó de manera inequívoca en una ocasión anterior.

La decisión de terminar el ayuno debe basarse en la glucemia medida en laboratorio, no los estimados por monitoreo capilar.

Si se considera necesario tratar con urgencia debido a síntomas graves, se debe obtener muestras antes de la administración de glucosa.

Al final del ayuno, recoger muestras de glucosa, insulina, péptido C, proinsulina, beta - hidroxibutirato, y,

en lo posible, medición de agentes hipoglucemiantes. A continuación se puede inyectar 1 mg de glucagón por vía intravenosa y medir en plasma glucosa 10, 20, y 30 minutos más tarde. En individuos sanos o en los que padecen hipoglucemia no mediada por insulina se obtendrá una respuesta de incremento en los niveles de glucemia inferior a 25 mg/dl, mientras que en los que padecen hipoglucemia mediada por insulina el incremento en los niveles de glucosa será de 25 mg/dl o mayor. Este incremento es debido al efecto glucogénico y anti glucogenolítico de la insulina.

Anticuerpos anti insulina deben ser medidos, pero no necesariamente durante la hipoglucemia<sup>4,7,11</sup>.

Protocolo sugerido para Meal Mix Test (Test de comida mixta)

Comenzar la prueba luego de un ayuno nocturno.

Utilizar una comida mixta similar a la que refiera el pa-

ciente que le ha causado síntomas (o una comida mixta fórmula comercial).

Recoger muestras de glucosa en plasma, insulina, péptido C, y la proinsulina antes de la ingestión y cada 30 minutos a través de 300 minutos después de la ingestión de la comida.

Observar al paciente para los síntomas y/o signos de hipoglucemia y pedir al paciente que lleve un registro escrito de todos los síntomas, en forma programada desde el inicio de la ingesta. Si es posible, evitar el tratamiento hasta que la prueba se ha completado.

Una concentración baja de glucosa en plasma es una condición necesaria, aunque no sea en sí misma suficiente. Por lo tanto, la prueba de comida mixta debe interpretarse sobre la base de mediciones de laboratorio, no los estimados con monitoreo de glucosa capilar.

Si se considera necesario tratar antes de 300 min a causa de síntomas graves, obtener muestras antes de la administración de los hidratos de carbono.

Se deben enviar para análisis de insulina, péptido C y proinsulina sólo aquellas muestras en que la glucosa en plasma es menor de 60 mg/dl (3.3 mmol/litro), y se debe obtener una muestra para la medición de hipoglucemiantes orales, si la tríada de Whipple se ha demostrado. En ese caso, los anticuerpos frente a la insulina también deben estar medidos, éstos son la clave diagnóstica en la hipoglucemia autoinmune.

La prueba es positiva si el paciente experimenta síntomas de neuroglucopenia con glucemias menores de 50 mg/dl. No da diagnóstico específico, sino sólo confirmación

bioquímica. Todo paciente con test de comida mixta positiva también debe realizar prueba de ayuno<sup>4,11</sup>.

En un paciente con hipoglucemia hiperinsulinémica documentada de ayuno o postprandial, sin consumo de hipoglucemiantes orales, y anticuerpos de insulina circulantes negativos, se debe realizar procedimientos para la localización de un insulinoma. Estos pueden incluir la tomografía computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RMN), ecografía trans abdominal y endoscópica, si es necesario cateterismo pancreático con inyección de calcio<sup>9</sup>.

Estudios de imágenes negativos no excluyen la presencia de tumor, la TAC tiene una sensibilidad 70-80%, la RNM 85% y la ecografía endoscópica 90%.

La arteriografía selectiva con inyección de calcio se considera positiva si duplica o triplica la concentración de insulina en respuesta a la infusión de calcio en una o más de las arterias. La región del páncreas irrigada por esas arterias tiene células beta anormales que sugieren insulinoma e hiperplasia/nesidioblastosis<sup>11,13</sup>.

El tratamiento depende de la causa que origina la hipoglucemia. En pacientes diabéticos en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina el ajuste de la medicación, las medidas higienicodietéticas adecuadas y la reducción de los factores de riesgo son los puntos clave para el manejo. En los pacientes no diabéticos se debe abordar según la enfermedad desencadenante de los síntomas. Respecto al caso presentado el tratamiento médico del insulinoma incluye la ingesta frecuente de alimentos, diazóxido y análogos de somatostatina. El tratamiento quirúrgico se basa en enucleación o pancreatectomía parcial.

## Bibliografía

1. Philip E. Cryer: Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 2007; 117: 868-70.
2. Choudhary P, Amiel SA. Hypoglycaemia: Current management and controversies. *Postgrad Med J* 2011; 87: 298-306.
3. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2009; 52: 38-41.
4. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 709-28.
5. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245-9.
6. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, et al. Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr* (2013); 60: 517.
7. Service FJ. Hypoglycemic Disorders. *N Engl J Med* 1995; 332: 1144-52.
8. Umesh Masharani, Stephen E. Gitelman. Trastornos hipoglucémicos. Capítulo 18. Greenspan. *Endocrinología básica y clínica*. 9ª edición.
9. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902-12.
10. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine response to hypoglycemia. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1212: 12-28.
11. J. M. García López. Protocolo diagnóstico de la hipoglucemia. *Medicine* 2004; 9: 1071-4.
12. Rosch T, Lightdale CJ. Localization of pancreatic endocrine tumor by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326: 1721-6.
13. Martínez O, Darío, Silva Q, et al. Test de estimulación intraarterial selectiva con calcio en el diagnóstico de localización de insulinomas: Casos clínicos. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 71-4.

# Vasculitis sistémicas, enfermedades del tejido conectivo e hipertensión pulmonar

Juan Carlos Barreira, Damián Duartes Noé

## RESUMEN

Las vasculitis sistémicas son un grupo heterogéneo que pueden comprometer el parénquima pulmonar y ocasionar concomitantemente hipertensión pulmonar; así como en las enfermedades del tejido conectivo, nuestro objetivo fue revisar las características clínicas, serológicas y la evidencia disponible sobre la coexistencia de ambos procesos en ambas entidades.

**Palabras clave:** Hipoglucemia, diabetes, síntomas.

## ABSTRACT

Systemic vasculitis is a heterogeneous group that may compromise the lung parenchyma and concomitantly lead to pulmonary hypertension, as well as in connective tissue disease, our aim is to review the clinical and serological characteristics and the available evidence on the coexistence of both processes in both entities.

**Key words:** vasculitis, pulmonary hypertension, ANCA, Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus.

## Introducción

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de enfermedades, que se caracterizan por la inflamación de los vasos sanguíneos y que tienen una expresión clínica con características sistémicas. Generalmente, en las vasculitis, los territorios afectados y el calibre de los vasos sanguíneos son variados y frecuentemente combinados, lo que hace que las manifestaciones clínicas puedan ser localizadas o extensas, pero también heterogéneas e inespecíficas. Por ello, el proceso diagnóstico suele ser complejo y requerir una combinación de criterios clínicos, humorales, radiológicos e histológicos. La vasculitis puede ocurrir como un trastorno primario, tales como la poliarteritis nodosa (PAN), granulomatosis eosinófila con poliangeitis (GEPa o síndrome de Churg-Strauss) y granulomatosis con poliangeitis (GPA) (granulomatosis de Wegener), o bien como una complicación o proceso secundario en una enfermedad del tejido conectivo (ETC), infección, medicación o malignidad<sup>1</sup>. Las ETC que pueden asociarse con vasculitis incluyen lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia sistémica, sarcoidosis y enfermedad mixta del tejido conectivo.

Los síntomas generales de vasculitis incluyen fiebre, astenia y la pérdida de peso. La expresión del compromiso cutáneo puede ser variado y presentarse como: púrpura, pápulas pruriginosas, nódulos subcutáneos y úlceras, livedo reticularis, fenómeno de Raynaud y ciano-

sis periférica, no son específicas de ningún tipo particular de vasculitis<sup>2</sup>. Así también puede ocurrir la coexistencia de la rara, pero potencialmente mortal complicación ocasionada por la hipertensión arterial pulmonar (HTP)<sup>3</sup>. También se puede producir afección de la mucosa, con úlceras orales y nasales recurrentes, gingivitis, pólipos nasales, rinitis, sinusitis, queilitis u otitis media como expresión del compromiso multi-orgánico en algunos pacientes.

## Vasculitis sistémica

En la conferencia internacional de consenso en Chapel Hill se revisaron diferentes tópicos relacionados con la nomenclatura, definiciones de las vasculitis sistémicas y se incorporaron nuevas categorías no incluidas previamente<sup>4</sup>.

Las vasculitis asociadas a anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (vasculitis-ANCA) comprenden tres entidades que involucran vasos de pequeño calibre: GPA, poliangeitis microscópica (PAM) y la GEPa<sup>5</sup>. En 1954, Godman y Churg observaron que estas tres entidades compartían ciertas similitudes histológicas a pesar de sus diferencias clínicas<sup>6</sup>. Este vínculo pudo validarse tres décadas después, con el descubrimiento de los anticuerpos ANCA y el hallazgo de que la mayoría de los pacientes con GPA, PAM y, en menor medida con GEPa presentaban seropositividad para los mismos. En 1985 se describió un patrón de inmunofluorescente difuso (ANCA-C) en los neutrófilos de los pacientes con GPA, y posteriormente un patrón perinuclear (ANCA-P) en pacientes con GPA, PAM y vasculitis limitada al riñón<sup>7</sup>. Los ANCA-C están dirigidos directamente contra la proteinasa-3 (ANCA-PR3) y los ANCA-P contra la mieloperoxidasa (ANCA-MPO), ambas serino-proteasas constitutivas de los gránulos primarios de neutrófilos y monocitos<sup>8</sup>.

Servicio de Reumatología y Cátedra de Medicina III Pontificia Universidad Católica Argentina.

Correspondencia: jbarreira@hbritanico.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

La HTP se define como una presión arterial pulmonar media medida por cateterismo derecho de (PAP)  $\geq 25$  mmHg<sup>9-11</sup>, es una condición fatal causada por obstrucción de las pequeñas arterias con remodelación y proliferación originando elevación de la PAP y resistencia pulmonar aumentada frecuentemente conduce a insuficiencia cardíaca derecha y muerte<sup>12,13</sup>.

La afectación pulmonar es común a todas las vasculitis ANCA. En la GPA pueden presentar compromiso de vías aéreas superior e inferior, en las vías aéreas superiores suele hallarse desde perforación del tabique nasal, la nariz de silla de montar, ulceración, epistaxis hasta sinusitis recurrente, así como, complicaciones potencialmente severas como estenosis subglótica y estenosis bronquiales, manifestándose con estridor laríngeo, ronquera, tos persistente, sibilancias, etc. El estudio funcional respiratorio puede mostrar un patrón obstructivo a causa de estas lesiones estenóticas laringotraqueobronquiales<sup>14</sup>.

En la GPA y PAM, los síntomas varían desde lesiones radiológicas asintomáticas, tos, disnea de esfuerzo y dolor torácico, hasta hemorragia alveolar. Ambas pueden presentar capilaritis y alveolitis pulmonar con igual frecuencia. Como distinción, en la GPA suelen formarse masas granulomatosas, con el hallazgo frecuente de infiltrados pulmonares y nódulos generalmente múltiples, bilaterales y cavitados<sup>15</sup>. En la PAM pueden ocurrir lesiones pulmonares necrotizantes agudas. En la GEPA, (llamado originalmente síndrome de Churg-Straus) la manifestación clínica inicial suele ser el asma (de inicio en la edad adulta), que junto a la rinitis alérgica pueden formar parte de la primera etapa (o prodrómica) de la enfermedad. Es característico el hallazgo de compromiso ventilatorio obstructivo en el examen funcional respiratorio junto a infiltrados pulmonares migratorios.

Alrededor del 10% de los pacientes se presentan con necrosis de las puntas de los dedos. Participación extrapulmonar también puede ocurrir, como lesiones de la piel, isquemia mesentérica, neuropatía periférica y miocarditis. La PAM tiene muchas similitudes con la GPA. Se caracteriza por glomerulonefritis en el 90% de los pacientes, y expresión clínica variada de la piel, aparato locomotor, pulmonar y gastrointestinal en 50-60% de los pacientes<sup>16,17</sup>. Existen pocos casos reportados de HTP provocada por vasculitis asociada a ANCA y su mecanismo es desconocido.

## Enfermedades del Tejido Conectivo

Las enfermedades del tejido conectivo (ETC) como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren, y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) entre otras pueden presentar vasculitis pulmonar y desarrollar hipertensión pulmonar. Pocos estudios se han centrado en la HTP como expresión de

vasculitis pulmonar asociado con ETC y si bien su tratamiento aún no se halla bien esclarecido, en un reciente meta-análisis de los datos surgidos de las evaluaciones de tratamiento para la HTP en general (19 estudios) y en ETC específicamente (nueve estudios) comparando los efectos de agentes vasodilatadores pulmonares, fueron analizados los datos proveniente de 3073 pacientes con HTP en general y 678 en ETC. Se evaluó la utilidad de inhibidores de la fosfodiesterasa-5, antagonistas del receptor de la endotelina (bosentan y ambrisentan) y análogos de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), poniendo en evidencia que los tres tipos de agentes utilizados para el tratamiento de la HTP fueron efectivos, sin embargo, la limitada información disponible en ETC hacen necesario mayor número de estudios, dado que los diferentes tratamientos podrían ser menos eficaces<sup>18</sup>.

En LES la vasculitis es frecuente, Ramos Casal y col. en 670 pacientes con LES, comunicó 11% con vasculitis, sin embargo, sólo 32 (42%) cumplían las definiciones Chapel Hill<sup>19</sup>. Las lesiones cutáneas fueron la principal presentación clínica en esta cohorte, el compromiso visceral vasculítico se evidenció en aproximadamente en el 10% de los pacientes<sup>19</sup>. Aunque la patogénesis exacta de vasculitis en el LES no se conoce con certeza, se sabe que la trombosis y la inflamación de la endotelio se hallan involucrados. En algunos pacientes, puede haber también vasculopatía inflamatoria en ausencia de deposición de complejos inmunes a través del llamado fenómeno de Schwartzman. Esto implica la activación del endotelio vascular y la regulación de los receptores de adhesión celular (por ejemplo, E-selectina), junto con la activación de los neutrófilos y la formación resultante de un tapón vaso-oclusivo<sup>20</sup>. Las estimaciones de la prevalencia de HTP en pacientes con LES es de 0.5% a 14%, lo que sugiere que la HTP puede ser más común de lo que se creía anteriormente<sup>21</sup>.

La mayoría de los pacientes con LES e HTP son mujeres (90%), las tasas de supervivencia a 3 y 5 años es de 45% y 17%, respectivamente, y el pronóstico es peor que en los pacientes con HTP idiopática (HTPI)<sup>22</sup>. Al igual que en la HTPI, la disnea es la expresión clínica más frecuente. Evidencia de hipertrofia del ventrículo derecho y dilatación se puede encontrar en la ecocardiografía, incluso antes de la aparición de la disnea, recientemente se ha reevaluado su utilidad para predecir la mortalidad<sup>23</sup>. Los cambios vasculares en la HTP asociada a LES son similares a los observados en HTPI, y comprenden hiperplasia de la íntima, hipertrofia muscular y engrosamiento de la capa media. Varios mecanismos se han propuesto para el desarrollo de la HTP, incluyendo vasoconstricción además de vasculitis y trombosis. Hay una clara asociación con antifosfolípidos y anticardiolipinas, y una débil asociación con anticuerpos anti-células endoteliales. La presencia de anticoagulante lúpico no parece estar relacionada con el desarrollo de HTP. Los niveles séricos de endotelina son



elevados en pacientes con LES con HTP y se correlacionan con presiones arteriales pulmonares calculadas por ecocardiografía. En contraste a lo que ocurre en esclerodermia sistémica (ES), los pacientes con HTP asociada con LES o EMTC la utilización de inmunosupresores puede ser de utilidad. Un estudio reciente, mostró que 5 de 12 pacientes con LES, respondían a la utilización de ciclofosfamida (600 mg / m<sup>2</sup>) en pulsos mensuales concomitantemente con glucocorticoides sistémicos, mientras que ninguno de los pacientes con ES respondieron a este régimen de tratamiento<sup>24,25</sup>. Si el tratamiento inmunosupresor es eficaz, existe la posibilidad luego de la inducción de los primeros seis meses de pulsos de ciclofosfamida de realizar el mantenimiento con azatioprina (AZA) o micofenolato mofetilo a fin de evitar posibles eventos adversos de la ciclofosfamida<sup>26</sup>. Se puede combinar ciclofosfamida y corticosteroides con prostaciclina sintética (por ejemplo, epoprostenol e iloprost) o con el antagonista dual del receptor de endotelina 1 ET-1 bosentan. Se examinó la eficacia del bosentan en la HTP relacionada con ETC en el estudio TRUST, que analizó a 53 pacientes con sintomáticos (clase funcional III de la OMS) HTP asociada con esclerodermia sistémica (n=42), LES (n=5) o ETC indiferenciadas o superpuestas (n=6)<sup>27</sup>. La terapia con bosentan se asoció con una mejoría de la clase funcional de la OMS o no presentaron cambios en las semanas 16 y 48 en el 94% y 85% de los pacientes, respectivamen-

te. Sólo el 15% de los pacientes empeoró durante el curso del estudio, con un 92% de los pacientes estar vivo a las 48 semanas.

El SS es una enfermedad autoinmune de progresión lenta que afecta al 0.5-1.0% de la población, se observa en mujeres de mediana edad y puede ocurrir como una condición primaria o secundaria a otros trastornos autoinmunes sistémicos, incluyendo el LES y ES<sup>28,29</sup>. Se caracteriza por la infiltración linfocítica del lagrimal y glándulas salivales, con deterioro de la función secretora ocasionando boca y ojos secos; como manifestaciones extraglandulares pueden producir síntomas relacionados con el sistema vascular, piel, aparato respiratorio, renal, hepático y signos neurológicos. El Consenso Americano Europeo basado en criterios de clasificación para el diagnóstico de SS Primario incluyen evaluaciones subjetivas y objetivas de las manifestaciones de sequedad, presencia de anticuerpos contra complejos Ro / SSA y La / SSB y características histopatológicas de la glándula salival<sup>30</sup>. La vasculitis es una característica en algunos casos de SS, y se asocia con manifestaciones cutáneas localizadas (púrpura) o vasculitis necrotizante sistémica involucrando arterias pequeñas y medianas, relacionadas en ocasiones a la presencia de crioglobulinemia. El compromiso pulmonar puede comprender la enfermedad pulmonar intersticial, como la neumonía intersticial linfocítica y la HTP, si bien estos últimos no son frecuentes<sup>31,32</sup>.

## Bibliografía

- Rodríguez Pla A. Poliarteritis nodosa. Granulomatosis de Wegener y otras vasculitis primarias sistémicas necrotizantes. En: Cañete Crespillo JD et al. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 5ª ed. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 2008. p 293-304.
- Scott DG, Watts RA. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 607-10.
- Shahane A. Pulmonary hypertension in rheumatic disease: epidemiology and pathogenesis. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1655-67.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
- Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis: EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.
- Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954; 58: 533-53.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 488-94.
- Sinico RA, Radice A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing: detection methods and clinical application. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (3suppl 82): S112-117.
- Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl): S55-S66.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(Suppl): S43-S54.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
- Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl S): I35-245.
- Fukumoto Y, Tawara S, Shimokawa H. Recent progress in the treatment of pulmonary arterial hypertension: Expectation for rho-kinase inhibitors. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211: 309-20.
- Wung PK, Stone JH. Therapeutics of Wegener's granulomatosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 192-200.
- Belmont HM. Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006; 64: 60-6.
- Scott DG, Watts RA. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 607-10.
- Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 148-57.
- Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open* 2013; 3: e003113.
- Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine* 2006; 85: 95-104.
- Elsah M, Abdelaziz A, Abbas A, et al. Quantification of circulating endothelial cells in peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients: a simple and reproducible method of assessing endothelial injury and repair. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1495-9.
- Haas C. Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Bull Acad Natl Med* 2004; 188: 985-97.
- Chung SM, Lee CK, Lee EY, et al. Clinical aspects of pulmonary

- hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 866-72.
23. Hübbe-Tena C, Gallegos-Nava S, Márquez-Velasco R, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: echocardiography-based definitions predict 6-year survival. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1256-63.
  24. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130: 182-9.
  25. Prete M, Fatone MC, Vacca A, et al. Severe pulmonary hypertension as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 267-74.
  26. Iaccarino L, Rampudda M, Canova M, et al. Mycophenylate mofetil: what is its place in the treatment of autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev* 2007; 6: 190-5.
  27. Denton CP, Pope JE, Peter HH, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases; TRAclear Use in PAH associated with Scleroderma and Connective Tissue Diseases (TRUST) Investigators. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1222-8.
  28. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol* 2006; 24: 393-413.
  29. Ahmed S, Palevsky HI. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a review. *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 103-24.
  30. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
  31. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, et al. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 299-315.
  32. Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Presse Med* 2011; 40 (1Pt2): e49-64.

# La investigación como instrumento de formación de profesores de la Escuela de Enfermería del Hospital Británico. Una experiencia académica con impacto en la comunidad docente

Teresa Gómez<sup>1</sup>, Fernando Napoli<sup>2</sup>, Patricia Tilli<sup>3</sup>

## RESUMEN

Desde hace varios años se han planteado interrogantes sobre la imagen que la sociedad posee de la Enfermería como profesión, y la dificultad que desde la práctica misma se ha tenido para hacer visible e identificable las competencias propias del rol profesional de Enfermería, aún hoy -a pesar de los logros en el grado académico (máster, doctorado) se observa que la sociedad no reconoce la Enfermería como una disciplina autónoma e independiente. Los efectos de esta situación sobre la autoestima de los estudiantes de Enfermería ha sido detectada por los docentes de la Escuela de Enfermería del Hospital Británico de la Ciudad de Buenos Aires en su práctica cotidiana, razón que motivó un trabajo que combinó varias etapas: a) de formación de docentes, b) de investigación de campo sobre la imagen que los pacientes del Hospital Británico poseen de los enfermeros, c) el análisis de resultados d) bajada al aula de los mismos y e) desarrollo de propuestas para revertir la situación dentro y fuera del espacio áulico. En el presente trabajo se expone tanto la experiencia de investigación realizada como los efectos positivos en materia de formación del profesorado, además de la interacción de los docentes, los alumnos y la comunidad hospitalaria.

**Palabras clave:** Educación, Enfermería, Investigación, Rol profesional.

## ABSTRACT

For several years questions have raised about the image that society has of Nursing as a profession, and the difficulty that has been visible and identifiable from the practice itself of the competences inherent to the professional role of Nursing, still today -despite the achievements in the academic degree (MA, PhD) it can be seen that society does not recognize Nursing as an autonomous and independent discipline. The effects of this situation on the self-esteem of nursing students has been detected by the teachers of the School of Nursing of the British Hospital of Buenos Aires City in their daily practice, motivating a task that combined several stages: a) teacher training, b) field research on the image of the British Hospital patients have of nurses, c) analysis of results d) informing the classroom thereof and, e) development of proposals to reverse the situation inside and outside the classroom space. In the present work it is exposed both the experience of research conducted as well as the positive effects on teacher training, in addition to the interaction of teachers, students and hospital community.

**Key words:** Education, Nursing, Research, Professional role.

## Comentarios Preliminares

*Hoy, más que nunca, los profesionales de la educación juegan un papel clave en la mejora de la calidad de la educación. Los resultados de la investigación han proporcionado una mayor comprensión de las prácticas educativas y de los contextos institucionales; no obstante, vemos la necesidad de que el profesorado asuma el papel de investigador de la educación. La imagen del profesorado investigador se considera como una herramienta de transformación de las prácticas educativas<sup>1</sup>.*

Desde 1890, año en que se fundó la Escuela de Enfermería del Hospital Británico (HB) en la Ciudad de Buenos Aires constituyéndose en la primera Escuela con el modelo de Florence Nigthingale habilitada en el país – anexo a un hospital con residencia para sus estudiantes, “El Nurses Home” – hasta la fecha han regresado 1720 profesionales de Enfermería formados holísticamente si-

guiendo los principios de excelencia que caracterizan a la Institución<sup>2</sup>. La Escuela cuenta en la actualidad con un plantel de 9 docentes profesionales en Enfermería con diferente grado académico (licenciatura y maestría) en la planta estable. Se trata de un plantel de docentes-técnicos, con recursos y competencias para resolver eficientemente problemas educativos. Sin embargo, estos altos niveles de formación técnico-académica no se reflejaban en la producción científica vinculada a la Enfermería: la investigación se ha mantenido como una actividad que coexiste separada de la docencia.

En este marco, y concibiendo al “(...) profesor como investigador y al proceso de formación como un proceso de investigación sobre su propia práctica (...)” –según las palabras de Ángel Pérez Gómez<sup>3</sup>– y reconociendo que el proceso de investigación enriquece tanto al docente-investigador como a toda la comunidad educativa, desde la Dirección de la Escuela de Enfermería del HB se propuso iniciar un proceso progresivo de formación de sus docentes en el área de investigación. Este proyecto no solo supuso un compromiso de la institución y un gran esfuerzo cognitivo del plantel docente, sino que redundó en un crecimiento personal y profesional de enorme riqueza que se espera se derrame sobre toda la comunidad hospitalaria. A través de las palabras de Latorre Beltran podemos descri-

1. Directora de la Escuela de Enfermería del Hospital Británico.
2. Director de la Maestría en Docencia Universitaria de la UTN. BA y del Doctorado en Educación de la UCSF.
3. Docente e investigadora de la UTN.BA

Correspondencia: tgomez@hbritanico.com.ar

bir con claridad la importancia que la experiencia propuesta por la Dirección de la Escuela de Enfermería del HB posee a nivel de profesionalización de su plantel docente:

*En el ámbito de la capacitación docente la propuesta de la enseñanza como la investigación se constituye en una modalidad de formación que integra la docencia y la investigación en las aulas, de forma que esta y la formación profesional son procesos interrelacionados. La profesión docente requiere desarrollar constantemente nuevos conocimientos en relación con los cambios continuos que tienen lugar en la sociedad; de ahí que la acción investigadora de los docentes se constituya en su elemento profesionalizador<sup>1</sup>.*

## Fundamentos de la experiencia

Si reconocemos la formación en investigación como instrumento profesionalizador del personal docente, en el caso particular de los profesionales de Enfermería, es importante señalar que la investigación adquiere un valor adicional en lo vinculado al aumento del cuerpo teórico propio de la profesión.

En este sentido cabe señalar que numerosos conocimientos necesarios para el ejercicio de la Enfermería (como por ejemplo en el campo de la fisiología, anatomía, bioquímica, etc.) son tomados de estudios realizados por profesionales de otras áreas de la salud, lo que redundará en una falta de autonomía teórica y en una consecuente falta de reconocimiento de la profesión en el ámbito académico-científico.

Al respecto Pardo<sup>4</sup>, señala que “(...) el enfermero debe cultivar un campo propio de investigación y, en él, no debería depender exclusivamente de lo que investiguen otros profesionales de la salud. El campo que es especial responsabilidad de la Enfermería debe ser trabajado por ella misma”. Siguiendo la misma línea de pensamiento Escudero Hermoso asegura:

*La investigación en Enfermería surge de la necesidad de profundizar en el cuerpo propio de los conocimientos de forma continua. Ello permite mejorar la calidad de la asistencia prestada por los profesionales y potenciar el desarrollo de la Enfermería. Constituye una parte fundamental para una correcta atención a los enfermos, por tanto la acción de investigar debe estar al alcance de todo enfermero<sup>5</sup>.*

Asumiendo la responsabilidad frente a los supuestos planteados como formador de Enfermeros profesionales y formador de formadores simultáneamente, la Dirección de la Escuela de Enfermería del HB inició a comienzos del 2014 una experiencia que se desarrolló en varias etapas:

1. formación de los docentes de la Escuela de Enfermería en investigación,
2. investigación de campo en el ámbito del Hospital Británico,
3. análisis y evaluación de los resultados obtenidos,
4. bajada al aula del producto obtenido, y
5. propuestas de intervención la situación dentro y fuera del espacio áulico.

El punto de partida fue un interrogante que desde hace varios años se ha planteado –hasta podríamos decir instalado– en el ámbito de la comunidad hospitalaria del HB vinculado a la imagen que la sociedad posee de la Enfermería como profesión y, la dificultad que desde la práctica misma han tenido los profesionales del área para hacer visible e identificable las competencias propias del rol profesional de Enfermería como disciplina autónoma e independiente, a pesar de los avances en el grado académico de los profesionales.

Al mismo tiempo, los docentes de la Escuela de Enfermería de la HB han detectado los efectos que esta realidad tiene sobre la autoestima de los estudiantes de Enfermería y en su continuidad en la carrera, razón por la cual se decidió problematizar esta situación y utilizarla como disparador de un proyecto de investigación que formó parte de la experiencia de formación de docentes-investigadores.

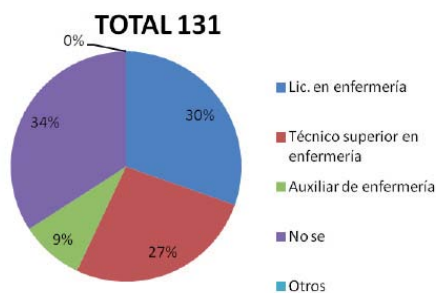
Cabe señalar, que esta experiencia se encuentra en pleno desarrollo. En la actualidad se está finalizando con la cuarta etapa. Paralelamente se está elaborando una propuesta de intervención en la comunidad hospitalaria con el fin de revertir los efectos negativos que poseen –sobre la identidad profesional del personal de enfermería y de los estudiantes del HB– los estereotipos y modelos culturales según los cuales el profesional de enfermería sólo reviste el estatus de auxiliar del médico. Esta propuesta, perteneciente a la quinta y última etapa de la experiencia descrita en el presente trabajo, debe ser elevada y aprobada por las autoridades del HB previamente a su implementación.

### **Primera etapa, formación de docentes investigadores.**

En primera instancia, y con el objetivo de dar el puntapié inicial a la experiencia propuesta, la Dirección de la Escuela de Enfermería del HB decidió proporcionar herramientas metodológicas de investigación a los docentes-enfermeros como un nuevo ingrediente del proceso de formación continua de su plantel docente. Para ello, durante el mes de febrero y marzo de 2014 se dictó un taller de Metodología de la Investigación. El mismo consistió en seis encuentros semanales a cargo de docentes expertos en el área –se contó con la colaboración de docentes-investigadores categorizados en el Programa de Incentivos del Ministerio de Educación pertenecientes al plantel de docentes-investigadores de la Facultad Regional Buenos Aires de la Universidad Tecnológica Nacional (UTN.BA)–.

Esta capacitación facilitó a los docentes-enfermeros participantes tanto el manejo de teorías y prácticas metodológicas, como el desarrollo de nuevas competencias (conocimientos, habilidades, actitudes) necesarias para la elaboración de proyectos de investigación de manera crítica y ética, lo cual constituye en la actualidad, una necesidad innegable para el desarrollo profesional del plantel de docentes-enfermeros de la Escuela de Enfermería del HB de manera que puedan sumar-

Gráfico 1. Conocimientos de los pacientes



se a la comunidad científico-académica con la visión de contribuir al desarrollo de su experticia respondiendo de ésta manera a las necesidades de la población.

### Objetivos específicos de la capacitación

Entre los objetivos planteados para la capacitación podemos destacar, que el profesor-enfermero:

- desarrolle el pensamiento crítico en la utilización de textos académicos y de divulgación científica.
- conozca y se apropie del proceso de investigación científica y sus componentes teóricos-metodológico
- desarrolle las competencias necesarias para realizar trabajos de investigación dentro del área educativa y formación profesional de Enfermería respondiendo a las necesidades surgida de la sociedad.

### Metodología de la formación

Se realizaron seis (6) encuentros semanales durante el mes de febrero y marzo de 2014. Cada encuentro fue desarrollado bajo la modalidad de taller en el cual se articularon fundamentos y marcos teóricos con prácticas específicas las cuales se plasmaron en documentos escritos considerando los diversos aspectos didácticos como facilitadores de la comprensión y asimilación de los contenidos teóricos.

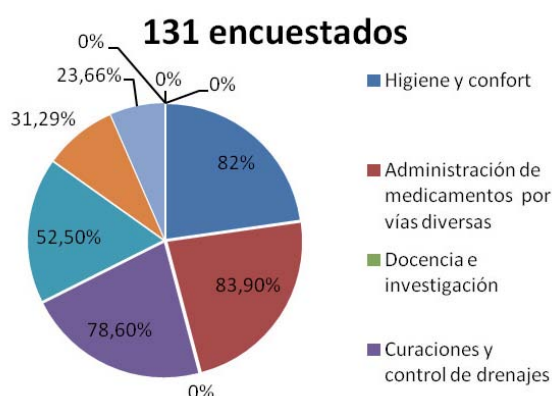
#### Segunda etapa, trabajo de campo en el ámbito del HB

En el marco de la segunda etapa, un grupo seleccionado de los docentes-enfermeros capacitados desarrolló una investigación cuali-cuantitativa. La misma se desarrolló en dos sub-etapas.

La primera, consistió en un relevamiento documental sobre la problemática planteada –la imagen que la sociedad posee de la Enfermería como profesión y el grado de conocimiento que se posee de las competencias o incumbencias propias del rol profesional de Enfermería como disciplina autónoma e independiente- con el fin de pesquisar el estado del arte, el cual consideramos para el caso particular de los docentes-enfermeros actuantes como investigadores en esta experiencia

*(...) una herramienta que permite al investigador, no sólo conocer la producción actualizada, sino también la oportunidad de tener un conocimiento mayor en relación con el tipo de investigación, las temáticas y las áreas de desarrollo, ofreciendo al profesor una verdadera experiencia*

Gráfico 2. Rol y competencias específicas de la profesión de enfermería



*de auto-aprendizaje, que puede ser compartida y vivenciada de manera conjunta con los estudiantes<sup>6</sup>.*

La segunda, consistió en la realización de un cuestionario. La misma se efectuó a pacientes de las unidades de internación general del Hospital Británico durante los meses de julio/agosto. Se utilizó un instrumento con 13 preguntas de opción múltiple con el fin de indagar sobre los conocimientos que poseían los pacientes en relación a aquellos aspectos vinculados con la profesión de enfermería, entre ellos destacamos los siguientes:

- formación académica de los enfermeros,
- funciones propias del profesional de enfermería, entre ellas se incluyó la docencia e investigación,
- incidencia de la formación en enfermería sobre la calidad de atención,
- autonomía en la planificación de cuidados al paciente, haciendo hincapié en la relación con el médico tratante.

Para la confección del formulario utilizado se tomó como referencia la Ley de ejercicio de Enfermería N° 24.004 sancionada el 26 de septiembre 1991 y promulgada el 23 de octubre de 1991, la norma mencionada plasma las incumbencias propias del rol profesional.

Como se comentó anteriormente, los cuestionarios fueron tomados durante el mes de julio y agosto en un mismo rango horario, en los mismos servicios. Los docentes-enfermeros-investigadores, en cada caso se presentaron como Licenciadas en Enfermería y docentes de la Escuela de Enfermería del HB previo a comenzar la consulta a cada paciente en forma personalizada. Se obtuvieron 133 registros.

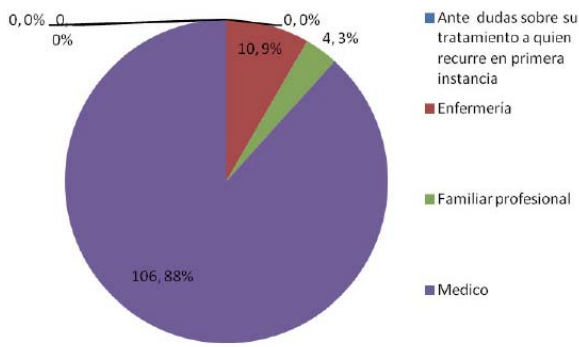
### Tercera etapa, análisis y evaluación de los resultados obtenidos

El análisis del material obtenido a partir de los cuestionarios realizados permitió arribar a los siguientes resultados cuantitativos (en este trabajo se plasma un breve resumen de los datos más relevantes):

1. Respecto al conocimiento que los pacientes poseían sobre la formación de los enfermeros del servicio llamó la atención que el 34% de los consultados dijo



**Gráfico 3.** Profesional al cual acudían para evacuar dudas

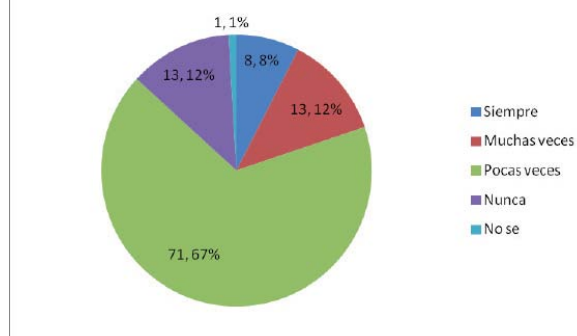


que no sabe cuál era la formación del personal de enfermería que lo atendía, en tanto el 30 % respondió que poseían el grado de Licenciados, el 30% que poseían el grado de técnicos y el 9% que poseían el nivel de auxiliar de enfermería (ver Gráfico 1).

- Respecto al rol y competencias específicas de la profesión de enfermería, el 100% de los pacientes consultados respondió que las áreas de docencia e investigación no corresponden a la enfermería. Si, en cambio, las áreas de higiene y confort fue reconocida como propia de la enfermería por el 82 %, de los pacientes consultados, en tanto la administración de medicamentos por el 83,90%. Porcentajes similares se obtuvieron en todas las actividades que realiza el enfermero en el campo asistencial, la medición de drenajes y curaciones, la promoción y prevención de la salud, la educación para el alta, las actividades de escucha, contención, etc. (Ver Gráfico 2).
- En relación al profesional al cual acudían para evacuar dudas sobre su tratamiento, los resultados reflejaron que un 106.88 % de los pacientes recurrían al médico y sólo en un 10.9% al personal de enfermería (ver Gráfico 3).
- Respecto a la autonomía para la planificación de los cuidados del paciente sólo el 8.8% de los pacientes consultados respondió en forma afirmativa, mientras que el 71,6% respondió que pocas veces la enfermería es una actividad autónoma (ver Gráfico 4).

Los datos obtenidos, permiten inferir el gran desconocimiento que poseen los pacientes de HB respecto a la formación y funciones específicas que tiene el cuerpo de enfermería que trasciende al área de asistencia. Esta situación de desconocimiento favorece la no visualización de la profesión como tal y ubica al enfermero en el imaginario del paciente como el profesional que desarrolla una serie de actividades, solamente según indicaciones médicas. En este sentido cabe citar las palabras de la Lic. Teresa Micozzi respecto al imaginario social de la profesión:

**Gráfico 4.** Autonomía para la planificación de los cuidados del paciente



*La enfermería es una carrera muy desprestigiada. Algo así como que en la medicina están los que piensan y en enfermería los que hacen, pero en realidad eso se está modificando, y sobre todo en los países del primer mundo<sup>7</sup>.*

Como puede apreciarse, en las palabras de la Lic. Micozzi se reflejan claramente en las respuestas obtenidas de los pacientes del HB. Esta realidad -se infiere en una primera aproximación crítica- podría ser producto, en parte, de una situación de coyuntura socioeconómica por la cual la carrera de enfermería es utilizada frecuentemente como una rápida salida laboral y/o un eslabón para migrar a otras carreras técnicas o universitarias. Como consecuencia, los pacientes podrían no percibir, con amplitud necesaria, qué actividades son propias de la enfermería al ser puestas en prácticas por individuos que solo “están de paso” ejerciendo la profesión y se limitan a la repetición sistemática de técnicas. No cabe duda, más allá de la necesidad de un análisis más profundo, se encuentra en proceso de desarrollo, como señala Colliere Marie Françoise “(...) la sociedad aún considera a la enfermería como el auxiliar del médico cuando son dos profesiones diferentes que se complementan en la atención del paciente (...)”<sup>8</sup>.

#### **Cuarta etapa, bajada al aula del producto obtenido**

La bajada al aula del producto obtenido se instrumentará en dos sub-etapas. La primera, siguiendo lo expresado sobre investigación y difusión del conocimiento de enfermería en el inciso ocho del artículo ‘Políticas de Enfermería para el decenio del 2000’ (FAE-AEUERA) en el cual se declara “la imperiosa necesidad de retomar el camino de la investigación que enriquezca el marco teórico de la práctica y educación en enfermería y salud”, se implementó a partir del mes de agosto un taller cuatrimestral de Metodología de la Investigación destinado a alumnos de la Escuela de Enfermería del HB<sup>9</sup>.

#### **Objetivos de la capacitación**

El taller propuesto tiene como objetivo general que el estudiante desarrolle las competencias necesarias para apropiarse de elementos teóricos, metodológicos y prácticos a través de la realización de trabajos de rigurosidad académica, de manera crítica y ética, en el área de enfermería con el fin de que los futuros profesionales que se incorporen a la comunidad científica con la vi-

sión de contribuir al desarrollo de su área de experticia respondiendo a las necesidades de la sociedad.

### Metodología empleada

En esta primera experiencia se propuso un encuentro teórico-práctico semanal de dos horas cátedra a cargo de docentes-investigadores de la UTN.BA. La planificación de trabajos prácticos tuvo como base la articulación de los contenidos del taller con los resultados de la investigación realizada por los docentes de la Escuela de Enfermería del HB, procurando andamiar su comprensión y asimilación a través de la utilización de una serie de recursos didácticos y tecnológicos con el fin de promover la búsqueda de respuestas creativas a los resultados obtenidos, generar relaciones significativas, interrogantes y nuevos aprendizajes.

La segunda sub-etapa, está planificada para ser implementada en el transcurso del cierre de cursada -fines del mes de noviembre- y a lo largo del próximo año en los tres niveles de la Carrera de Enfermería del HB. La misma consistirá en encuentros dialógicos entre los alumnos y los docentes-enfermeros participantes de la experiencia con el fin, no solo de comunicar los resultados científicos obtenidos, sino de generar consensos que faciliten trascender los estereotipos y modelos culturales -en algunos casos fuertemente arraigados en la identidad del estudiante- según los cuales el profesional de enfermería reviste el estatus de auxiliar médico.

No cabe duda que con el fin de lograr este objetivo será necesario hacer una “(...) diferenciación entre los profesionales de hoy y las generaciones anteriores y aquellos aspectos de la historia de la Enfermería, que interfieren con la independencia y la autonomía profesional”<sup>10</sup>.

### Quinta etapa, intervención sobre la situación dentro y fuera del espacio áulico.

Como se comentó al inicio de este trabajo, a la fecha se está finalizando con la cuarta etapa de la experiencia y paralelamente se está desarrollando una propuesta de intervención en la comunidad hospitalaria con los siguientes objetivos:

1. revertir los efectos negativos de los estereotipos y modelos culturales sobre la imagen de enfermería,
2. facilitar la re-construcción colectiva de la identidad profesional del personal de enfermería y de los estudiantes, y
3. arbitrar acciones para la trascendencia a la comunidad hospitalaria en su conjunto de una imagen más amplia y acorde a la formación del enfermero del HB.

Para finalizar, consideramos pertinente citar a S. Leddy y M. Pepper quienes ya a principios de la década del '80 en el texto “Bases conceptuales de la enfermería profesional” hacen referencia a la relación existente entre imagen y profesión de Enfermería

*Puesto que la posición ocupada hoy por la profesión se relaciona de alguna manera con las imágenes que tiene la*

*sociedad sobre la enfermería y con los orígenes del grupo, es importante modificar esas imágenes distorsionadas y modificar el yo profesional de la Enfermería*<sup>10</sup>.

### Conclusiones preliminares de la experiencia

La ciencia se ha valido durante siglos de las herramientas de la metodología de la investigación para generar nuevos conocimientos y teorías que promovieron la evolución de la enfermería. El antecedente más relevante lo constituyen las “Notas de Enfermería” de Florence Nigthingale (1859), quien recolectó datos sobre la incidencia del medio ambiente en el estado de salud psicofísica de la personas. Mediante estos registros se pudo generar cambios en la atención de enfermería e introducir una notable mejoría en la salud de los pacientes. Florence Nigthingale es considerada la precursora de la enfermería moderna.

En la actualidad, Enfermería tiene dos grandes desafíos. El primero, investigar su propia disciplina, que es fundamentalmente el cuidado del paciente. El segundo, desde el área de Educación, el fortalecimiento de la formación de los docentes en investigación.

Docencia, asistencia e investigación se constituyen como aliados fundamentales en la construcción de la identidad profesional del enfermero. Identidad que debe estar acompañada de una visión integradora y global de la profesión de manera que sea posible acercarse eficazmente a la comprensión y también a la explicación del objeto de interés (cuidado del paciente). En este sentido, el fortalecimiento de la profesión como tal a través de proyectos de investigación desarrollados por enfermeros-docentes, y la socialización de los resultados obtenidos con profesionales de distintas áreas posee un efecto multiplicador de los beneficios obtenidos.

Amén de lo expuesto, la investigación sigue siendo un aspecto pendiente de la Enfermería. En la actual “sociedad del conocimiento” los enfermeros no deberíamos permanecer estáticos sino fortalecer y conformar redes de investigación donde se nucleen profesionales y conforme -desde el ámbito académico- espacios de reflexión teórica científica sin dejar de incluir al área asistencial-humanística debido a que, en el caso de la Enfermería, no puede separarse una de la otra. Sin embargo, para lograr este objetivo será necesario superar algunas barreras del desarrollo científico de la enfermería vinculadas a motivos humanos, profesionales, sociales de género y de conocimiento.

En este sentido Enfermería tiene como desafío para los próximos años promover o desarrollar el “status científico” de los conocimientos producidos por sus profesionales, para lo cual es necesario la existencia de un corpus de conocimiento propio apoyado por el colectivo enfermero que distinga su teoría de la producida por otras disciplinas con el fin que la comunidad pueda visualizar la labor

de la Enfermería en los diversos ámbitos del área asistencial. Para alcanzar esta meta será necesario continuar fortaleciendo las competencias de los enfermeros-docentes en el área de investigación, quienes a su vez serán capaces de transmitir a los estudiantes la necesidad de incorporar la investigación en el desempeño profesional ya sea como formador (docente) ó como enfermero asistencial. Concluimos que, utilizar la investigación como instrumento de formación de profesores ha tenido re-

sultados altamente satisfactorios lo cual fortalece aún más la decisión de la Dirección de la Escuela de Enfermería del HB de promover la profesionalización docente a través de la investigación, de manera que no solo se favorezca la renovación de los conocimientos mediante el planteo de situaciones problemáticas de las prácticas de Enfermería sino, se profundice el desarrollo de competencias propias de disciplina.

## Bibliografía

1. Latorre A. El profesorado como investigador. En: La investigación: Conocer y cambiar la práctica educativa. Editorial Graó. Barcelona 2003, p 7-16.
2. Young P, Hortis de Smith V, Chambi MC, Finn BC. Florence Nightingale (1820-1910), a 101 años de su muerte. Rev Med Chil 2011; 139: 807-13.
3. Pérez Gómez AI. La reflexión y experimentación como ejes de la formación de profesores. Universidad de Málaga. Editorial Mimeo. Málaga 1997, p 10.
4. Pardo A. Aspectos éticos de la investigación en Enfermería clínica. En Investigación: su lugar en la educación y en la práctica de la Enfermería. Departamento de Bioética, Universidad de Navarra, EUNSA, Pamplona 1995, p 2.
5. Escudero Hermoso V. La ética de la investigación enfermera. Rev enferm CyL 2010; 2: 3-14.
6. Eslava Albarracín DG, Puntel de Almeida MC. Representaciones Sociales de salud y enfermedad: investigando el estado del arte. Ciencia y enfermería 2002; 8: 59-72.
7. Loja M, Micozzi T. La formación en enfermería: del desprestigio a la calificación profesional. El Capital. Sección Educación, 13 de mayo de 2006. Año CXXXVII N° 49109.
8. Colliere MF. (1993) Promover la vida. Editorial McGraw-Hill/Interamericana. España 1993, p 79.
9. Federación Argentina de Enfermería. Asociación de Escuelas Universitarias de Enfermería de la República Argentina. Políticas argentinas de enfermería para el decenio 2000. En Primera Conferencia de Políticas de Enfermería. Córdoba 1998: FAE-AEUERA.
10. Leddy S, Pepper JM. (1989) Bases conceptuales de la enfermería profesional. OPS. Editorial Lippincott Company. Filadelfia 1989, p 159-176.

# Reglamento de Publicación

FRONTERAS EN MEDICINA es una publicación trimestral que acepta trabajos de Medicina clínica, quirúrgica o experimental originales e inéditos. Pueden aceptarse aquellos ya comunicados en sociedades científicas.

Para la preparación de manuscritos, la revista se ha adecuado a los requerimientos del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) en su más reciente versión disponible en <http://www.icmje.org>.

**Presentación de manuscritos.** Se enviarán dos copias impresas y el CD debidamente protegido, o archivo adjunto al e-mail: [fronterasmedicina@hbritanico.com.ar](mailto:fronterasmedicina@hbritanico.com.ar)

- La primera página llevará: (a) el título informativo y conciso; (b) los nombres completos de los autores y de las instituciones en que se desempeñan; (c) un título abreviado para cabeza de página; (d) el número total de palabras del artículo, sin las referencias bibliográficas; (e) el nombre y dirección completa, fax y dirección electrónica, del autor con quien se deba mantener correspondencia.
- La nota que acompañe el envío de un trabajo **estará firmada por todos los autores**, con la indicación de la sección a que correspondería el manuscrito. Quienes figuren como autores deben haber participado en la investigación o en la elaboración del manuscrito y hacerse públicamente responsables de su contenido. Por esto para cada artículo se permite un **máximo de 6 autores**; si son más de 6, la carta de presentación deberá explicar la contribución de cada autor al trabajo. Las normas para la autoría se explican en extenso en [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Una vez aprobada la publicación del trabajo, FRONTERAS EN MEDICINA retiene los derechos de su reproducción total o parcial.
- Las secciones incluyen: **Artículos Originales** (Trabajos completos y Comunicaciones Breves), **Revisiones**, **Caminos Críticos**, **Comunicación de casos**, **Reuniones Anatomoclínicas** (hasta 3500 palabras, con un máximo de 15 referencias y 3 imágenes y/o tablas), **Imágenes en Medicina**, **Editoriales** (hasta 700 palabras, con un máximo de 6 referencias), **Cartas al Comité de Redacción** y **Comentarios Bibliográficos**.
- Los **Artículos Originales** y **Comunicaciones Breves** deben publicarse en español y con un resumen en inglés. Los trabajos se prepararán en Microsoft Word, en papel tamaño A4, con márgenes de al menos 25 mm, escritos de un solo lado, a doble espacio, en letra de tipo Arial 12, u otra de tamaño similar. Las páginas se numerarán en forma consecutiva comenzando con la del título.
- **Unidades de medida:** se empleará el sistema métrico decimal, usando puntos para los decimales. Abreviaturas, siglas, acrónimos y símbolos: se evitará utilizarla en el título y en el resumen. Sólo se emplearán abreviaturas estándar. La primera vez que se empleen irán precedidos por el término completo, salvo que se trate de unidades de medida estándar.
- Los Trabajos Originales (hasta 3000 palabras) estarán divididos en:
  - Introducción (que no debe llevar título),
  - Materiales y métodos,
  - Resultados,
  - Discusión,
  - Resumen en español y
  - Resumen en inglés (Abstract), precedido por el correspondiente título.
- Los trabajos en inglés llevarán el título en español, encabezando el Resumen, y los trabajos en español, el título en inglés encabezando el Abstract. Ambos Resúmenes se ubicarán a continuación de la primera página, y cada uno de ellos no excederá de las 200 palabras, evitando la mención de tablas y figuras. No más de cinco palabras claves, irán al final del Resumen, y las mismas, en inglés (key words) al final del Abstract. Para su elección se recurrirá a términos incluidos en la lista del Index Medicus (Medical Subject Headings, MeSH). Para cada sección se iniciará una nueva página.
- En la **Introducción** se presentan los objetivos del trabajo, y se resumen las bases para el estudio o la observación. No debe incluir resultados o conclusiones del trabajo.
- En el apartado **Materiales y métodos:** se incluye una descripción de (a) la selección de los sujetos estudiados y sus características; (b) los métodos, aparatos y procedimientos. En estudios clínicos se informarán detalles del protocolo (población estudiada, intervenciones efectuadas, bases estadísticas); (c) guías o normas éticas seguidas; (d) descripción de métodos estadísticos.

- Los **Resultados** se presentarán en una secuencia lógica. No repetir en el texto las informaciones presentadas en Tablas o Figuras.
- En la **Discusión** se resaltan los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones de ellos derivadas, y su relación con los objetivos que figuran en la Introducción. No repetir la información que figure en otras secciones del trabajo.
- **Agradecimientos:** si corresponde deben preceder a la bibliografía; si cabe se citarán: reconocimiento por apoyo técnico, aportes financieros, contribuciones que no lleguen a justificar autoría. Deben declararse los Conflictos de Intereses.
- La **Bibliografía** se limitará a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencione en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión “et al”. Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus. La lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>. En el texto las citas serán mencionadas por sus números en superíndices. En la lista de referencias, las revistas, los libros, los capítulos de libros, y los sitios de Internet se presentarán de acuerdo a los siguientes ejemplos:
  1. Greenwood DC, Cade JE, Moreton JA, et al. HFE genotype modifies the influence of heme iron intake on iron status. *Epidemiology* 2005;16(6):802-805.
  2. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care* 2005;28(10):2486-2491.
  3. Humason GL. *Humason's Animal Tissue Techniques*, 5th ed. San Francisco, CA, USA: Johns Hopkins University Press; 1997.
  4. Laird DW, Castillo M, Kasprzak L. Gap junction turnover, intracellular trafficking, and phosphorylation of connexin 43 in brefeldin A-treated rat mammary tumor cells. *J Cell Biol* 1995;131:1193-1203.
- Las **comunicaciones personales** se citan en el texto.
- Las **Tablas**, presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título explicativo. Las **notas aclaratorias** irán al pie, y no en el título. No emplear líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo tres: las que separan el título de la Tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la Tabla.
- Las **Figuras** han de permitir una reproducción adecuada y serán numeradas correlativamente con una inscripción al dorso que permita identificarlas, y una leyenda explicativa en hoja aparte. Las flechas, símbolos o letras incluidas deben presentar buen contraste con el fondo. En el desarrollo del texto, las figuras se citarán de la siguiente manera (Figura 1) así como en el epígrafe.
- Los **Casos Clínicos**, siguiendo igual estructura que los Trabajos Originales, pero con una extensión de no más de 1100 palabras, con hasta 3 figuras o tablas y 15 referencias.
- Los **Artículos Especiales, Adelantos en medicina** (actualizaciones, reviews, historia de la medicina), tendrán una extensión máxima de 7000 palabras y no más de 70 referencias.
- **Caminos Críticos**, hasta 2000 palabras, se pueden incluir además gráficos, tablas y no más de 10 referencias.
- Las **Imágenes en Medicina** pueden corresponder a radiografías, electrocardiogramas, ecografías, angiografías, tomografías computadas, resonancia nuclear magnética, microscopía óptica o electrónica, etc. Dichas imágenes, no necesariamente excepcionales pero sí ilustrativas, irán acompañadas de una leyenda explicativa que no excederá de las 200 palabras, deben permitir una reproducción adecuada e incluir flechas indicadoras en caso necesario.
- Las **Cartas al Comité de Redacción** estarán referidas preferentemente a artículos publicados en la revista. No excederán las 700 palabras, pueden incluir hasta seis referencias y una Tabla o Figura. La oportunidad y las eventuales características de los Editoriales quedan exclusivamente a criterio del Comité de Redacción.
- Cada manuscrito recibido es examinado por los editores asociados, y además por uno o dos revisores externos. Después de esa revisión se notifica al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o sobre el rechazo del manuscrito. Los editores asociados se reservan el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación.
- **Envío de la versión final:** además de dos copias impresas de la versión final del trabajo, ya aceptado para publicación, el mismo se enviará en un CD, con etiqueta en la que figure el título del artículo, el procesador de textos empleado, y los programas usados para figuras y fotografías.