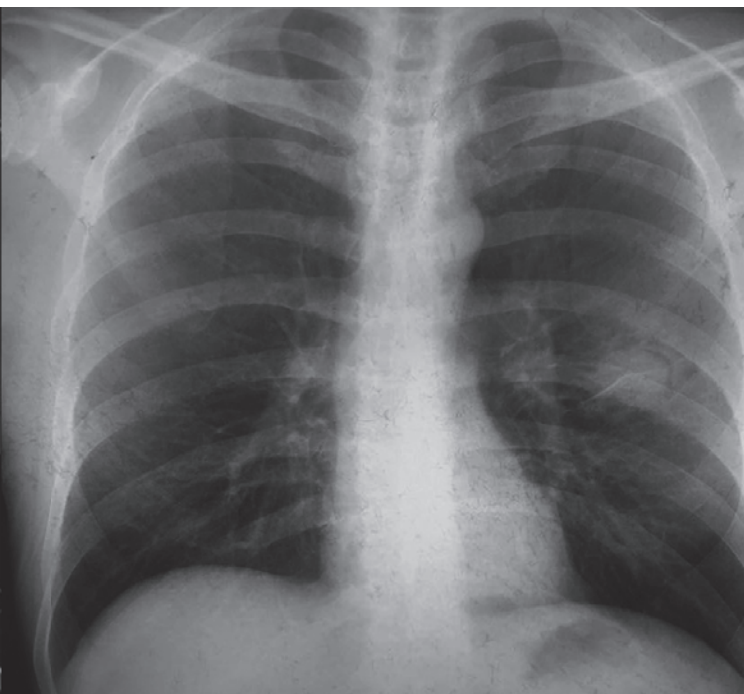
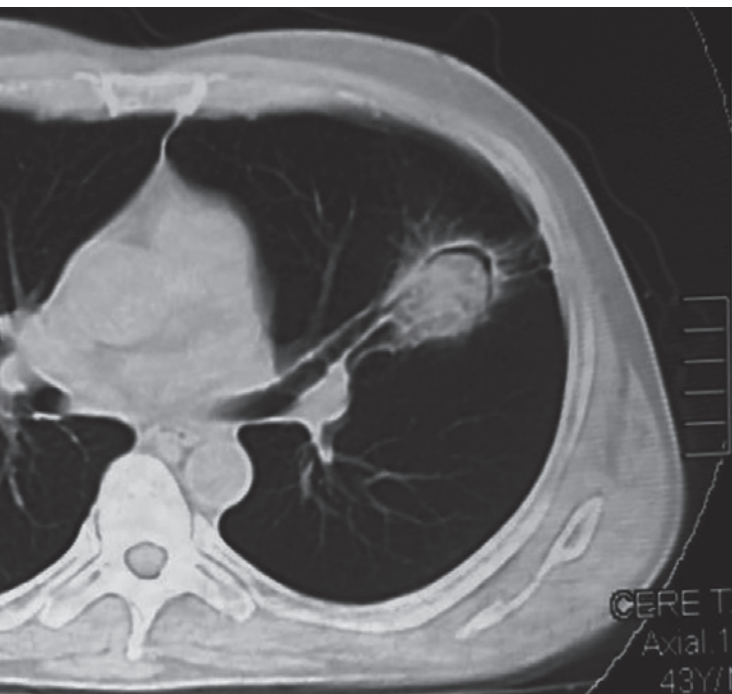


FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires



En este número

Pancreatectomía distal laparoscópica: nuestra experiencia

Marcos García Ejarque, Marcelo Durán, Mariano Bregante, Diego Bogetti, Rafael Maurette, Daniel Pirchi

Manifestaciones oculares en la enfermedad de Behçet

Maite Melina Mayer, Glenda Ernst, Pablo Young, Juan C. Barreira

Insuficiencia respiratoria

Paola Pegoraro, Eduardo Borsini, Pablo Young

Imhotep (2700-2650 a. C.): el gran médico egipcio

Tomás Corradi, Pablo Young

Signo de la semiluna: aspergilosis pulmonar

Fernando Grassi, Glenda Ernst, Ignacio Martín, Alejandro Salvado

Síndrome serotoninérgico por azul de metileno

Lucrecia Bando, Lucrecia Mutti, Bárbara C. Finn, Julio E. Bruetman, Pablo Young



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Calidad, Innovación y Tecnología

4008s



5008s



Lo nuevo FX CorDiax.



Cartucho de bicarbonato "biBag".



Concentrado para Bicarbonato y concentrado Cítrico.



Puristeril bidón x 6 kilos.



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

DuraLock-C™

La solución para el bloqueo de catéteres

DURALOCK-C™



**Ayuda a prevenir
Bacteremia y Trombosis
relacionado con catéteres
venosos centrales.**

DuraLock-C™ es una solución de citrato trisódico concentrado, que ha mostrado ser efectivo en la reducción de infecciones relacionadas con los catéteres.

DuraLock-C™ contribuye a mantener la permeabilidad de los catéteres, posibilitando flujos sanguíneos adecuados. La práctica clínica muestra una reducción de al menos 70% en el uso de agentes trombolíticos.

DuraLock-C™ evita la formación de biopelícula en el lumen del catéter.

COMERCIALIZA Y DISTRIBUYE DURALOCK-C™
DE MEDCOMP® EN FORMA EXCLUSIVA PARA ARGENTINA

Para mayor información sobre este producto y su disponibilidad
contáctese con su representante de ventas, visite www.fmc-ag.com.ar
o envíenos un e-mail a fmcargentina@fmc-ag.com

CARACTERÍSTICAS Y BENEFICIOS

Anticoagulante / Antibacteriano - Menos remociones de catéteres debido a complicaciones.

Seguridad - Tasa más baja de bacteremia relacionada con los catéteres.

No requiere aguja / Conexión luer lock - Conveniente para el personal y más seguro de preparar.

Expiración (24 meses) - Vida útil más larga.

FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

Editores (Editors)

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

Editores Asociados (Associate Editors)

Avaca, Horacio
Cardiología
Bogetti, Diego
Cirugía General
Bottaro, Federico
Clínica Médica
Colombato, Luis
Gastroenterología
Duarte Noé, Damián
Reumatología
Fernández, Nora
Hepatología
Forrester, Mariano
Nefrología
Greco, Fernanda
Pediatría
Gutiérrez, Victoria
Clínica Médica
Pellegrini, Debora
Clínica Médica
Pirchi, Daniel
Cirugía General
Quadrelli, Silvia
Neumonología
Ruf, Andrés
Hepatología

Verdaguer, María
Psiquiatría
Young, Pablo
Clínica Médica

Staff Editorial (Editorial Board)

Amido, Gustavo
Psiquiatría
Andrea, Ricardo
Otorrinolaringología
Bruetman, Julio
Clínica Médica
Bullorsky, Eduardo
Hematología
Chertcoff, Julio
Neumonología
Chimondeguy, Domingo
Cirugía Torácica
Curria, Marina
Endocrinología
Del Sel, Hernán
Ortopedia y Traumatología
Ebner, Roberto
Oftalmología
Errea, Francisco
Cirugía Plástica
Efron, Ernesto
Infectología
Fernández Pardal, Manuel
Neurología
Fernie, Lucila
Pediatría
Iotti, Alejandro
Histopatología
Machain, Héctor
Cirugía Cardiovascular

Manuale, Osvaldo
Cardiología
Maya, Gustavo
Ginecología
Martino, Diana
Medicina Nuclear
Nolazco, Alejandro
Urología
Sáez, Diego
Ecografías
Salomón, Mario
Coloproctología
Santa Cruz, Juan José
Medicina del Trabajo
Saponaro, Alberto
Dermatología
Scocco, Enrique
Anestesiología
Sibbald, Andrés
Pediatría
Torino, Rafael
Neurocirugía
Trimachi, Hernán
Nefrología
Turyk, Susana
Genética
Uriburu, José
Patología Mamaria
Velázquez, Humberto
Obstetricia
Villamil, Federico
Transplante Hepático

Consejo de Asesores (Advisory Board)

Bozzo, José
Psiquiatría

Emery, Juan
Clínica Médica
Humphreys, Juan
Cardiología
Marini, Mario
Dermatología
Perasso, Osvaldo
Anestesiología
Sibbald, Andrés
Pediatría
Speranza, Juan Carlos
Urología
Spina, Juan Carlos
Diagnóstico por Imágenes
Ubalini, Jorge
Terapia Intensiva

Consultora de Bioestadística

Koury, Marina

Secretaria

Barilá, Andrea



Revista FRONTERAS EN MEDICINA

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.

Sedi sribuye 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

FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

ARTÍCULO ORIGINAL

Pancreatectomía distal laparoscópica: nuestra experiencia **39**

Marcos García Ejarque, Marcelo Durán, Mariano Bregante, Diego Bogetti, Rafael Maurette, Daniel Pirchi

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manifestaciones oculares en la enfermedad de Behçet **43**

Maite Melina Mayer, Glenda Ernst, Pablo Young, Juan C. Barreira

CAMINOS CRÍTICOS

Insuficiencia respiratoria **56**

Paola Pegoraro, Eduardo Borsini, Pablo Young

HISTORIA DE LA MEDICINA

Imhotep (2700-2650 a. C.): el gran médico egipcio **60**

Tomás Corradi, Pablo Young

IMÁGENES

Signo de la semiluna: aspergilosis pulmonar **65**

Fernando Grassi, Glenda Ernst, Ignacio Martín, Alejandro Salvado

CARTA AL COMITÉ DE REDACCIÓN

Síndrome serotoninérgico por azul de metileno **66**

Lucrecia Bando, Lucrecia Mutti, Bárbara C. Finn, Julio E. Bruetman, Pablo Young

REGLAMENTO DE PUBLICACIÓN

68

FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

ARTÍCULO ORIGINAL

Pancreatectomía distal laparoscópica: nuestra experiencia

39

Marcos García Ejarque, Marcelo Durán, Mariano Bregante, Diego Bogetti, Rafael Maurette, Daniel Pirchi

Introducción. La pancreatectomía distal laparoscópica (PDL) es un procedimiento factible y seguro, numerosas publicaciones avalan su uso, desde las primeras series reportadas por Cushieri y Gagner en 1994 y 1996. Sin embargo, aún existen dudas en cuanto a los resultados oncológicos en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma (ADC).

Objetivo. Evaluar los resultados de una serie de casos.

Material y método. Se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico de tumor en cuerpo y cola de páncreas, con indicación de cirugía, abordado de manera laparoscópica entre los años 2010 y 2015. Se analizaron variables demográficas, BMI, ASA, características de los tumores, técnica aplicada, tiempo quirúrgico, resultados oncológicos en pacientes con ADC y morbimortalidad. Se excluyeron los casos en que la laparoscopia fue solamente diagnóstica.

Resultados. En el periodo analizado, 22 pacientes con tumores de cuerpo o cola de páncreas fueron abordados por laparoscopia con intención resectiva. En 18 casos, la cirugía fue puramente laparoscópica, en 3 casos fue con técnica mano asistida y en 1 solo caso se realizó conversión por dudas del margen oncológico. La incidencia de complicaciones mayores fue del 22%, con un índice de fístula pancreática clínicamente significativa (B y C) del 19%. Hubo un caso de mortalidad, en una paciente que intercurrió con sangrado de la arteria esplénica por una fístula tipo C. Se operaron 9 casos con diagnóstico de adenocarcinoma, con una sobrevida global y libre de enfermedad al año de 62% y 38%, respectivamente.

Conclusión. La PDL en nuestra serie fue un procedimiento factible y seguro, con morbimortalidad similar a las de publicaciones internacionales. Son necesarios estudios aleatorizados a fin de establecer la utilidad y seguridad del método en lesiones malignas.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manifestaciones oculares en la enfermedad de Behçet

43

Maite Melina Mayer, Glenda Ernst, Pablo Young, Juan C. Barreira

La enfermedad de Behçet es una rara enfermedad de origen inflamatorio. Estudios realizados han asociado la aparición

de esta enfermedad con la presencia de HLA B51. Se ha descrito que es más habitual en hombres y los síntomas característicos son los brotes oculares repetidos. El compromiso ocular es característico en estos pacientes y habitualmente se presenta en los 5 primeros años de evolución. Pueden manifestarse como uveítis anterior, intermedia o posterior según el segmento afectado, aunque lo más habitual es la presencia de panuveítis y vasculitis como la inflamación del segmento posterior. El tratamiento con corticosteroides ha demostrado eficacia en el control de la inflamación aguda, aunque sería poco efectivo para disminuir las recurrencias. Se ha descrito que los agentes inmunosupresores son efectivos en la prevención de recurrencias en pacientes con EB, aunque los inmunosupresores convencionales tendrían efecto retardado. Otras estrategias utilizadas son el IFN y agentes anti-TNF α , que han demostrado resultados prometedores si bien son necesarios nuevos estudios controlados para hallar las dosis óptimas y la duración de la terapia. Una compresión profunda de esta enfermedad, del compromiso ocular y del sistema nervioso central que presentan los pacientes podría contribuir a un mejor manejo de aquellos que padecen esta grave enfermedad.

CAMINOS CRÍTICOS

Insuficiencia respiratoria

56

Paola Pegoraro, Eduardo Borsini, Pablo Young

HISTORIA DE LA MEDICINA

Imhotep (2700-2650 a. C.): el gran médico egipcio

60

Tomás Corradi, Pablo Young

Imhotep no solo se destacó en el campo de la medicina sino que también fue un destacado arquitecto, astrónomo y científico del Antiguo Egipto. Fue el autor del Papiro que descubrió Edward Smith, obra compuesta de 48 casos clínicos, el cual contiene las primeras descripciones de suturas craneales, del líquido cefalorraquídeo y de las pulsaciones intracraneanas. El objetivo de este trabajo es presentar la historia de Imhotep y sus principales aportes a la medicina.

IMÁGENES

Signo de la semiluna: aspergilosis pulmonar

*Fernando Grassi, Glenda Ernst, Ignacio Martín,
Alejandro Salvado*

CARTA AL COMITÉ DE REDACCIÓN

65 Síndrome serotoninérgico por azul de metileno **66**

*Lucrecia Bando, Lucrecia Mutti, Bárbara C. Finn,
Julio E. Bruetman, Pablo Young*

Pancreatectomía distal laparoscópica: nuestra experiencia

Marcos García Ejarque¹, Marcelo Durán¹, Mariano Bregante¹, Diego Bogetti¹, Rafael Maurette¹, Daniel Pirchi¹

RESUMEN

Introducción. La pancreatectomía distal laparoscópica (PDL) es un procedimiento factible y seguro, numerosas publicaciones avalan su uso, desde las primeras series reportadas por Cushieri y Gagner en 1994 y 1996. Sin embargo, aún existen dudas en cuanto a los resultados oncológicos en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma (ADC).

Objetivo. Evaluar los resultados de una serie de casos.

Material y método. Se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico de tumor en cuerpo y cola de páncreas, con indicación de cirugía, abordado de manera laparoscópica entre los años 2010 y 2015. Se analizaron variables demográficas, BMI, ASA, características de los tumores, técnica aplicada, tiempo quirúrgico, resultados oncológicos en pacientes con ADC y morbimortalidad. Se excluyeron los casos en que la laparoscopia fue solamente diagnóstica.

Resultados. En el periodo analizado, 22 pacientes con tumores de cuerpo o cola de páncreas fueron abordados por laparoscopia con intención resectiva. En 18 casos, la cirugía fue puramente laparoscópica, en 3 casos fue con técnica mano asistida y en 1 solo caso se realizó conversión por dudas del margen oncológico.

La incidencia de complicaciones mayores fue del 22%, con un índice de fistula pancreática clínicamente significativa (B y C) del 19%. Hubo un caso de mortalidad, en una paciente que intercurrió con sangrado de la arteria esplénica por una fistula tipo C. Se operaron 9 casos con diagnóstico de adenocarcinoma, con una supervivencia global y libre de enfermedad al año de 62% y 38%, respectivamente.

Conclusión. La PDL en nuestra serie fue un procedimiento factible y seguro, con morbimortalidad similar a las de publicaciones internacionales. Son necesarios estudios aleatorizados a fin de establecer la utilidad y seguridad del método en lesiones malignas.

Palabras clave: páncreas, cáncer, laparoscopia.

ABSTRACT

Background: Laparoscopic distal pancreatectomy (LDP) is a feasible and safe procedure, there are many publications about it since Cushieri and Gagner published the first series in 1994 and 1996, nevertheless there are still some doubts in the oncological result in patients with adenocarcinoma (ADC).

Objective. Evaluate the results of a single series of cases.

Methods and materials. We retrospectively analyzed all patients with tumors of body or tail of pancreas, with indications of surgery, approached by laparoscopy between 2010 and 2015. The variables studied were the demographic data, BMI, ASA, tumor characteristics, technique applied, operative time and the oncological results in patients with ADC, with special interest in morbidity and mortality, particularly about pancreatic fistula. Those patients in whom laparoscopic was only diagnostic were excluded.

Results. In the period analysed, 22 patients with body or tail pancreatic tumors were approach laparoscopically. In 18 of them, the surgery was fully done by laparoscopy, in 3 cases it was made hand-assisted, while 1 case was converted to an open procedure due to a lack of security in the oncological margin.

Major morbidity was 22%, with an incidence of a significant pancreatic fistula (B, C) of 19% and 1 case of mortality in a patient who developed a pancreatic fistula with bleeding of the splenic artery.

In the global analysis, there is no relation statistically significant between morbidity and the demographic data, operative time, type of lesion and surgical technique. There were 9 patients with adenocarcinoma of pancreas, with an overall survival and a disease free survival of 62% and 38% respectively at one year with a mean follow up of 12 months.

Conclusion. LDP in our series was a feasible and safe procedure with a similar morbidity comparing to the international literature. Randomized studies should be done to establish their usefulness in malignant lesions.

Keywords: pancreas, tumors, laparoscopy.

Fronteras en Medicina 2016; 11(2):39-42

INTRODUCCIÓN

Los primeros reportes de resección pancreática por vía laparoscópica datan de 1994 por Cushieri^{1,4} y Gagner^{2,3} quienes, motivados por el uso de la laparoscopia en la exploración de estos pacientes previo a la cirugía convencional, fueron avanzando en la disección de la glándula pancreática hasta publicar la primera pancreatectomía distal

(PDL) y pancreatoduodenectomía cefálica (DPC), respectivamente. Tres años más tarde, Gagner publicó una serie de casos de PDL, y sugirió que el abordaje podría beneficiar a los pacientes disminuyendo su estadía hospitalaria. Sin embargo, su aceptación por la comunidad quirúrgica no fue inmediata; recién una década después aparecieron las primeras publicaciones de series de casos avalando la seguridad y factibilidad de la técnica^{5,6}. Al tratarse de un órgano retroperitoneal rodeado de grandes vasos y otras estructuras, ha perdurado el escepticismo sobre el abordaje laparoscópico en la cirugía pancreática.

Por otro lado, el hecho de ser una cirugía solamente resectiva, sin anastomosis complejas, facilitó su desarrollo, siendo actualmente aceptada en las resecciones pancreáticas distales en patología benigna o de bajo grado de malignidad⁷. En cuanto a la patología oncológica, no existen ensayos clínicos aleatorizados que avalen su uso; sin embargo, en diferentes estudios de cohorte los resultados oncológicos no se verían afectados con respec-

Hospital Británico de Buenos Aires, Cirugía general, sector Cirugía Hepato-Biliopancreática.

Correspondencia: Dr. Marcos García Ejarque | Hidalgo 1073, Depto I. C1405BCQ CABA, Rep. Argentina | garciaejarque@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 15/01/2016 | Aceptado: 22/03/2016



Figura 1. Decúbito lateral derecho.

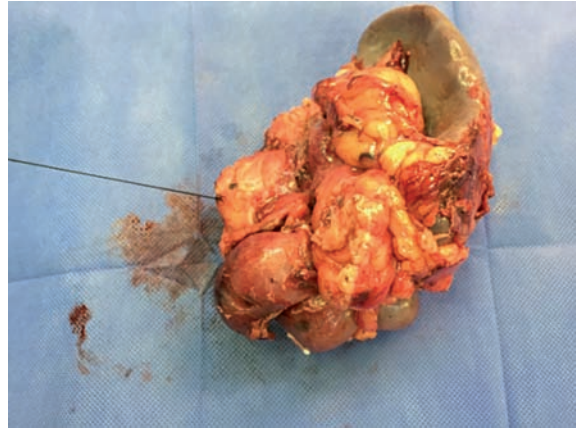


Figura 2. Esplenopancreatectomía distal por adenocarcinoma ductal con resección del ángulo esplénico del colon.

to a las resecciones abiertas⁸. El objetivo de nuestro trabajo es presentar nuestra experiencia en pancreatectomías distales realizadas por laparoscopia, evaluando los resultados perioperatorios en cuanto a morbilidad y el impacto en la patología oncológica pancreática.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva sobre una base de datos prospectiva desde mayo de 2010 a abril 2016. Se incluyeron pacientes con patología de cuerpo o cola de páncreas abordados por laparoscopia con intención resectiva. Se analizaron las siguientes variables: demográficas, tipo de resección (con o sin esplenectomía), tiempo quirúrgico, tasa de conversión, complicaciones posoperatorias, fístulas pancreáticas, reoperaciones, días de internación, mortalidad y resultados oncológicos.

Las complicaciones se estratificaron según la clasificación de Dindo-Clavien en grados I, II, III, IV y V; las menores son las de grado I y II, y las mayores el resto¹¹. En cuanto a la incidencia de fístula pancreática, se clasificaron según el International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF)¹² en grados A, B y C (**Tabla 1**).

Técnica

Se realizaron 2 técnicas: la esplenopancreatectomía distal y la pancreatectomía distal con preservación de bazo (en casos seleccionados, patología benigna sin compromiso de vasos esplénicos).

El paciente se coloca en decúbito dorsal, con una leve inclinación hacia la derecha lograda mediante la colocación de un rodillo en el dorso (**Figura 1**).

El primer trocar de 10 mm se coloca supraumbilical a nivel de la línea media. A continuación, bajo visión directa, se coloca un trocar de 10 mm medioclavicular izquierdo y 2 de 5 mm, uno a nivel de epigastrio y el restante a nivel medioclavicular derecho (**Figura 1**).

Una vez descartada la presencia de secundarismo en los casos de patología oncológica, la disección comienza habitualmente con la apertura del epiplón mayor acce-

diendo a la transcavidad de los epiplones, logrando observar la glándula pancreática. A continuación se abre el epiplón gastrohepático permitiendo desplazar completamente el estómago hacia cefálico mediante una lazada o mediante un punto percutáneo.

Se realiza la disección del borde inferior pancreático hasta identificar la vena mesentérica superior, realizando el túnel pancreático sobre la cara anterior de dicha vena, individualizando también la vena esplénica. Sobre el borde superior pancreático se diseña la arteria esplénica.

Una vez definido el lugar de sección, se realiza la pancreatectomía con sutura mecánica. Si se va a realizar la esplenopancreatectomía, entonces se liga primero la arteria y luego la vena esplénica. La disección continúa de medial a lateral (RAMPS⁹) elevando la cola del páncreas hasta el bazo, el cual finalmente es liberado de sus ligamentos esplenofrénico, esplenorenal y la sección de los vasos cortos y el descenso del ángulo esplénico del colon.

En los últimos casos se ha realizado una variante en la técnica, comenzándola con el descenso del ángulo esplénico del colon para luego acceder a la transcavidad de los epiplones, según lo propuesto por Asbun¹⁰.

La pieza se extrae en bolsa protectora a través de una mini laparotomía mediana, ampliando una de las incisiones previas o través de una incisión de Pfannenstiel. Finalmente, se coloca un drenaje aspirativo abocado al muñón pancreático.

RESULTADOS

En el servicio de Cirugía General del Hospital Británico de Buenos Aires, entre mayo de 2010 y abril de 2016, se abordaron por laparoscopia con intención resectiva 22 pacientes con indicación de pancreatectomía distal.

Se incluyeron en el análisis inicial 22 pacientes, de los cuales 11 fueron mujeres. La edad promedio fue de 62 años (38-84). Diecisiete pacientes eran grado II y los restantes grado III, según la *American Society of Anesthesiology*. El índice de masa corporal promedio fue de 27,37 (20-43).

Tabla 1. Clasificación de la fístula pancreática según el ISGPF.

	A	B	C
Condición clínica	Buena	Generalmente buena	Mala
Tratamiento específico	No	Sí/no	Sí
Ecografía/TAC	Negativo	Positivo/negativo	Positivo
Persistencia del drenaje (mayor a 3 semanas)	No	Generalmente sí	Sí
Reoperación	No	No	Sí
Muerte relacionada a FP	No	No	Posiblemente sí
Signos de infección	No	Sí	Sí
Sepsis	No	No	Sí
Readmisión	No	Sí/no	Sí/no

En la **Tabla 2** se resumen las indicaciones preoperatorias. Se pudieron completar por laparoscopia 21 de los 22 pacientes iniciados por esta vía. La conversión se debió a dificultad en el desarrollo del túnel pancreático.

A continuación los siguientes resultados incluyen los 21 pacientes resecaos vía laparoscópica.

De los 21 casos resecaos, 3 fueron con técnica manoasistida; uno fue al inicio de la experiencia, otro por requerir una resección gástrica asociada y el tercero por tratarse de un tumor retroperitoneal de gran tamaño que dificultaba su disección.

En 16 casos la resección incluyó la esplenectomía (**Figura 2**). En 10, debido a patología maligna y en los 6 casos restantes debido a que el proceso inflamatorio impedía la disección segura de los vasos esplénicos o los mismos se encontraban en íntimo contacto con la lesión. En los 5 casos en los que se preservó el bazo, el mismo se hizo con la conservación de los vasos esplénicos.

La sección pancreática se realizó con sutura mecánica (Echelon™ Flex Endopath®) de 45 o 60 mm cartuchos verdes, blancos o azules, con posterior refuerzo de la sutura en 10 casos.

El tiempo operatorio en promedio fue de 325 minutos (120-340).

La estadía media hospitalaria fue de 8 días (3-14).

En total se registraron 14 complicaciones, con una incidencia de complicaciones mayores del 22% (**Tabla 3**).

El paciente que presentó una complicación grado IV debió ser reoperado e ingresar a UTI debido a un sangrado posoperatorio de un trocar de 5 mm. Con respecto al paciente que presentó una complicación grado V, se debió a una fístula pancreática tipo C que causó la diabrosis de la arteria esplénica con *shock* hipovolémico y posterior perforación colónica.

De los 21 pacientes en los que se completó la resección laparoscópica o mano asistida, 4 presentaron fístula tipo A, 3 pacientes tipo B, quienes requirieron la colocación de un drenaje percutáneo con anestesia local, y una paciente una fístula tipo C, comentada previamente. De este modo la incidencia de fístulas pancreáticas clínicamente significativas (B y C) fue del 19%.

Tabla 2. Indicaciones.

Indicaciones preoperatorias	N
Tumor neuroendocrino	6
NMPI	1
Adenocarcinoma ductal	9
Cistoadenoma mucinoso	4
Tumor retroperitoneal	1
Adenocarcinoma de colon	1

Tabla 3. Complicaciones según Dindo-Clavien.

Grado	Complicación
Grado I	Fístula pancreática A (4), fiebre (2).
Grado II	RAO (1), TVP (1), fístula pancreática B (1), intolerancia digestiva (1).
Grado III A	Colección abdominal (3).
Grado IV A	Hemorragia (1).
Grado V	Fístula tipo C (1).

De los 9 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma pancreático, la supervivencia global y libre de enfermedad al año fue del 62% y 38% respectivamente con un seguimiento medio de 14 meses. Debe señalarse que el paciente con antecedente de epilepsia falleció al mes de la cirugía durante un status epiléptico con TAC de cerebro normal. De los 8 pacientes restantes, todos eran tumores grandes (T3), promedio 4,5 cm, en todos se logró una resección R0, con una linfadenectomía de 7 (3-18) ganglios resecaos en promedio.

DISCUSIÓN

A pesar de que las primeras publicaciones datan de la década del 90, recién una década después se publicaron las primeras 2 grandes series de PDL. Fernández-Cruz y Melotti presentaron 2 series con 103 y 58 casos, respectivamente. Ambos mencionan la factibilidad y seguridad de la técnica, con el beneficio de una menor estadía hospitalaria y tasas de morbimortalidad e incidencia de fístula pancreática similar a lo publicado para cirugía convencional.

En nuestro país, la única experiencia similar fue publicada por Mazza y cols.¹³, quienes presentaron 36 pacientes abordados por laparoscopia, con una aplicabilidad laparoscópica del 31%. Nuestra serie de 22 casos consecutivos se realizó en el contexto de una aplicabilidad del 73%. Esto señala que en nuestro centro la indicación de la técnica laparoscópica dejó de ser solo para casos seleccionados. De este modo, nuestro estudio cobra importancia, pues analiza los resultados de una serie consecutiva de casos sin selección. Creemos, sin embargo, que la elección de la técnica no debe comprometer los resultados posoperatorios y esta debe ser realizada por cirujanos con experiencia en cirugía pancreática y laparoscópica de avanzada.

Las series de Fernández-Cruz y Melotti incluyeron algunos pacientes con adenocarcinoma de páncreas. Melotti presenta 5 casos, en todos se logró realizar una resección R0 con 13 ganglios resecaos en promedio, mientras que el grupo de Fernández-Cruz presenta 13

pacientes, de los cuales en 10 se completó la resección R0 y 1 de estos presentó márgenes positivos con número promedio de ganglios resecaados de 14. Ambos concluyen que el pronóstico de la enfermedad no se vería modificado por el método de abordaje, sin embargo aún son necesarios trabajos comparativos y aleatorizados.

La mayor serie de casos a la fecha es la publicada por Song¹⁴, quienes en 2011 publican 359 PDL. Presenta 24 pacientes con adenocarcinoma ductal, 22 de ellos tuvieron resecciones R0 y 2 R1, con un número de ganglios resecaados en promedio de 10. Un estudio reciente¹⁵, que compara pacientes con adenocarcinoma pancreático abordados por laparoscopia con aquellos abordados de manera convencional, determina que la supervivencia alejada de estos pacientes está determinada por la edad, márgenes negativos, el estadio ganglionar y la realización de terapia adyuvante, no viéndose modificada por el abordaje quirúrgico. No existen a la fecha, ensayos clínicos aleatorizados que comparen los resultados quirúrgicos entre pacientes abordados por laparoscopia o de manera convencional.

En nuestra experiencia, en los 9 casos operados por tumores malignos se logró una resección R0, más un recuento ganglionar adecuado para esta técnica. Si bien no hay resultados en sobrevida alejada, vemos que el pronóstico está más asociado al estadio de la enfermedad que al tipo de abordaje quirúrgico.

Con respecto a la incidencia de fístula pancreática, muchas dudas ha generado el uso de la laparoscopia debido al uso de suturas mecánicas para el cierre del muñón pancreático. Sin embargo, la incidencia de fístula en la cirugía convencional también constituye un problema serio, alcanzando cifras de hasta un 30%^{16,17}. Tanto estudios prospectivos randomizados como estudios de metaanálisis recientes realizados sobre pacientes sometidos a cirugía abierta no mostraron diferencias entre el cierre manual del muñón y el uso de suturas mecánicas^{18,19}.

Nuestra experiencia muestra un índice de fístulas B y C del 18%, lo cual señala que ésta no aumenta al generalizar la indicación de laparoscopia a casos más complejos. Song, al contrario de lo que se pensaba previamente, destaca que, al ser el páncreas un órgano retroperitoneal, ubicado en la profundidad de la cavidad abdominal, el beneficio de la laparoscopia también radica en una mejor visión, permitiendo un mejor disección gracias a la magnificación de las imágenes.

CONCLUSIÓN

En nuestra experiencia, el abordaje laparoscópico constituyó una opción factible y segura, con una morbimortalidad similar a la publicada en la literatura internacional. Los resultados oncológicos no se verían modificados por el abordaje; sin embargo, deberían realizarse ensayos aleatorizados que avalen esta premisa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuschieri A. Laparoscopic surgery of the pancreas. *J R Coll Surg Edinb* 1994; 39: 178-84.
2. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pancreatic resection: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg* 1997; 1:20-5.
3. Gagner M, Pomp A, Herrera MF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery* 1996; 120:1051-4.
4. Cuschieri A, Jakimowicz JJ, van Spreeuwel J. Laparoscopic distal 70% pancreatectomy and splenectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1996; 223:280-5.
5. Fernández-Cruz L, Herrera M, Saenz A, et al. Laparoscopic pancreatic surgery in patients with neuroendocrine tumours: indications and limits. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15:161-75.
6. Melotti G, Butturini G, Piccoli M, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: results on a consecutive series of 58 patients. *Ann Surg* 2007; 246:77-82.
7. Merchant NB, Parikh AA, Kooby DA. Should all distal pancreatectomies be performed laparoscopically? *Adv Surg* 2009; 43:283-300.
8. Fernández-Cruz L, Cosa R, Blanco L, et al. Curative laparoscopic resection for pancreatic neoplasms: a critical analysis from a single institution. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:1607-21; discussion 1621-2.
9. Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy. *Surgery* 2003; 133: 521-7.
10. Asbun H, Stauffer J. Laparoscopic approach to distal and subtotal pancreatectomy: a clockwise technique. *Surg Endosc* 2011; 25: 2643-9.
11. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250:187-96.
12. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138:8-13.
13. Mazza O, Sahovaler A, Fernández D, Sánchez Clariá R, Iniesta J, Lenz M, de Santibañez E, Pekolj J. Pancreatectomías distales laparoscópicas: nuestra experiencia. *Rev Arg de cirugía* 2015; 107: 51-6.
14. Song KB, Kim SC, Park JB, et al. Single-center experience of laparoscopic left pancreatic resection in 359 consecutive patients: changing the surgical paradigm of left pancreatic resection. *Surg Endosc* 2011; 25:3364-72.
15. Kooby DA, Hawkins WG, Schmidt CM, et al. A multicenter analysis of distal pancreatectomy for adenocarcinoma: is laparoscopic resection appropriate? *J Am Coll Surg* 2010; 210:779-87.
16. Hashimoto Y, Traverso LW. After distal pancreatectomy pancreatic leakage from the stump of the pancreas may be due to drain failure or pancreatic ductal back pressure. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:993-1003.
17. Goh BK, Tan YM, Chung YF, et al. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. *Arch Surg* 2008; 143:956-65.
18. Zhou W, Lv R, Wang X, et al. Stapler vs suture closure of pancreatic remnant after distal pancreatectomy: a meta-analysis. *Am J Surg* 2010; 200:529-36.
19. Diener MK, Seiler CM, Rossion I, et al. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet* 2011; 377:1514-22.

Manifestaciones oculares en la enfermedad de Behçet

Maite Melina Mayer¹, Glenda Ernst², Pablo Young^{2,3}, Juan C. Barreira^{1,2}

RESUMEN

La enfermedad de Behçet's es una rara enfermedad de origen inflamatorio. Estudios realizados han asociado la aparición de esta enfermedad con la presencia de HLA B51. Se ha descrito que es más habitual en hombres y los síntomas característicos son los brotes oculares repetidos.

El compromiso ocular es característico en estos pacientes y habitualmente se presenta en los 5 primeros años de evolución. Pueden manifestarse como uveítis anterior, intermedia o posterior según el segmento afectado, aunque lo más habitual es la presencia de panuveítis y vasculitis como la inflamación del segmento posterior.

El tratamiento con corticosteroides ha demostrado eficacia en el control de la inflamación aguda, aunque sería poco efectivo para disminuir las recurrencias. Se ha descrito que los agentes inmunosupresores son efectivos en la prevención de recurrencias en pacientes con EB, aunque los inmunosupresores convencionales tendrían efecto retardado. Otras estrategias utilizadas son el IFN y agentes anti-TNF α , que han demostrado resultados prometedores si bien son necesarios nuevos estudios controlados para hallar las dosis óptimas y la duración de la terapia.

Una comprensión profunda de esta enfermedad, del compromiso ocular y del sistema nervioso central que presentan los pacientes podría contribuir a un mejor manejo de aquellos que padecen esta grave enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Behçet, uveítis, inflamación.

ABSTRACT

Behçet's disease is a rare illness with an inflammatory origin. Several studies have associated the onset of this disease with the presence of HLA B51. It has been described that is more common in men and it is a characteristic of these patients eye symptoms with outbreaks repeated.

Ocular involvement is characteristic in these patients and usually occurs in the first 5 years of evolution. They can present an anterior uveitis, intermediate or later according to the affected segment, although the most common is the presence of pan-uveitis and vasculitis as inflammation of the posterior segment.

Corticosteroid treatments have demonstrated efficacy in the control of acute inflammation, but would be ineffective to reduce recurrences. It has been described that immunosuppressive agents which are effective in preventing recurrences in patients with EB; although conventional immunosuppressive effect would be delayed. Other strategies used are anti-IFN and TNF agents, showing promising results. Nevertheless new controlled studies are necessary to find the optimal dose and duration of therapy.

A deep understanding of this disease, ocular involvement and central nervous system by patients, could contribute to better management of patients with this serious disease.

Keywords: Behçet's disease, uveitis, inflammation.

Fronteras en Medicina 2016;11(2):43-55

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB), también conocida como enfermedad de "la Ruta de la Seda" o "síndrome de Adamantiades-Behçet", fue descrita en 1931 por el oftalmólogo griego Benedict Adamantiades (1875-1962) (**Figura 1**) y posteriormente en 1937 por el dermatólogo Hulusi Behçet (1889-1948) (**Figura 2**). Lleva su nombre ya que fue quien realizó una descripción completa y definió su clínica con la clásica tríada: ulceración oral, genital y lesiones oculares^{1,2}.

Actualmente se conoce que esta enfermedad presenta un proceso inflamatorio crónico que agrupa un conjunto de manifestaciones tales como úlceras orales recurrentes, úlceras genitales, afectación ocular, articular, cutánea, vascular y neurológica^{3,4}. Su origen es multifactorial e incluye factores genéticos, ambientales y geográficos. Más aún, algunos autores han hipotetizado un posible origen infeccioso⁵⁻⁷.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características más comunes son las úlceras orales aftosas que están presentes en el 90-100% de los pacientes, mientras que las úlceras genitales se presentan en el 68%. En ambos casos, estas suelen ser recurrentes. Las lesiones en piel ocurren en un alto porcentaje (41-94%) y son muy diversas como pápulas, pústulas, pseudo foliculitis acneiforme y eritema nodoso. Otra manifestación es la artritis que ocurre en 47% de los casos, aunque generalmente es oligoarticular y asimétrica, afecta extremidades inferiores y no es erosiva. Entre un 3-30% presentan manifestaciones gastrointestinales como inflamación intesti-

1. Servicio de Reumatología.
2. Departamento de Docencia e Investigación.
3. Servicio de Clínica Médica.

Correspondencia: Pablo Young | Hospital Británico. Perdriel 74 (1280) Buenos Aires, Argentina | Tel 5411 43096400 Fax 5411 43043393 | pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 14/04/2016 | Aceptado: 31/05/2016



Figura 1. Fotografía de Benedict Adamantiades.

nal crónica, dolor abdominal, diarrea, sangrado intestinal y/o ulceraciones difusas, profundas, en esófago o recto; el 8-31% tiene manifestaciones neurológicas como hipertensión intracraneana⁸; el 70% de los pacientes presenta afección ocular como uveítis anterior aguda con hipopión, vasculitis retiniana (arterias y venas) neuropatía óptica, infiltrados retinianos, escleritis y organización vítrea que pueden ocasionar ceguera⁹.

FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

La EB se considera autoinmune ya que la principal lesión anatomopatológica es la vasculitis necrotizante. Esta suele ser oclusiva y afecta principalmente vasos de pequeño calibre, capilares y vénulas, aunque ocasionalmente pueden afectar venas y arterias¹⁰⁻¹². Sin embargo, también se ha descrito una asociación entre la presencia del alelo de histocompatibilidad HLA B51 y la predisposición a padecer esta enfermedad¹³⁻¹⁶. Esta asociación varía según la región geográfica, es más frecuente en los países de la ruta de la seda como Irak, Irán, China, Turquía, entre otros, y menos frecuente en Europa y EE.UU.¹³⁻¹⁷ En España la prevalencia es baja, estimada en 5-10 casos por 100.000 habitantes¹⁸, mientras que Turquía tiene la prevalencia más alta, entre 80-370 casos por 100.000 habitantes¹⁹.

El Grupo Internacional de Estudio para la EB ha establecido criterios clínicos. Dentro de los criterios mayores se encuentra la presencia de las úlceras orales recurrentes, y dentro de los menores la presencia de úlceras



Figura 2. Fotografía de Hulusi Behçet.

genitales recurrentes, inflamación ocular, lesiones en piel como eritema nodoso o reacción positiva a la prueba de patergia²⁰.

La EB debe tenerse en cuenta como criterio diagnóstico cuando nos encontremos ante una uveítis anterior o posterior con la presencia de células en el vítreo o vascularización retiniana. Puede existir afectación del segmento anterior en forma de uveítis anterior e iridociclitis con hipopión o del segmento posterior en forma de uveítis posterior, coriorretinitis y vasculitis que puede dejar atrofia retiniana. La afectación ocular suele ser bilateral y asimétrica. La complicación más grave es la afectación de la retina, que puede producir ceguera²¹⁻²⁴.

IMPACTO DE LA EB EN LOS OJOS

El ojo es el órgano más frecuentemente afectado en la EB dentro de 2-4 años de su diagnóstico²⁵⁻²⁷. Un año después de la aparición del compromiso ocular, el 40% de los pacientes tienen la agudeza visual de menos de 0,1; después de 8 años el 80% de los pacientes tienen una agudeza visual inferior a 0,1 y luego de los 10 años el 40% de ellos se quedan ciegos²⁸⁻³⁵.

Se han descrito cuatro tipos de uveítis en función de su clasificación anatómica:

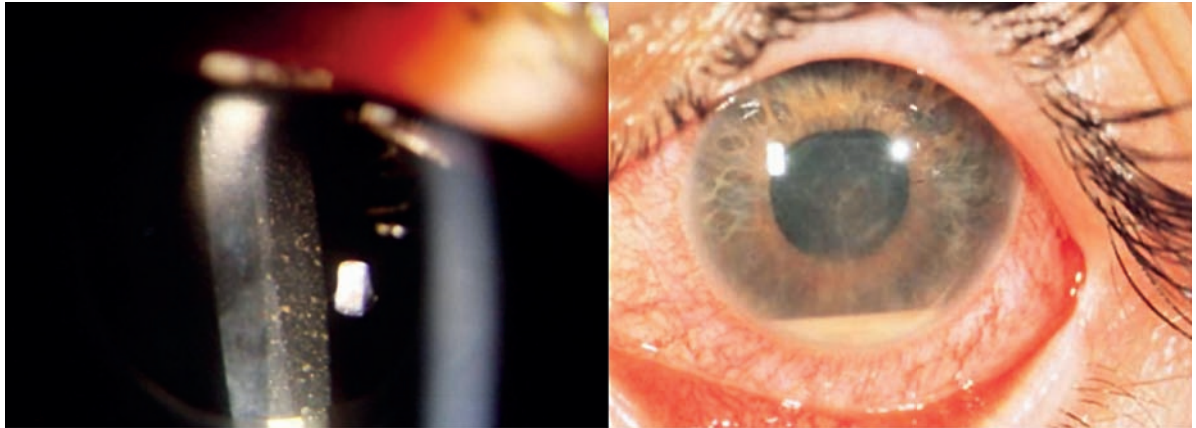


Figura 3. Características de la uveítis anterior. A la izquierda, células en cámara anterior y precipitados queráticos. A la derecha, hipopión.

- **Uveítis anterior:** afecta al iris, cuerpo ciliar o a ambos, y suele ser aguda
- **Uveítis intermedia:** en la cual la inflamación afecta principalmente al cuerpo vítreo. Esta se denomina *pars planitis* cuando se trata de uveítis intermedia de causa idiopática y sería la más frecuente (>50%). En el resto estaría asociada a infecciones o a enfermedades sistémicas.
- **Uveítis posterior:** puede afectar la coroides, la retina y la porción posterior del cuerpo vítreo. Clásicamente se ha considerado la vasculitis retiniana dentro de las uveítis posteriores. Se calcula que cerca del 50% de los pacientes con afectación del segmento posterior quedan ciegos a los 4-8 años luego evolución. (El diagnóstico precoz de la afectación retiniana requiere la técnica de angiografía con fluoresceína³⁶).
- **Panuveítis:** afecta a toda la úvea y constituye el 20% de todas las uveítis.

La forma de inicio, duración y curso de las uveítis suelen ser variables. Algunas comienzan en forma súbita o insidiosa, y su duración puede ser limitada (≤ 3 meses) o persistente (> 3 meses). Las uveítis también se clasifican según la presencia de células y proteínas (*flare*) en la cámara anterior. Así, se pueden distinguir 6 grados:

- **Grado 0:** cuando existe < 1 célula en la cámara anterior (CCA) y no existen proteínas.
- **Grado 0,5+:** cuando existen entre 1-5 CCA.
- **Grado 1+:** cuando existen entre 6-15 CCA, con ligera presencia de proteínas.
- **Grado 2+:** cuando existen entre 16-25 CCA, con moderada presencia de proteínas (exudado proteináceo claro, si bien persisten los detalles iridianos).
- **Grado 3+:** cuando existen entre 26-50 CCA, con marcada presencia de proteínas (no se distinguen los detalles iridianos).
- **Grado 4+:** cuando existen > 50 CCA, con intensa presencia de proteínas (depósito de fibrina). Asimismo también es importante especificar la presencia o ausencia de hipopión.

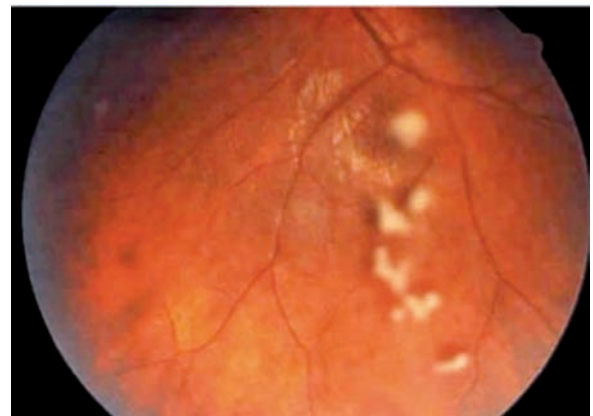


Figura 4. Vitritis con objetivo infiltrado celular denominado "bolas de nieve o algodón".

Finalmente el grado de actividad determinado por la evolución de la enfermedad posibilita una clasificación en distintos tipos de uveítis:

- **Inactiva:** sin células en cámara anterior.
- **Empeoramiento de actividad:** aumento en 2 grados el nivel de inflamación (células en cámara anterior, turbidez vítreo) o cambio del grado 3+ al 4+.
- **Mejoría de actividad:** disminución de 2 grados el nivel de inflamación o descenso al grado 0.
- **Remisión de actividad:** inactividad de la enfermedad 3 meses después de la suspensión del tratamiento de la uveítis.

MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA OCULAR

El ojo se considera sitio inmunoprivilegiado por la compleja red de mecanismos de tolerancia inmunológica contra antígenos propios. Los componentes que regulan la respuesta inmunitaria son:

- Las células del epitelio corneal, que no permiten el desarrollo de vasos sanguíneos o linfáticos en su superficie e impiden el acceso de los linfocitos T ac-



Figura 5. Sinequias generando adherencias del iris (izquierda). Neovascularización del iris y cataratas (derecha).

tivados; si esto ocurriera, las células del endotelio y del estroma pueden inducir la muerte celular programada a los linfocitos T autorreactivos, por medio de la interacción de CD95-CD95L. El CD95 se expresa en la superficie de las células corneales y el CD95L en los linfocitos T. Cuando ambas moléculas interactúan, la señalización intracelular inducida por la vía CD95 genera una cascada enzimática a través de caspasas y producen la activación de endonucleasas que fragmentan el ADN e inician el proceso de apoptosis^{37,38}.

- Las células endoteliales de la córnea poseen mecanismos que inhiben la activación del complemento tales como la proteína cofactor de membrana CD46 inactiva, C3b o C4b enlazada con la membrana o CD59 que inhibe la polimerización de C9 para formar el complejo de ataque a la membrana e impedir la lisis celular.
- La carencia de moléculas clásicas del complejo principal de histocompatibilidad y de las moléculas que favorecen la respuesta inmunitaria específica por medio de la coestimulación al linfocito T²⁵. La función de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad es la presentación de antígenos a los linfocitos T, y la de las moléculas coestimuladoras es aumentar la señalización durante la activación linfocitaria. Por lo general, las células corneales no expresan moléculas del complejo principal de histocompatibilidad ni moléculas coestimuladoras; sin embargo, en el estroma corneal, las células dendríticas y las de Langerhans pueden expresar moléculas coestimuladoras de la familia B7 (CD80 o CD86), así como moléculas del complejo principal de histocompatibilidad ante un estímulo antigénico y funcionar como “células presentadoras de antígeno” durante el proceso de rechazo corneal²⁷.
- Se ha demostrado también que las células dendríticas de la córnea producen moléculas solubles que suprimen la respuesta inmunológica; estas moléculas incluyen el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) y la trombospondina. El TGF- β permanece en forma inactiva; cuando es activado por la trom-

bospondina, puede regular negativamente la expresión de moléculas coestimuladoras y la activación de linfocitos T, favoreciendo de esta manera el desarrollo de un microambiente inmunosupresor³⁹⁻⁴¹. Este último mecanismo de regulación negativa se realiza por otro proceso denominado “desviación antigénica relacionada con la cámara anterior”, en el que también participan las células presentadoras de antígeno. El mismo consiste en capturar antígenos derivados del ojo y transportarlos a los órganos linfáticos secundarios, como los ganglios locales (por ejemplo los que drenan los linfáticos conjuntivales), los ganglios mesentéricos y el bazo¹³.

- El bazo es el órgano estudiado con mayor frecuencia y en el cual se describió la desviación antigénica relacionada con la cámara anterior²⁵. En el bazo los linfocitos T (gamma y delta), los linfocitos B y las células T asesinas naturales (NKT) pueden reconocer el antígeno y producir grandes cantidades de TGF- β e interleucina 10 (IL-10). Las células NKT tienen una importante función en la inducción de la tolerancia.
- La diferenciación de las células T reguladoras (LT_r) contribuye a que los linfocitos T expuestos a esas citocinas se vuelvan anérgicos, es decir que pierden la capacidad de responder contra los antígenos que reconocen. Este proceso asegura que los linfocitos T específicos de antígenos oculares, al regresar a la cámara anterior cuando reconocen el antígeno, por las citocinas reguladoras presentes en el ambiente, mantienen el inmunoprivilegio ocular^{42,43}. En conjunto, los mecanismos de regulación negativa o de supresión de la respuesta inmunitaria intraocular colaboran entre sí para mantener la integridad ocular.

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE DAÑO VASCULAR

Se ha propuesto que la función de los neutrófilos y los linfocitos T citotóxicos (LT_c) podrían contribuir al daño endotelial que ocurre en la vasculitis. Ha sido pre-

viamente descrito que la apariencia histopatológica en los pacientes con EB se distingue por inflamación no granulomatosa con linfocitos perivasculares e infiltración neutrofílica, lo que estaría relacionado con trombosis arterial, y venosa.

El daño vascular más frecuente se observa en las venas. Se hipotetiza que estaría relacionado con los microambientes con altos niveles de citocinas proinflamatorias como $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ y quimiocinas tales como $IL-8$.

Además del daño microvascular, se ha sugerido un desequilibrio entre la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico, los que pueden ocasionar estados “protrombóticos” y estados “hipofibrinolíticos”. En el primer caso, diversas alteraciones favorecen la coagulación; entre ellas se destacan la disminución en la proteína S (proteína anticoagulante que regula los factores VIIIa y Va); coexistencia de autoanticuerpos contra la proteína S, resistencia a la proteína C activada (cuya función es degradar al factor V de la coagulación), disminución del “inhibidor de la vía de factor tisular”, que tiene como función inhibir los factores VIIa y Xa (principales iniciadores de la formación del trombo), y finalmente anticuerpos antifosfolípidos (anticardioliipina), mientras que en estado “hipofibrinolítico” se ha observado un aumento del “inhibidor del factor activador del plasminógeno”. En condiciones normales, el activador del plasminógeno produce la síntesis a plasmina e inicia la degradación del trombo; por lo tanto, si hay más proteína que lo inhiba, no se inicia la fibrinólisis adecuadamente^{25,44-46}.

Dentro de las manifestaciones clínicas, la inflamación ocular asimétrica es un rasgo característico. La frecuencia de afectación bilateral oscila entre el 78% y el 95% en la mayor parte de las series⁴⁷.

TIPOS DE UVEÍTIS ASOCIADAS CON LA EB

Uveítis anterior: iridociclitis recurrente con hipopión

Inflamación no granulomatosa aguda ocurre en la cámara anterior del ojo (iris, cuerpos ciliares, etc.); la vasodilatación conjuntival e inyección generalmente se desarrolla a través de un período de horas o días. En el examen con lámpara de hendidura, hay un número abundante de células y fibrina en la cámara anterior que indica inflamación activa flotante llamada hipopión, que el propio paciente puede verse mientras se mira en un espejo cuando se produce una reagudización o puede ser evidenciado por la familia (**Figura 3**). El hipopión también ocurre con uveítis HLA-B27 asociada, en diabetes, colitis ulcerosa, posterior a cirugía de cataratas y enfermedad de Crohn, pero es naturalmente frecuente en la enfermedad de Behçet⁴⁷.

El hipopión puede ser una presentación de iridociclitis y ha sido descrito como un signo característico. Mamo y Baghdassarian (Mamo y Baghdassarian,

1964) informaron que hipopión se ha convertido en un hallazgo poco común, cuya aparente disminución se relacionaría con la liberación de esteroides para el control de la respuesta inflamatoria. Se informó que hipopión está presente solo en alrededor de un décimo a un tercio de los pacientes EB⁵⁷. La iridociclitis representa aproximadamente el 20% de manifestaciones oculares en general. Los pacientes con EB a menudo presentan visión borrosa, dolor periorbital, fotofobia, enrojecimiento, miosis reactiva, lagrimeo y puede tener blanqueamiento parcial del campo visual y ser incapaz de ver. Los síntomas a menudo pueden desaparecer al cabo de varias semanas a 2-3 meses.

Otros hallazgos del segmento anterior menos frecuentes son epiescleritis, escleritis, ocasionalmente conjuntivitis, hemorragia subconjuntival, úlceras conjuntivales, queratitis filamentosa y la opacidad corneana en anillo (Colvard et al, 1977; Dursun et al., 2004, Matsuo et al., 2002; Zamir et al., 2003).

Uveítis intermedia

La sintomatología es inespecífica. El síntoma de presentación suelen ser las miodesopsias aunque alguna vez puede comenzar con pérdida de visión central debido al edema macular crónico. En la mayoría de los casos la parte externa del ojo no está alterada y no presenta signos inflamatorios. La cámara anterior presenta escasas o ninguna célula y en el fondo de ojo hay ausencia de lesión inflamatoria focal. El signo más característico es la vitritis, donde se objetiva infiltrado celular prominente en la parte inferior (**Figura 4**).

Uveítis posterior o uveorretinitis: vasculitis con sangrado y exudado

La participación del segmento posterior es un signo de mal pronóstico de EB ocular y se ve en hasta 93% de los pacientes con enfermedad ocular⁴⁷. Los episodios de inflamación ocular en la EB son característicamente asociados con una aparición repentina de pérdida visual severa que puede mejorar gradualmente con la remisión de la enfermedad. Los ataques recurrentes de segmento posterior pueden conducir a daños graves en la retina y pérdida visual irreversible⁴⁷.

El hallazgo más común y universal en el segmento posterior son la vitritis y la perivasculitis retiniana que involucra tanto arterias (periarteritis) como venas (periflebitis). La periflebitis se caracteriza por una turbidez blanco esponjoso que rodea el endotelio, con fugas irregulares en la angiografía por fluoresceína. La vitritis se caracteriza por la infiltración celular de productos del vítreo junto con la participación del segmento posterior generando opacidad del vítreo que es generalmente severa y acompañada por una grave inflamación del segmento posterior. La vista del fondo de ojo puede ser marcadamente oscurecida debido a la neblina vítrea, la característica visión borrosa⁴⁸⁻⁵⁰.

La retinitis se caracteriza por infiltrados superficiales difusos de color amarillo-blanco solitarios o multifocales, dando a la retina un aspecto turbio con obstrucción de los vasos de la misma. Las lesiones suelen ser transitorias y se curan sin cicatrices. Los exudados retinianos profundos masivos implican las capas externas de la retina y se asocian con obliteración vascular⁵¹.

Los ataques de vasculitis oclusivas de la retina son la complicación más temida del segmento posterior. El examen de la retina mostrará áreas de hemorragia e infarto en la retina. Si la oclusión vascular implica la región macular, la agudeza visual se reduce.

Durante la fase activa, generada por pérdida vascular retiniana difusa o con edema del nervio óptico, hiperemia del nervio óptico, ingurgitación venosa y hemorragias intrarretinianas, también pueden ser observadas.

La gravedad y el número de ataques inflamatorios reiterados del segmento posterior determinan la extensión de los cambios estructurales permanentes y la tasa resultante de la pérdida visual irreversible. Debido a eso, la panuveítis es una emergencia, que debe ser tratada inmediatamente. La afectación ocular en pacientes con EB, y en especial la presencia de uveítis posterior, es la principal indicación de inmunosupresión sistémica.

Cuando la enfermedad es particularmente grave y de larga evolución se pueden formar sinequias anteriores periféricas, sinequias posteriores y atrofia del iris puede desarrollarse durante el curso de los ataques inflamatorios oculares repetidas. La presencia de sinequia anterior generando adherencias del iris a las estructuras del ángulo de la cámara anterior puede conducir a glaucoma secundario, o el iris abombado. La neovascularización del iris, glaucoma y cataratas no es inusual, ya sea debido a la inflamación o la terapia con corticoides. Agentes midríaticos y corticosteroides tópicos son útiles en la ruptura y la prevención de la formación de una sinequia posterior, manteniendo el iris dilatado y aumentando la distancia entre el iris y el cristalino, evitando que se evidencie la atrofia del iris⁵¹.

La complicación más común de la EB ocular es edema macular quístico (EMQ), que se observa en aproximadamente la mitad de los pacientes con uveítis posterior. Se puede resolver con tratamiento adecuado o progresar sin tratamiento a los daños macular crónico persistente, con cambios estructurales después de recurrencias que conducen a la pérdida permanente de la visión. En algunos casos, puede conducir a la formación de una perforación macular parcial o de espesor total, isquemia macular debido a la vasculitis oclusiva, cicatrices, degeneración con cambios pigmentarios epiteliales, atrofia de la retina, desgarro de retina y la hinchazón del nervio óptico, papilitis (**Figura 5**)⁵¹.

Los nuevos criterios de la EB establecidos en 2013, como ya se mencionó anteriormente, dan un peso significativo a la afectación ocular al otorgarle 2 puntos

de los cuatro que se necesitan para su diagnóstico. El examen minucioso del ojo permite el diagnóstico de la forma anatómica de la afección ocular y debe realizarse con lámpara de hendidura, fondo de ojo, angiografía con fluoresceína y la angiografía con verde de indocianina, según sea necesario⁵².

Lámpara de hendidura

Se utiliza en la uveítis anterior donde se observa con mucha frecuencia y clásicamente un hipopión. Se produce un hipopión cuando el número de células en la cámara anterior es tan grande que se acodan hacia fuera en la parte inferior de la cámara. A veces el hipopión se acoda en el ángulo del ojo, una parte de la cámara anterior que es visible solo cuando se realiza gonioscopia. Las células del hipopión son al inicio neutrófilos y a la semana comienzan a aparecer linfocitos⁵³.

Fondo de ojo angiografía con fluoresceína (AF) y angiografía con verde de indocianina (AVI)

La AF y la AVI pueden proporcionar diagnóstico y también son útiles en el seguimiento de las uveítis por EB⁵⁴. Cambios vasculíticos retinianos oculares en EB se han investigado en profundidad utilizando la AF. Esta técnica puede revelar fugas de colorante de las arterias de la retina, las venas y los capilares, y también proporciona información útil sobre la vasculatura de la retina durante la fase aguda, la inflamación, y la oclusión de los vasos de la retina, incluso antes de los signos de oftalmológicos aparecen clínicamente. Las manifestaciones angiográficas más características de uveítis por Behçet son grandes fugas de la retina en pequeños y grandes vasos del nervio óptico durante las fases tempranas y manchas con neovascularización en las últimas fases de la FA.

En algunos casos, la neovascularización en el disco óptico y en otros lugares puede pasarse por alto durante el examen del fondo de ojo y puede ser expuesto en la FA. Alteraciones maculares incluyendo la isquemia macular, edema macular quístico, agujero macular y membrana epirretiniana pueden ser visto por FA. Atmaca informó que la FA reveló cambios de vasculitis en el 6,3% de los pacientes con EB que no tenían hallazgo anormal en el examen del fondo de ojo⁴⁵⁻⁴⁷.

La angiografía con fluoresceína no proporciona información adecuada acerca de la circulación en la coroides, y por tanto la angiografía con verde de indocianina puede ser útil, mostrando lesiones hiper- e hipofluorescentes, derrame de los vasos de la coroides, el llenado irregular del capillary defectos de llenado⁴⁸.

También se puede evidenciar hiperfluorescencia disco óptico, la tinción segmentaria de la retina y vasos coroides, la borrosidad de la coroides y Hiperfluorescencia, la perfusión de retraso coriocapilares, placas hipofluorescentes y manchas hiperfluorescentes^{55,56}.

La tomografía de coherencia óptica revela el espesor de la retina y la acumulación de líquido alrededor de la región macular y si presenta septos, como también el edema macular quístico.

UTILIDAD DE LOS ESTUDIOS SEROLÓGICOS

La velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva y otros reactantes de fase aguda, tal como factor B, properdina y glicoproteína 1-ácido, suele encontrarse elevada durante la fase aguda de la EB. Además se ha reportado una elevación en el nivel de β 2-microglobulina y mieloperoxidasa, generada por los neutrófilos activados. Los niveles séricos de varias citoquinas, incluyendo $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, IL-1, IL-6, IL-8 pueden también encontrarse elevados^{54,55}.

PRONÓSTICO

El diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento pueden prevenir la complicación ocular de la enfermedad. La uveítis anterior tiene un mejor pronóstico visual que la posterior y la panuveítis. Los hombres eran más propensos a tener uveítis posterior y pérdida visual severa con el tiempo⁵⁶. Entre las causas de la pérdida visual irreversible, se encuentran el glaucoma y lesiones maculares, como cicatrices o edema macular quístico refractario, las alteraciones en la vasculatura retinal, desprendimiento de retina, y la atrofia del nervio óptico⁵⁷. La EB tiene un curso variable, caracterizado por remisiones y recaídas. El pronóstico depende de la implicancia clínica. La pérdida de la agudeza visual y la enfermedad neurológica son las principales causas de morbilidad y mortalidad.

El pronóstico de la EB ha mejorado en la última década debido a la utilización de terapias modernas, incluyendo $\text{IFN}\delta$ anti- $\text{TNF}\alpha$ bloqueantes. A pesar del tratamiento moderno, la enfermedad todavía tiene un pronóstico visual pobre, con una cuarta parte de pacientes ciegos. A pesar de los esfuerzos realizados para encontrar factores pronósticos asociados con el compromiso visual, se ha llegado a la conclusión de que las lesiones de la piel, artritis y uveítis posterior estarían vinculadas a la pérdida de la visión. Demiroğlu y sus colaboradores han informado que la edad de 30 años, el sexo masculino, la trombosis vascular o la afectación del SNC serían factores de riesgo para la enfermedad ocular⁵⁸.

Recientemente, Kaçmaz y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio para estimar el riesgo de complicaciones oculares estructurales y pérdida de la agudeza visual en los casos con EB. Este estudio demostró que la pérdida de la agudeza visual y las complicaciones oculares pueden ocurrir en pacientes con inflamación ocular asociada con EB. Incluso con tratamiento intensivo, la inflamación puede producirse durante

el seguimiento, la presencia o la ocurrencia de una sinquía posterior, hipotonía, y la elevación de la PIO estarían asociadas con un aumento del riesgo de pérdida de la agudeza visual⁵⁸.

En 1970, Mamo informó que 90% de los pacientes no tratados perdió su visión durante una media período de 3,36 años. La severidad de la pérdida visual también se correlaciona con la duración de la enfermedad. En estudios recientes con tratamientos inmunosupresores más tempranos y agresivos se ha demostrado reducir la tasa de pérdida visual⁵⁹.

TRATAMIENTOS

Es de vital importancia descartar la patología infecciosa, para la cual hay que tener mucho cuidado con el uso de corticoides e inmunosupresores. Se estima que el 74% de los casos de uveítis puede ser correctamente clasificada⁵⁵.

El objetivo de cualquier terapia para la EB es tratar la enfermedad aguda, prevenir la recurrencia de brotes agresivos de inflamación intraocular para preservar la función visual y también controlar las manifestaciones extraoculares, para lo cual no existe un único fármaco, debiéndose combinar en general dos o más. Es común que el tratamiento deba ser más agresivo cuando se encuentran presentes los siguientes factores: EB completa, implicación del SNC, compromiso vascular retinal, afección bilateral participación, el sexo masculino, y un origen geográfico como la cuenca del Mediterráneo o el Lejano Oriente⁵⁹.

Los agentes que han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de las manifestaciones oculares de la enfermedad de Behçet han incluido corticosteroides sistémicos, colchicina, agentes citotóxicos y ciclosporina uveítis en Behçet.

Los inmunosupresores comenzaron a utilizarse desde el año 1970 a causa de la pobre respuesta terapéutica a los corticoides y al observarse que la asociación entre estas drogas resultaba más eficaz. Si bien pueden presentarse efectos adversos graves, estos pueden prevenirse mediante un control estricto realizado por un oftalmólogo. En general, el tratamiento debe ser de al menos 6 meses, con seguimiento para valorar posibles recaídas, y puede ser necesario por varios años. Muchas modalidades de tratamiento se han probado en EB ocular con diferentes afirmaciones de éxito⁵⁵.

La terapia inmunosupresora suele no ser suficiente, por lo que los nuevos fármacos biológicos deberán considerarse en pacientes con EB y daño vascular en retina⁶⁰.

Los corticosteroides sistémicos o tópicos tienen un efecto beneficioso sobre la inflamación ocular aguda de EB, pero su uso a largo plazo está limitado por los efectos secundarios significativos, lo que requiere el uso simultáneo de otras drogas.

Corticosteroides tópicos para la enfermedad ocular

Similares a otros tipos de uveítis, en la generada por EB, los esteroides potentes (prednisolona 1%, dexametasona 0,1%) son preferibles a los más débiles. Dado que la solución penetra en la córnea mejor que las suspensiones o ungüento, durante el día se deben preferir las soluciones. Los ungüentos pueden ser utilizados a la hora de acostarse. Agentes de corta acción midriática y ciclopléjicos tópicos (por ejemplo, tropicamida 1% o ciclopentalato 1%), junto con los simpaticomiméticos como la fenilefrina 2,5-10%, deben ser añadidos simultáneamente a los corticosteroides locales para prevenir la fotofobia y el dolor, aliviar el espasmo del músculo ciliar y el esfínter pupilar y así promover la comodidad del paciente. Más aun, estos agentes también impiden el desarrollo de nuevas sinequias posteriores en los casos de iridociclitis.

Inyecciones perioculares de corticosteroides

En la uveítis anterior grave que no responde a gotas oftálmicas tópicas frecuentes, se debe utilizar la vía periocular. Las preparaciones solubles en agua (succinato sódico de metilprednisolona), que se difunden desde el depósito más rápidamente, son de corta acción.

Los ataques agudos de vitritis, uveítis intermedia, EMQ y uveítis posterior, especialmente si son leves y unilaterales, se pueden tratar con inyecciones de esteroides con o sin su administración sistémica. Se deben preferir los agentes como acetato de triamcinolona o acetato de metilprednisolona por su efecto de larga duración.

Inyección intravítrea de corticosteroides

La inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona puede ser usada como tratamiento adyuvante para la panuveítis y el EMQ en pacientes con EB que no responden o con intolerancia a medicamentos sistémicos. Los implantes intravítreos de liberación sostenida, incluyendo el implante de acetónido de fluocinolona y el sistema de administración de fármacos como la dexametasona, ofrecen una alternativa terapéutica para la uveítis posterior crónica recalcitrante y el EMQ.

Los corticosteroides sistémicos

Las exacerbaciones de la enfermedad ocular como la uveítis anterior o la panuveítis deben ser tratadas con dosis altas de corticosteroides sistémicos para lograr una respuesta rápida. La prednisolona oral 1-2 mg/kg/día administrada en una dosis única por la mañana después de las comidas o los pulsos de metilprednisolona intravenosa 1 g/día durante 3 días consecutivos se prefieren en concurrencia con inhibidores de la calcineurina u otros fármacos inmunosupresores, como agentes ahorradores de esteroides. Después de obtener la remisión sostenida de la enfermedad, debe realizarse la disminución gradual de los fármacos a las

dosis de mantenimiento. Aunque por vía oral la monoterapia con corticosteroides tiene efecto paliativo sobre los ataques oculares, el tratamiento a largo plazo debe evitarse ya que, especialmente en los pacientes con afectación del segmento posterior, no mejora el pronóstico visual y no evita los ataques recurrentes de inflamación⁵⁹.

Antimetabolitos

Azatioprina.

Ha sido demostrado mediante un ensayo aleatorizado controlado con azatioprina 2,5 mg/kg/día en una dosis *vs.* placebo que este tratamiento ha reducido la incidencia, la frecuencia y la gravedad de la enfermedad de los ojos. El tratamiento temprano con azatioprina es efectivo en el control de los brotes oculares posteriores, la inflamación y la vasculitis, en la prevención de recurrencias para mejorar la agudeza visual a largo plazo así como el pronóstico de la enfermedad⁵⁵.

Micofenolato mofetil.

La evidencia inicial de la eficacia de micofenolato de mofetilo ha sido reportada en modelos animales de inflamación ocular. La literatura consiste en estudios prospectivos de uveítis refractaria y series de casos retrospectivos, en los que el tratamiento del micofenolato mofetil ha demostrado que es eficaz y bien tolerado para la uveítis de adultos y niños. Puede efectuarse el descenso esteroideo, y presenta un perfil de efectos secundarios aceptable.

No es sobre el micofenolato mofetil en pacientes con Behçet. Desde micofenolato mofetilo es eficaz en el otro tipo de uveítis, por lo tanto se puede sugerir que este agente es apto para la uveítis por Behçet⁶¹.

Inhibidores de la calcineurina

Ciclosporina A

La ciclosporina A (5 mg/kg/día en 2 tomas) es eficaz en el tratamiento en la mayoría de los enfermos con EB especialmente en la uveítis del segmento posterior. Ciclosporina A, cuando se usa en combinación con corticosteroides, tiene un efecto ahorrador de corticosteroides, que permite el uso de dosis más bajas de estos. En la enfermedad ocular, se ha demostrado que disminuye la frecuencia y la gravedad de la uveítis aguda más rápidamente, y la terapia combinada con azatioprina es más eficaz que la monoterapia. Si se aplica la terapia combinada, es posible utilizar dosis menores de ambos agentes.

La ciclosporina A es un agente citostático, y por lo tanto la inflamación puede volver a ocurrir cuando la terapia es crónica o en la retirada. Debido a ello, los pacientes generalmente necesitan tratamiento continuo durante varios años⁶².

Tacrolimus

El tacrolimus también se ha utilizado para tratar la uveítis posterior refractaria en EB con experiencia limitada. En comparación con ciclosporina A, tacrolimus tiene diferentes perfiles de efectos secundarios, que pueden ser un tema importante en la elección de esta terapia. Tacrolimus se asocia con menos frecuencia a hiperlipidemia, hirsutismo, hipertrofia gingival, pero puede inducir diabetes mellitus⁶³.

Agentes alquilantes

Clorambucilo

El clorambucilo fue el primer fármaco inmunosupresor para ser utilizado en pacientes con EB ocular. El uso de este agente no se prefiere en uveítis por Behçet debido a sus efectos secundarios y la característica de acción lenta. Tabbara informó a largo plazo resultados decepcionantes, ya que suprime el sistema inmune poco a poco, lo que sería una desventaja, ya que la inmunosupresión rápida es generalmente deseable para los pacientes de EB⁶⁴.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es aún más tóxica que el clorambucilo y debe ser reservada para una amenaza a la vista en pacientes con EB ocular refractaria. La ciclofosfamida se ha utilizado ampliamente en Japón, con resultados favorables en el control de la uveítis, la prevención de ataques oculares y el mantenimiento de una buena agudeza visual durante largos períodos. La ciclofosfamida es superior a los esteroides en la supresión de la inflamación ocular en pacientes con EB en la fase aguda⁵⁵. Ozyazgan y cols. informaron que la administración intravenosa de ciclofosfamida fue menos eficaz que ciclosporina A oral, especialmente durante los primeros 6 meses del tratamiento⁵⁵.

CONCEPTOS ACTUALES

Agentes biológicos anti-TNF α

El TNF α es una citoquina fundamental en la formación y mantenimiento de la respuesta inflamatoria.

Infliximab.

El infliximab es un anticuerpo quimérico humano-murino que se une al TNF α humano y neutraliza su actividad⁶¹.

Tugal-Tutkun y cols., en un ensayo abierto analizaron la eficacia de infliximab en 13 pacientes con EB y uveítis persistente, en combinación con azatioprina, ciclosporina A y corticosteroides. Después de 4 infusiones de infliximab (5 mg/kg) administradas en las semanas 0, 2, 4 y 14, en combinación con azatioprina y corticosteroides, 4 pacientes permanecieron libres de brotes hasta la semana 22. El número medio de ataques de uveítis

y las dosis de corticosteroides diarios eran significativamente menores durante el período de perfusión que en el período de tratamiento previo, donde no recibían el biológico⁶¹.

En Japón, el infliximab fue aprobado para el tratamiento de la uveítis refractaria en EB en enero de 2007. Tabbara y cols. compararon pacientes con vasculitis retiniana en EB tratados con terapia inmunosupresora convencional (prednisona, azatioprina, ciclosporina o metotrexato) con los tratados con infliximab. Los autores informaron que infliximab (5 mg/kg por infusión) indujo un período de remisión media de 17 meses en EB en comparación con un período de remisión media de 5 meses en los pacientes tratados con agentes inmunosupresores convencionales. Estos resultados sugieren que el agente anti-TNF α debe ser considerado para la prevención de la vasculitis retinal causada por EB. Se desarrolló atrofia óptica en el 60% de los pacientes del grupo de terapia convencional en comparación con 30% del grupo de infliximab. La prevención de la vasculitis en el nervio óptico requiere múltiples infusiones de infliximab. Las recaídas reportadas ocurren con el cese completo de la infusión de infliximab^{61,62}. Los resultados clínicos obtenidos a partir de estos estudios sugieren que infliximab es eficaz en la supresión de los episodios inflamatorios de vasculitis retiniana y preserva la función visual en pacientes con EB. La dosis exacta y la frecuencia de la terapia con infliximab permanecen sin determinar.

Etanercept

El etanercept es una proteína dimérica de fusión que se une al receptor TNF α , bloqueándolo. Se produce por tecnología de ADN recombinante humano, tiene buena tolerabilidad y se administra mediante inyección subcutánea. Un reciente estudio experimental de Turquía ha demostrado que etanercept tiene un efecto definido sobre el tratamiento de la uveítis inducida por endotoxina en ratas. Clínicamente, los efectos beneficiosos se han observado con etanercept en el mantenimiento de la agudeza visual en pacientes con EB y uveítis refractaria, aunque el efecto no fue sostenido en el seguimiento. Por lo tanto, su eficacia en la afectación ocular es insuficiente, principalmente sobre la base de algunos informes de casos individuales^{62,65}.

Adalimumab

Este agente ha mantenido, en 3 pacientes con uveítis, remisión de la enfermedad sin recurrencias y la agudeza visual estable durante el seguimiento. Van LaarJam y cols. informaron que 6 pacientes con enfermedad refractaria (2 de ellos uveítis) fueron tratados con adalimumab (con o sin otras terapias) y mostraron mejoría clínica. En un estudio reciente con participación de 11 pacientes se informó que el adalimumab ha demostrado que mejora la agudeza visual y también que es útil

para ahorro de esteroides e inmunosupresores. Se puede inducir y mantener la remisión sostenida de la enfermedad. Adalimumab ofrece numerosas ventajas frente a infliximab; por ejemplo, administración más fácil, mejor cumplimiento del paciente, mejor relación coste-efectividad y menor número de casos adversos⁶¹.

Golimumab

El golimumab es otro anticuerpo monoclonal humano anti-TNF α ; fueron reportados casos aislados de que no respondieron a infliximab o adalimumab, pero respondieron a golimumab dos semanas después de comenzar el tratamiento.

Gevokizumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une fuertemente con IL-1 β . Recientemente, Zhao y cols. sugirieron que la IL-1 β podría ser un mediador importante en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, tales como uveítis. Aunque no hay experiencia significativa con esta droga, ha sido valorada en una sola dosis de 0,3 mg/kg y fue eficaz en siete pacientes con uveítis secundaria a Behçet, con una mejoría completa en todos los pacientes después de dos semanas. Este efecto se mantuvo durante los 98 días que duró el estudio y no se observaron efectos secundarios relacionados⁵⁸.

Tocilizumab

Es un bloqueante del receptor de IL-6. En algunos estudios han encontrado significativamente elevada la IL-6 en los fluidos oculares tales como humor vítreo o acuoso, que deriva de pacientes con uveítis refractaria/crónica.

Sin embargo, hay pocos artículos que hagan referencia al uso de tocilizumab en uveítis, y en especial asociada a la EB; habitualmente se lo usó en pacientes refractarios a adalimumab, infliximab o abatacept, y la remisión se mantuvo por lo menos durante los meses de seguimiento⁶⁵. El tocilizumab parece eficaz para el tratamiento del edema refractario relacionado con uveítis macular quística⁶¹.

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 en la superficie de células B. Ha sido empleado con éxito para tratar linfoma no Hodgkin, artritis reumatoide, lupus sistémico, granulomatosis de Wegener y vasculitis. Se considera una alternativa para la uveítis refractaria en aquellos casos que no responden a otros fármacos; por ejemplo, Sadreddini y cols. informaron que un paciente con Behçet y vasculitis retinal tratado con rituximab mostró éxito con dos dosis de rituximab. Estos autores infundieron rituximab (1.000 mg/dosis) y repitieron la misma dosis dos semanas después. La remisión del paciente se mantuvo durante los 24 meses de seguimiento⁵⁷.

Daclizumab

Daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del subtipo IgG1 que actúa como antagonista del receptor de interleucina-2 (IL-2) e inhibe su unión y la actividad biológica generada por ella. La administración de daclizumab inhibe la activación de los linfocitos mediada por la IL-2, una vía esencial para la respuesta inmunitaria celular⁵⁷.

Wroblewski y cols. publicaron un estudio retrospectivo que reclutó 39 pacientes con uveítis posterior refractaria no infecciosa que fueron tratados con daclizumab entre 1997 y 2008. El tiempo medio de tratamiento fue de 40,3 meses. En estos pacientes, el número de inmunosupresores adyuvantes se redujo, al igual que el de corticoides. Por lo tanto, podemos deducir el daclizumab es capaz de reducir el tratamiento concomitante y para prevenir los brotes. Como contrapartida, cuatro pacientes desarrollaron tumores malignos sólidos después de un tiempo medio de 26 meses desde que empezaron tratamiento daclizumab.

En un estudio realizado en pacientes con Behçet por Buggage et al., no hubo ningún indicio de que daclizumab fuera beneficioso en comparación con placebo⁵⁷.

Alemtuzumab

Es un anticuerpo humanizado que inhibe la CD52. Se trata de una glicoproteína presente en linfocitos T y B, la mayoría de los monocitos, macrófagos, células NK y granulocitos.

Lockwood y cols. indujeron la remisión en el 72% de pacientes con Behçet a los seis meses, aunque las recaídas aparecieron en el 38% después de 25 meses⁵⁷.

En otro estudio publicado en 2015 se evidenció que alemtuzumab condujo a la remisión en la mayoría de los pacientes con EB difícil de tratar. La recaída fue común y puede estar asociada con los pacientes que recibieron dosis más baja. Los eventos adversos incluyeron reacciones a la infusión⁶⁶.

Interferón- α

Los ensayos clínicos en IFN han mostrado resultados alentadores en el tratamiento de la uveítis severa refractaria en EB combinada con la terapia con corticosteroides e inmunosupresores. Las dosis van de tres a nueve millones de UI al día por tres veces a la semana. La duración de la administración de IFN-2a y corticosteroides varía ampliamente entre los estudios reportados. Kötter y cols. demostraron en su estudio prospectivo abierto que IFN-2a a una dosis diaria de 6 millones de UI durante al menos 14 días es eficaz en EB ocular (Kötter et al., 2003), lo que lleva a una mejora significativa de la agudeza visual con remisión completa de vasculitis retinal ocular en la mayoría de los pacientes. La agudeza visual respondió a IFN-2a en el 92% de los casos.

Gal-Tutkun y cols. informaron que el IFN-2a fue eficaz para el tratamiento de Behçet en pacientes con NVD

que habían recibido fármacos antiinflamatorios convencionales intensivos, tratamiento inmunosupresor y fotocoagulación con láser de la retina sin éxito⁵⁷.

Recientemente, un estudio retrospectivo de IFN-2a se usó en niños asociados a corticosteroides en uveítis por Behçet con mejoría clínica, permitiendo que la dosis de corticosteroides se reduzca en 5 pacientes⁵⁷.

Manejo de las complicaciones oculares

La formación de cataratas es especialmente común, tanto por la inflamación recurrente y como consecuencia del tratamiento con esteroides. La cirugía de cataratas se debe retrasar hasta que la uveítis esté inactiva durante al menos 3 meses. La terapia antiinflamatoria perioperatoria, incluyendo tópica, periocular, intracameral, intravítrea, o incluso con corticosteroides sistémicos, debe ser agresiva, intra- y poscirugía. Los medicamentos inmunosupresores deben continuarse durante el período pre- y posoperatorio. Durante la cirugía, se debe realizar una incisión corneal mínima. El láser puede ser necesario en muchos casos para opacidades en la cápsula posterior secundarias que se observan con frecuencia en los ojos con uveítis. Con preoperatoria adecuada y la supresión de la inflamación posoperatoria, el implante de lente intraocular es un procedimiento seguro que conduce a la mejoría visual en los pacientes con EB y sin lesiones preexistentes del fondo de ojo⁶⁰.

El glaucoma secundario y neovascular puede ser responsable de la pérdida de visión en pacientes con EB. La terapia inicial con medicamentos tópicos y sistémicos contra el glaucoma puede no ser suficiente en glaucomas de ángulo cerrado secundario, que puede ser tratado con iridotomía con láser o iridectomía periférica quirúrgica. La ciclocrioterapia puede ser indicada para el glaucoma neovascular y la enucleación por razones cosméticas o dolor en los ojos. La vitrectomía de la pared plana puede estar indicada en caso de membrana epirretiniana, agujero macular o hemorragia vítrea, junto con fotocoagulación retiniana en los casos de desgarros retinianos. El desprendimiento de retina es común en las etapas posteriores de la enfermedad.

El desarrollo de la neovascularización de la retina y del disco óptico es una complicación importante de las sucesivas recidivas, con obstrucción de la vascularización retiniana.

Esta neovascularización se atribuye a la vasculopatía por EB, que conduce a la hipoxia retinal. La evaluación minuciosa de la retina es muy importante para el diagnóstico precoz de la neovascularización. El control de la inflamación es importante; además, la fotocoagulación con láser de la zona isquémica es útil.

CONCLUSIONES

La EB es una enfermedad inflamatoria de múltiples sistemas, caracterizada por recaídas y remisión. El compromiso ocular se presenta en el 25-75% según los diferentes estudios, y habitualmente se presenta en los primeros 5 años de su evolución. Existen factores asociados que incrementan el riesgo, como el sexo masculino, los brotes oculares repetidos, la presencia de HLA B51 y el tratamiento poco agresivo o tardío.

Pueden manifestarse como anterior, intermedia o posterior, de acuerdo al segmento afectado; el sello distintivo de la EB es la presencia de panuveítis y vasculitis como la inflamación del segmento posterior que es la que amenaza la vista.

Los corticosteroides son utilizados para controlar la inflamación aguda, pero tienen poco efecto en el control de recurrencias, por lo que los agentes inmunosupresores son los más frecuentemente utilizados en la prevención de recurrencias en la EB. Sin embargo, los inmunosupresores convencionales pueden tomar varias semanas para mostrar un efecto clínico significativo e inducir la remisión. En los casos resistentes a estos agentes, IFN-2a y agentes anti-TNF α (esp. infliximab) dan resultados prometedores en el tratamiento de la uveítis por Behçet. Sin embargo, más estudios controlados son necesarios para determinar las dosis óptimas y la duración de la terapia.

El compromiso ocular junto con el del SNC son las características de más gravedad en esta enfermedad y generan alteraciones funcionales, e incluso la muerte.

El trabajo en equipo reumatólogo-oftalmólogo resulta imprescindible en el reconocimiento de este tipo de patologías, teniendo en cuenta que su diagnóstico y tratamiento temprano y agresivo pueden modificar su evolución en el tiempo, otorgando mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. *Postgrad Med J* 2000;76:629-37.
2. Dimakakos PB, Tsiligris B, Kotsis T. The physician B. Adamantiades and his contribution to the disease Adamantiades-Behçet. *Int Angiol* 1999;18:176-81.
3. Behçet H. Über rezidivierende Aphthöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
4. Smith GE, Kime LR, Pitcher JL. The colitis of Behçet's disease. A separate entity? Colonoscopic findings and literature review. *Am J Dig Dis*. 1973 Nov;18(11):987-1000.
5. Zafirakis P, Foster S. Adamantiades-Behçet disease. In: Foster CS, Vitale AT. *Diagnosis and treatment of uveitis*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002: 632-51.
6. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.

7. Kilmartin DJ, Finch A, Acheson RW. Primary association of HLA-B51 with Behçet's disease in Ireland. *Br J Ophthalmol* 1997;81:649-53.
8. Deuter CM, Kötter I, Wallace GR, et al. Behçet's disease: Ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:111-36.
9. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
10. Bosch Gil JA, Clemente Rodríguez C, Sancho Serrats J, et al. Angiobehçet. *Rev Clin Esp* 1994; 194:629-35.
11. Kesen MR, Goldstein DA, Tessler HH. Uveitis associated with pediatric Behçet's disease in the American Midwest. *Am J Ophthalmol* 2008;146:819-827.
12. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicenter study. *Br J Dermatol* 2007;157:901-6.
13. Mochizuki M, Akduman L, Nussenblatt RB. Behçet's disease. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR. *Ocular Infection & Immunity*. St. Louis: Mosby; 1996:663-75.
14. Zafirakis P, Foster S. Adamantiades-Behçet Disease. In: Foster CS & Vitale AT. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Philadelphia: W.B Saunders Company; 2002:632-51.
15. Baixauli A, Calvo J, Tamarit JJ, et al. Enfermedad de Behçet: estudio retrospectivo. *An Med Interna* 2001; 18:405-10.
16. Carreño Pérez L. Enfermedad de Behçet. *An Med Interna* 2001; 18:401-4.
17. Kilmartin DJ, Finch A, Acheson RW. Primary association of HLA-B51 with Behçet's disease in Ireland. *Br J Ophthalmol* 1997;81:649-53.
18. Lehner T, Batchelor JR. Classification and immunogenetic basis of Behçet syndrome. En: Lehner T, Barnes CG (eds). *Behçet's syndrome. Clinical and immunological features*. New York: Academia Press 1970; 13-32.
19. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamani PG. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27:197-217.
20. Paovic J, Paovic P, Sredovic V. Behçet's disease: systemic and ocular manifestations. *Biomed Res Int* 2013;247-345.
21. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The international criteria for Behçet's disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:338-47.
22. Jiménez MMC, Carrera I, Pedroza SM, et al. Inmunopatología de la uveítis: conocimientos actuales, correlación clínica y perspectivas de investigación en el área inmuno-ocular. *Revista Alergia México* 2006;53:226-35.
23. Baixauli A, Calvo J, Tamarit JJ, et al. Enfermedad de Behçet: estudio retrospectivo. *An Med Interna* 2001; 18:405-10.
24. Palacin A, Olalla J, Jimenez B, et al. Tratamiento de la enfermedad de Behçet. *An Med Int* 2002; 19:594-8.
25. Oktay KR, Kempem HJ, Newcomb C, et al. On behalf of the systemic immunosuppressive therapy for eye disease cohort study group. Ocular inflammation in Behçet disease: incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. *Am J Ophthalmol* 2008;146:828-36.
26. Baixauli A, Calvo J, Tamarit J, et al. Enfermedad de Behçet: estudio retrospectivo. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18:405-10.
27. Calvo Hernández LM, Bautista Salinas RM, Cervera Segura R, et al. Uveítis. Un reto para el internista. *An Med Interna (Madrid)* 2008;25:141-8.
28. Kurata I, Tsuboi H, Takahashi H, et al. Successful treatment with infliximab for refractory uveitis in a hemodialysis patient with Behçet's disease and a review of the literature for infliximab use in patients on hemodialysis. *Intern Med* 2015;54:1553-7.
29. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestation of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-9.
30. Tuğal-Tütünlü, Onal S, Altan-Yaycıoğlu R, et al. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:373-80.
31. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, et al. Result of a National Epidemiological Survey of Patients with Behçet's Disease Research Committee, Japanese Ministry of Health and Welfare, Collected Papers-1992. 1993:40-46.
32. Ando K, Fujino Y, Hijikata K, et al. Clinical aspects of Behçet's disease-epidemiological features and visual prognosis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997;101:814-8.
33. Mishima S, Masuda K, Izawa Y, et al. The eighth Frederick H. Verhoeff lecture presented by Saiichi Mishima, MD. Behçet's disease in Japan: ophthalmologic aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979;77:255-79.
34. Bonfili AA, Orefice F. Behçet's disease. *Semin Ophthalmol* 2005;20:199-206.
35. Prete M, Guerriero S, Dammacco R, et al. Autoimmune uveitis: a retrospective analysis of 104 patients from a tertiary reference center. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2014;4:17.
36. Cursiefen C, Chen L, Dana MR, et al. Corneal lymph angiogenesis: evidence, mechanisms, and implications for corneal transplant immunology. *Cornea* 2003;22:273-81.
37. Stuart PM, Griffith TS, Usui N, et al. CD95 ligand (Fas-L)-induced apoptosis is necessary for corneal allograft survival. *J Clin Invest* 1997;99:396-402.
38. Stein-Streilein J, Streilein JW. Anterior chamber associated immune deviation (ACAID): regulation, biological relevance, and implications for therapy. *Int Rev Immunol* 2002;21:123-52.
39. Wilbanks GA, Streilein JW. Characterization of suppressor cells in anterior chamber-associated immune deviation (ACAID) induced by soluble antigen. Evidence of two functionally and phenotypically distinct T-suppressor cell populations. *Immunology* 1990;71:383-9.
40. Kosiewicz MM, Alard P, Streilein JW. Alterations in cytokine production following intraocular injection of soluble protein antigen: impairment in IFN-gamma and induction of TGF-beta and IL-4 production. *J Immunol* 1998; 161:5382-90.
41. Streilein JW, Stein-Streilein J. Does innate immune privilege exist? *J Leukoc Biol* 2000; 67:479-87.
42. Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol* 2003;3:879-89.
43. Chafa O, Fischer AM, Meriane F, et al. Behçet syndrome associated with protein S deficiency. *Thromb Haemostasis* 1992;67:1-3.
44. Guermazi S, Hamza M, Dellagi K. Protein S deficiency and antibodies to protein S in patients with Behçet disease. *Thromb Res* 1997;86:197-204.
45. Lesprit P, Wechsler B, Piette JC, et al. Activated protein C resistance caused by factor V Arg506 Gln mutation has no role in thrombotic manifestations of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995;54:860.
46. Atmaca LS. Fundus changes associated with Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;27:340-4.
47. Zafirakis P, Foster CS. Adamantiades Behçet disease. In: Foster CS, Vitale AT (eds). *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Saunders, Philadelphia. 2002:632-52.
48. Matsuo T, Sato Y, Shiraga M, et al. Choroidal abnormalities in Behçet disease observed by simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography with scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 1999;106:295-300.
49. Gedik S, Akova Y, Yilmaz G, Bozbeyoğlu S. Indocyanine green and fundus fluorescein angiographic findings in patients with active ocular Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13:51-8.
50. Bozzoni-Pantaleoni F, Gharbiya M, Pirraglia MP, Accorinti M, Pivetti-Pezzi P. Indocyanine green angiographic findings in Behçet disease. *Retina* 2001;21(3):230-6.
51. Klaeger A, Tran VT, Hiroz CA, Morisod L, Herborg CP. Indocyanine green angiography in Behçet's uveitis. *Retina* 2000;20:309-14.
52. Ozyazgan Y, Ucar D, Hatemi G, Yazici Y. Ocular involvement of Behçet's syndrome: a comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015;49:298-306.
53. Aygündüz M, Bavbek N, Öztürk M, Kaftan O, Koşar A, Kirazlı S. Serum beta 2-microglobulin reflects disease activity in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2002;22:5-8.
54. Accardo-Palumbo A, Triolo G, Carbone MC, et al. Ocular involvement of Behçet's syndrome: a comprehensive review. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:495-8.
55. Taylor SR, Singh J, Menezes V, Wakefield D, McCluskey P, Lightman S. Behçet disease: visual prognosis and factors influencing the development of visual loss. *J Ophthalmol* 2011;152:1059-66.

56. Mérida S, Palacios E, Navea A, Bosch-Morell F. New immunosuppressive therapies in uveitis treatment. *Int J Mol Sci* 2015;16:18778-95.
57. Mishima S, Masuda K, Izawa Y. Behçet's disease in Japan: Ophthalmologic aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979;76:225-79.
58. Gul A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 β -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: An open-label pilot study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:563-6.
59. Deuter CM, Kötter I, Wallace GR, et al. Behçet's disease: Ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:111-36.
60. Akova YA, Gungor SG. Ocular involvement in Behçet's disease. In: *Inflammation, Chronic Diseases and Cancer. Cell and Molecular Biology, Immunology and Clinical Bases*; Khatami, M., Ed.; InTech: Rijeka, Croatia, 2012; pp. 391-416.
61. Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146:845-50.
62. Ajili F, Bellakhal S, Ben Abdelhafidh N, et al. Characteristics of ocular involvement in Behçet disease in Tunisia: Monocentric study and review of literature. *Pathol Biol (Paris)* 2015;63:85-90.
63. Nussenblatt RB. Uveitis in Behçet's Disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:67-79.
64. Hayashi T, Mizuki N. Ocular manifestations in Behçet's disease. Review article. *Japan Med Assoc J* 2006;49:260-326.
65. Curigliano V, Giovinale M, Fonnesu C, et al. Efficacy of etanercept in the treatment of a patient with Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2008;27:933-6.
66. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Capsoni F, Mecchia M, Marrazza MG, Carrabba M. Successful treatment of resistant Behçet's disease with etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:729.

Insuficiencia respiratoria

Paola Pegoraro¹, Eduardo Borsini², Pablo Young¹

Fronteras en Medicina 2016;11(2):56-59

La capacidad del sistema respiratorio de cumplir su función básica, que es el intercambio gaseoso entre oxígeno del aire ambiente y el dióxido de carbono del sistema circulatorio (hematosis), depende, en condiciones normales, de la presión arterial de oxígeno (PaO_2), que debe ser superior a 80 mmHg para que la curva de saturación de hemoglobina no se modifique. Ahora bien, en la insuficiencia respiratoria (IR), la PaO_2 es inferior a 60 mmHg en reposo, a nivel del mar y respirando a aire ambiente, y teniendo en cuenta esta definición el diagnóstico de IR debe hacerse por gasometría arterial¹. Utilizando la pulsioximetría se puede considerar que valores de saturación de oxígeno por debajo del 90% equivalen a una PaO_2 de 60 mmHg.

Es importante recordar qué elementos componen el sistema respiratorio de acuerdo con la llamada cadena de Roger Bone.

- **Sistema nervioso.** Comprende el núcleo dorsal y ventral del grupo de control respiratorio a nivel medular y nervios asociados, que en conjunto con la corteza cerebral determinan la frecuencia y el grado de esfuerzo respiratorio (**Figura 1**).
- **Músculos.** Existen tres grupos musculares respiratorios: los inspiratorios (el diafragma y los músculos accesorios como los intercostales, los supraesternales y el esternocleidomastoideo); los espiratorios para toser (predominantemente abdominales y de la pared torácica superior); y la musculatura bulbar, que es aquella inervada por sistemas procedentes del bulbo en el tronco encefálico^{2,3}.

- **Vía aérea.** Vías aéreas superiores, tráquea, bronquios y los bronquiolos terminales se encargan de conducir el gas rápida y uniformemente desde el medioambiente hasta el compartimiento alveolar (vía aérea de conducción).
- **Unidades alveolares.** Bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y alvéolos, los cuales proporcionan un área suficiente para que se realice el intercambio gaseoso.
- **Red vascular.** Encargada de transportar los gases hacia y desde la circulación sistémica.

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales ocurre la IR pueden ser únicos o múltiples y presentarse de manera simultánea o secuencial en el curso de la evolución de una enfermedad. Aun así, a modo esquemático podemos clasificarlos y son los siguientes:

- **Disminución de la fracción inspiratoria de oxígeno (FIO_2).** Es uno de los mecanismos menos frecuentes, que ocurre ante situaciones en las que la presión barométrica disminuye, por ejemplo, en la cima del Aconcagua (6970 metros) la FIO_2 es de 21%, lo que modifica la PIO_2 (presión inspirada de O_2), o en la inhalación de mezclas gaseosas (en el caso de accidente domésticos o industriales), por disminución de la FIO_2 .
- **Hipoventilación alveolar.** En este caso el volumen minuto respiratorio disminuye generando aumento de la PCO_2 , la cual es inversamente proporcional a la PaO_2 , por lo que cualquier hipoxemia causada por hipoventilación alveolar se acompaña de hipercapnia secundaria, y ello ocurre en enfermedades de SNC, neuromusculares y en la sobredosis de sedantes u opiáceos. El problema se corrige con ventilación mecánica (sistema de ventilación no invasiva o intubación orotraqueal) (**Figura 2**).
- **Alteración en la difusión pulmonar.** Ocurre en procesos que disminuyen la eficiencia de la membrana alvéolo-capilar o cuando disminuye el área de intercambio gaseoso, como en las neumopatías intersticiales y enfermedades parenquimatosas difusas. Este trastorno se corrige aumentando la FIO_2 ².

1. Servicio de Clínica Médica.

2. Servicio de Neumonología.

Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia: lolapegoraro@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 17/02/2016 | Aceptado: 14/06/2016

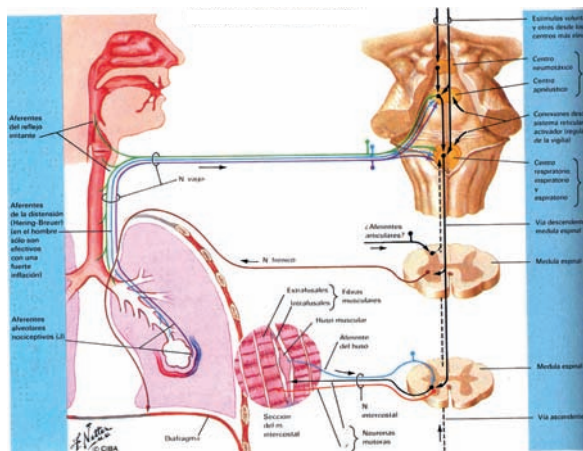


Figura 1. Control neurológico de la respiración.

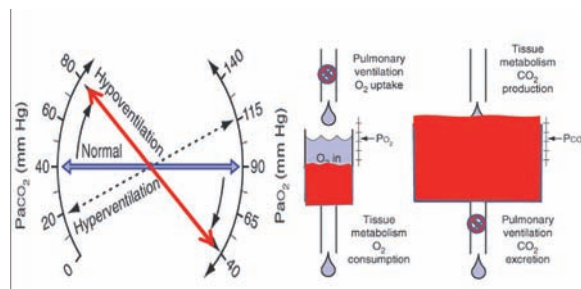


Figura 2. Hipoventilación alveolar.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la insuficiencia respiratoria.

Manifestaciones de hipoxemia	Pulmones normales
<p>Neurológico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambios en el juicio y personalidad. - Cefalea. - Confusión, estupor, coma. - Mareos. - Insomnio, inquietud, convulsiones. <p>Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taquicardia, bradicardia. - Arritmias cardíacas. - Hipertensión arterial. - Hipertensión pulmonar. - Disnea, taquipnea. - Hipotensión. 	<p>Neurológico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefalea. - Hipertensión endocraneana y edema de papila. - Asterixis, mioclonias. - Somnolencia, coma. - Diaforesis. <p>Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión sistólica. - Hipertensión pulmonar. - Hipotensión tardía. - Insuficiencia cardíaca.

Tabla 2. Causas de IRA tipo I.

Cortocircuito	Desequilibrio V/Q
<ul style="list-style-type: none"> • IAM. • Insuficiencia ventricular izquierda. • Insuficiencia mitral. • Estenosis mitral. • Disfunción diastólica. • Sepsis. • Aspiración. • Traumatismo múltiple. • Pancreatitis. • Reacción a medicamentos (ASA, opioides, interleucina 2). • Ahogamiento. • Neumonía. • Lesión por reperfusión. • Lesión por inhalación. • Reexpansión pulmonar. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades que se asocian a obstrucción del flujo aéreo (EPOC, asma). • Inflamación intersticial (neumonía, sarcoidosis). • Obstrucciones vasculares (embolismos pulmonares). • Disminución de la fracción de O_2 del aire inspirado. • Inhalación de gases tóxicos. • Disminución de O_2 de la sangre venosa mixta. • Anemia. • Hipoxemia.

- **Alteración de la relación ventilación perfusión (V/Q).** Es el mecanismo que más frecuentemente causa hipoxemia. Las unidades pulmonares mal ventiladas en relación con su perfusión determinan la desaturación y ello ocurre en trastornos que generen unidades pulmonares mal ventiladas (obstrucción de la vía aérea, atelectasias, consolidación o edema de origen cardiogénico o no cardiogénico). En tal caso, la administración suplementaria de O_2 hace desaparecer la hipoxemia asociada a la desproporción V/Q, teniendo en cuenta que cuando los pacientes respiran O_2 al 100%, solo los alvéolos completamente no ventilados (unidades de cortocircuito) contribuyen a la hipoxemia.
- **Efecto de cortocircuito o shunt.** Ocurre cuando parte de la sangre venosa llega al sistema arterial sin pasar a través de regiones ventiladas del pulmón (admisión venosa). Pueden ser origen cardíaco o pulmonar, la mezcla de sangre reduce la PaO_2 en los pacientes con enfermedades pulmonares y alteraciones en el intercambio gaseoso pulmonar, se ve influida por cualquier desequilibrio entre el consumo y el aporte de O_2 , como por ejemplo en una neumonía donde hay consolidación del espacio aéreo.

Las manifestaciones clínicas de la IR son muy variadas, dependen de la velocidad de instalación del fenómeno, de la capacidad de compensación de los mecanismos homeostáticos y de la presencia de comorbilidades (performance cardiovascular y respiratoria previas). Existen signos y síntomas tempranos: disnea, taquipnea, cianosis, ansiedad, taquicardia, hipertensión, pulso paradójico y sudoración profusa; y tardíos: bradicardia, hipotensión, convulsiones y coma. Los indicadores de gravedad son: taquipnea, obnubilación, ortopnea, taquicardia, inestabilidad hemodinámica y uso de músculos accesorios (Tabla 1).

Ante la sospecha de IR es necesario realizar gasometría arterial, dicha extracción se realiza frecuentemente en la arteria radial o femoral (si se decide extraer de la primera se debe antes de evaluar la circulación mediante el *test* de Allen). Es importante tener en cuenta que si el paciente se encuentra bajo oxigenoterapia deberá permanecer respirando al aire ambiente por aproximadamente 15 a 20 minutos. Los valores que se obtienen son:

- **pH arterial:** el valor normal oscila entre de 7,35 y 7,45. Cuando es menor a 7,35 hablamos de acidez y cuando es mayor a 7,45, de alcalemia.

Gradiente (A-a) vs. Relación a/A

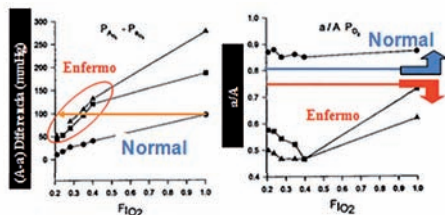


Figura 3.

Aparato Respiratorio

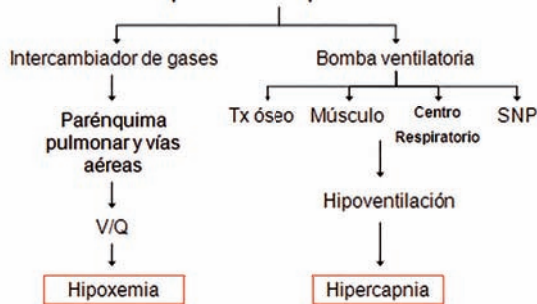


Figura 4.

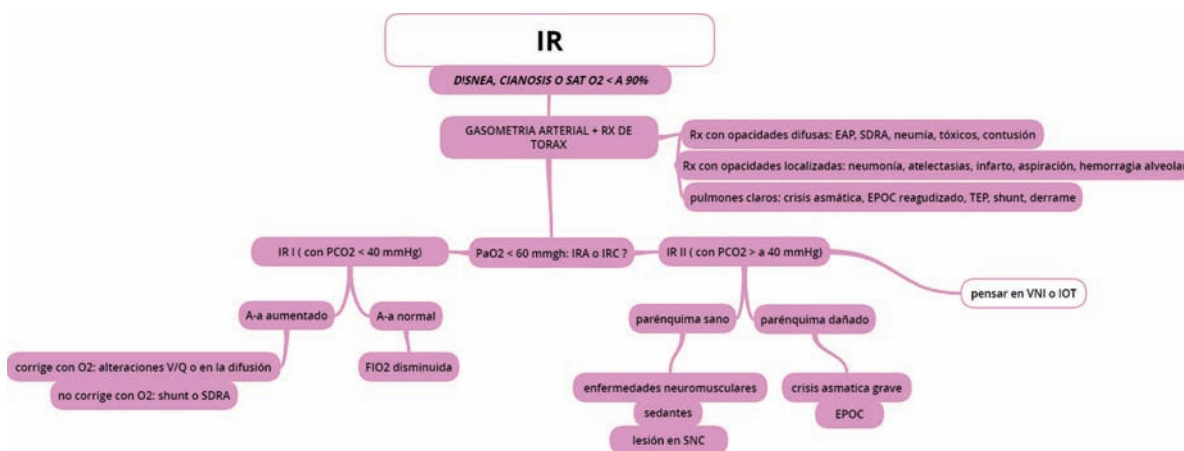


Figura 5 . Algoritmo diagnóstico para IR.

- **PaO₂**: valores por encima de 75-100 mmHg a nivel del mar y dependiendo de la edad del sujeto.
- **Presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂)**: 35-45 mmHg. Con menos de 35 hablamos de hipocapnia y cuando es mayor de 45, de hipercapnia.
- **Gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (A-a)**: es la diferencia entre la presión alveolar de oxígeno (PAO₂) y la PaO₂, oscila entre 10-20 mmHg. Un A-a >20 significa que la causa de la hipoxemia está en el parénquima o los vasos pulmonares. El A-a pierde utilidad cuando la FIO₂ es muy elevada como mostramos en la **Figura 3**.

Una estimación práctica de la concentración media del gas alveolar se puede calcular usando la ecuación del gas alveolar:

$$PAO_2 = (PB - 47) \times FIO_2 - (PaCO_2/R)$$

donde PB es la presión barométrica (a nivel del mar es de 760 mmHg), FIO₂ es la fracción inspirada de oxígeno (respirando aire ambiente es de 0,21) y R es el cociente respiratorio: 0,8 (este

- valor en condiciones basales es estable, es la relación entre el consumo y la producción de CO₂).
- **Saturación de oxígeno**: es de 95-98% y proporciona indirectamente información de la PaO₂.
- **Cociente PaO₂/FIO₂ (PAFI)**: su valor normal es de 400-500 mmHg. Existe IR cuando este cociente es menor de 250, y este método permite comparaciones sucesivas en un mismo paciente al que se le ha ido modificando la FIO₂, teniendo en cuenta que la fórmula no incorpora la CO₂.
- **Equilibrio ácido-base**: para evaluar el estado ácido-base debemos tener en cuenta el pH, la PaCO₂ y el bicarbonato (HCO₃). Según las variaciones en el pH sanguíneo se define la acidosis o alcalosis (procesos que tienden a modificar el pH). La acidosis (disminución del pH) tiende a aumentar la concentración de hidrogeniones en sangre, mientras que la alcalosis (el aumento del pH) tiende a disminuir dicha concentración.

Ante la presencia de acidosis/alcalosis existen mecanismos compensadores: el sistema respiratorio intenta modificar la CO₂ con hiperventilación pro-

Tabla 3. Causas de insuficiencia respiratoria II.

Enfermedad pulmonar previa	Pulmones normales
<ul style="list-style-type: none">• Fiebre y sepsis.• Enfermedades que generan aumento de las cargas resistivas (EPOC, asma, FQ fibrosis, bronquiolitis obliterante).• Enfermedades que generen aumento de las cargas elásticas (cifoescoliosis, secuelas de trauma o toracoplastia).	Lesiones en SNC. Lesiones de la médula, nervios periféricos. Síndrome de Guillan Barré. Botulismo. Miastenia. Esclerosis lateral. Polimiositis. Distrofia muscular. Patologías torácicas (toracoplastia, escoliosis). Anomalías metabólicas: mixe-dema, hipopotasemia.

duciendo su disminución o con hipoventilación aumentándola; mientras que el sistema renal utiliza un sistema buffer que aumenta la excreción o la retención de HCO_3 .

Los trastornos del equilibrio ácido-base son simples cuando la respuesta compensadora es la predecible: el trastorno primario es de origen respiratorio y el mecanismo de compensación es renal, o tardíos (a las 24-48 horas), con variaciones en la concentración de bicarbonato que tienden a normalizar el pH. En cambio, si el trastorno primario es metabólico, la respuesta compensadora es respiratoria e inmediata, con retención o eliminación de CO_2 . Cuando la respuesta compensadora no es la predecible debemos sospechar que coexiste un trastorno mixto.

Los dos trastornos de origen respiratorio son: la acidosis respiratoria, donde el trastorno primario es la disminución del pH y el aumento de la PaCO_2 poniéndose en marcha el mecanismo compensador renal (el cual tarda días en producirse) con incremento en la concentración de bicarbonato. En la fase aguda existen pocas variaciones en el pH porque por cada 10 mmHg de incremento de la PaCO_2 el bicarbonato aumenta 1 mEq/l exclusivamente a expensas del compartimento celular. En la fase crónica, el mecanismo compen-

sador renal incrementa el bicarbonato 3,5 mEq/l por cada 10 mmHg de aumento de la PaCO_2 ; luego tenemos la alcalosis respiratoria, donde el trastorno primario es el aumento del pH y la disminución de la PaCO_2 , siendo el cambio secundario la disminución de la concentración de bicarbonato (en la fase aguda, por cada 10 mmHg de disminución de la PaCO_2 el bicarbonato disminuye solo 2,5 mEq/l, mientras que en la fase crónica disminuye 4-5 mEq/l).

La IR, según su evolución, puede ser aguda, crónica o crónica reagudizada; para diferenciarlas es necesario una buena anamnesis (inicio de los síntomas) y la presencia de mecanismos compensadores (retención de bicarbonato o poliglobulia), en el caso puntual de la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) el tiempo de inicio reciente en horas o días sin que se hayan desencadenado aun mecanismos adaptadores de compensación^{2,3}.

La IR puede cursar solo con hipoxemia (comúnmente conocido como IR tipo I) con o sin CO_2 elevado (IR tipo II) (**Figura 4**); en las **Tablas 1 y 2** se enumeran las diferentes causas en ambos casos.

Se han descrito otros dos tipos de insuficiencia respiratoria, que por su importancia clínica y su mecanismo fisiopatológico se considera necesario clasificarlos como un tipo separado:

IRA tipo III o perioperatoria, en la que se asocia un aumento del volumen crítico de cierre como ocurre en el paciente anciano con una disminución de la capacidad vital (limitación de la expansión torácica por obesidad marcada, dolor, íleo, cirugía toracoabdominal mayor, drogas, trastornos electrolíticos, etc.).

IRA asociada a estados de *shock* o hipoperfusión, en los cuales hay una disminución de la entrega de oxígeno y disponibilidad de energía a los músculos respiratorios con un incremento en la extracción tisular de oxígeno y marcada reducción de la PCO_2 ⁴.

Para finalizar, en la **Figura 5** mostramos nuestra propuesta como algoritmo diagnóstico de IR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nuevo González JA, Díez Romero P, Gordo Remartínez S, Jiménez Lucena M. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la disnea-insuficiencia respiratoria. *Medicine* 2015; 11:5274-9.
2. De Vito E, Suárez A. Evaluación y técnicas para mejorar la capacidad tusígena en pacientes neuromusculares. *Rev Am Med Resp* 2006; 3:152-3.
3. Bach J, Bravo Quiroga L. Soporte respiratorio muscular para evitar el fallo respiratorio y la traqueotomía: ventilación no invasiva y técnicas de tos asistida. *Rev Am Med Resp* 2013; 2:71-83.
4. Gutiérrez Muñoz F. Insuficiencia respiratoria aguda. *Acta Méd Peruana* 2010; 27:4-17.
5. De Miguel Díez J, Villar Álvarez F, Gómez Nebreda MJ, Álvarez-Sala Walther JL. Insuficiencia respiratoria aguda. *Medicine* 2006; 9:4351-8.
6. Crespo Giménez A, Garcés Molina FJ, Casillas Viera Y, Cano Ballesteros JC. Indicaciones e interpretación de la gasometría. *Medicine* 2007; 9: 5813-6.

Imhotep (2700-2650 a. C.): el gran médico egipcio

Tomás Corradi¹, Pablo Young²

RESUMEN

Imhotep no solo se destacó en el campo de la medicina sino que también fue un destacado arquitecto, astrónomo y científico del Antiguo Egipto. Fue el autor del Papiro que descubrió Edward Smith, obra compuesta de 48 casos clínicos, el cual contiene las primeras descripciones de suturas craneales, del líquido cefalorraquídeo y de las pulsaciones intracraneales. El objetivo de este trabajo es presentar la historia de Imhotep y sus principales aportes a la medicina.

Palabras clave: Antiguo Egipto, medicina, líquido cefalorraquídeo, historia de la medicina, papiro Edwin Smith.

ABSTRACT

Besides Imhotep's important work in the medical field, he was considered an exceptional architect, astronomer and scientist from Ancient Egypt. He was the author of the Edwin Smith Papyrus, a medical text which describes 48 clinical cases, where the first explanations regarding cranial sutures, cerebrospinal fluid, and intracranial pulsations are made. The purpose of this work is to briefly narrate Imhotep's history, together with his discoveries as a highly accomplished physician.

Keywords: Ancient Egypt, medicine, cerebrospinal fluid, history of medicine, Edwin Smith papyrus.

Fronteras en Medicina 2016; 11(2):60-64

INTRODUCCIÓN

La anatomía humana se ha ido desarrollando como ciencia con el progreso de los conocimientos sobre los componentes del cuerpo y la comprensión de las funciones de los órganos. Las descripciones anatómicas humanas más antiguas fueron encontradas escritas en papiros con información sobre medicina, producidos en Egipto cerca de 1.600 años antes de Cristo. El origen de estos conocimientos se atribuye a trabajos publicados mil años antes por Imhotep (2650-2600 a. C.) (**Figura 1**). Siglos después, en Grecia, la anatomía humana fue enseñada por Hipócrates de Cos (460-370 a. C.) formando parte de la enseñanza básica de la formación médica. En esa época se realizaban disecciones en animales para corroborar experimentalmente las descripciones de la morfología humana. Hipócrates es reconocido como el "Padre de la Medicina"¹. Herófilo de Calcedonia (335-280 d. C.) y Erasístrato de Chios (304-250 a. C.) realizaron disecciones en cadáveres humanos

en Alejandría, lo que constituyó un gran avance en la información científica anatómica de su época. Galeno de Pérgamo (130-200 d. C.) reunió la información anatómica disponible hasta ese momento y la volcó en los documentos que produjo. Trabajó en Roma y también realizó demostraciones anatómicas mediante disecciones en animales. Sus escritos establecieron los conocimientos anatómicos con los cuales los médicos se formaron durante los siguientes 1.500 años, hasta el Renacimiento^{1,2}.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Imhotep es considerado el primer gran médico del Antiguo Egipto. Además de médico, se destacó por ser astrónomo, científico y uno de los primeros arquitectos reconocidos de la historia. Era poseedor de conocimientos operativos de geometría y aritmética sumamente necesarios para manejar las disciplinas destacadas¹.

Nació en los alrededores de la ciudad de Menfis y aun cuando era de origen modesto pasó a ocupar una posición importante e influyente en la corte del faraón Zoser. Alcanzó una fama creciente como médico y esto lo condujo posteriormente a ser elevado desde el plano humano hasta convertirse en un personaje divino. Efectivamente, después de su muerte fue deificado y reconocido como el dios de la salud con las características y atributos similares a lo que fue el dios Asclepios para la medicina griega. Durante siglos fue considerado por los egipcios como el dios de la medicina y la sabiduría, y se le representa sentado, como a los escribas, con un papiro desplegado sobre sus rodillas (**Figura 2**)¹⁻⁶.

1. Alumno de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica Argentina.
2. Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Dr. Pablo Young | Hospital Británico, Perdriel 74, C1280AEB CABA, Rep. Argentina | Tel 5411 43096400 Fax 5411 43043393 | pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 23/04/2016 | Aceptado: 04/05/2016

Fue sumo sacerdote de Heliópolis, fue chaty (el más alto funcionario del Antiguo Egipto, y el primer magistrado) del faraón Necherjet Dyeser (Djoser, Zoser). El significado de la palabra Imhotep es “el que viene en paz”¹. Entre las creencias se decía que “no solo curaba a los enfermos sino que los resucitaba”.

Fue poseedor de numerosos títulos honoríficos, entre los que se destacan tesorero de rey del Bajo Egipto, administrador del Gran Palacio, señor hereditario, sumo sacerdote de Heliópolis, escultor y constructor⁷⁻¹⁰.

Fue un excelente administrador y a la vez considerado el “primer Leonardo”, por la creación de la pirámide escalonada de Saqqarah durante la dinastía III, construida en piedra y anterior a las de Gizeh (**Figura 3**). Para la construcción de esta pirámide se necesitó la extracción, transporte y montaje de miles de toneladas de piedra caliza, material que era la primera vez que se utilizaba en grandes construcciones. Imhotep solucionó el problema técnico del peso de la piedra utilizando bloques pequeños, los cuales eran más fáciles de transportar y manejar¹⁻⁶.

LA MEDICINA EN EL ANTIGUO EGIPTO

La medicina occidental tiene sus raíces en el Antiguo Egipto, donde fue muy apreciada desde los comienzos de la civilización, llegando a ser superior a la practicada tiempo después, inclusive en la Europa Medieval. Es así como Heródoto de Halicarnaso (484-426 a. C.) proclama en Egipto “el triunfo de la medicina”, diciendo que durante el Imperio Antiguo el faraón tenía “médicos para sus dos ojos”, y recuerda que los reyes persas Ciro y Darío llevaron médicos de Egipto, a los que reconocían su alta reputación. Heródoto mencionó que “en Egipto, la medicina era especializada. Hay un médico para cada enfermedad y no existe la medicina general. En todas partes hay un gran número de médicos: unos se ofrecen como médicos para la vista, otros para la cabeza, otros para los dientes, otros para el vientre, otros para las enfermedades internas”¹¹.

Es importante destacar que en la Odisea, Homero afirma que “los médicos egipcios eran más hábiles que los de otras tierras”.

Fueron los sacerdotes, principalmente de las diosas Selkmet y Neith, quienes llevaban la denominación de médico (Sunnu, el que corrige o cura). Sus principales centros fueron los templos de Atum-ra en Heliópolis, de Neith en Sais, de Anubis en Letópolis y el de Bubastis, lo que indica el carácter religioso y mágico de los primeros tiempos de la profesión médica¹⁰.

Desde tiempos remotos se encuentran médicos reales, cuyos jefes son funcionarios de un rango muy elevado. El médico era el “jefe de los secretos”. Algunos estaban relacionados con el faraón, y quien lo estaba se llamaba “médico superior”.

Las enfermedades acechaban a los habitantes del Antiguo Egipto, cuya esperanza de vida era de unos



Figura 1. Imagen de Imhotep. <https://egyptianoraclereadings.wordpress.com/2013/02/12/imhotep-and-alchemy/>; consultado el 12 de mayo 2016.

treinta y nueve años para los hombres y de treinta y cinco para las mujeres. La alta tasa de mortalidad se debía a todo tipo de dolencias, para las que los textos de los llamados “papiros médicos” ofrecían prescripciones. Dichos papiros hacen referencias a taponamientos u obstrucciones de metu o canales (vasos sanguíneos) como consecuencia de torsiones o rigideces. Describen las enfermedades digestivas, cardíacas, pulmonares y de los órganos de los sentidos⁸.

Los textos médicos que se conocen están escritos con caracteres hieráticos en rollos de papiro. Destacan los de Edwin Smith (**Figura 4**) y Ebers procedentes del siglo XVII a. C., que son copias o recopilaciones de textos redactados en la época de las pirámides. Los más antiguos (2 milenios a. C.) son los papiros Kahum A y B, procedentes de Fayum, que están incompletos: el primero tiene 34 secciones, y trata de enfermedades ginecológicas, métodos de control de fertilidad y pronóstico del sexo del niño por nacer; el segundo tiene nociones de veterinaria.

Los papiros son los documentos de la más antigua literatura médica. Algunos de los papiros más reconocidos por la medicina egipcia son:

- *Papiro de Ebers (2700-1550 a. C del egiptólogo alemán Georg Ebers):* consiste en un rollo de más de 20 metros de longitud que describe enfermedades en varios campos de la medicina como: oftalmología, ginecología y gastroenterología. A su vez, es un tra-

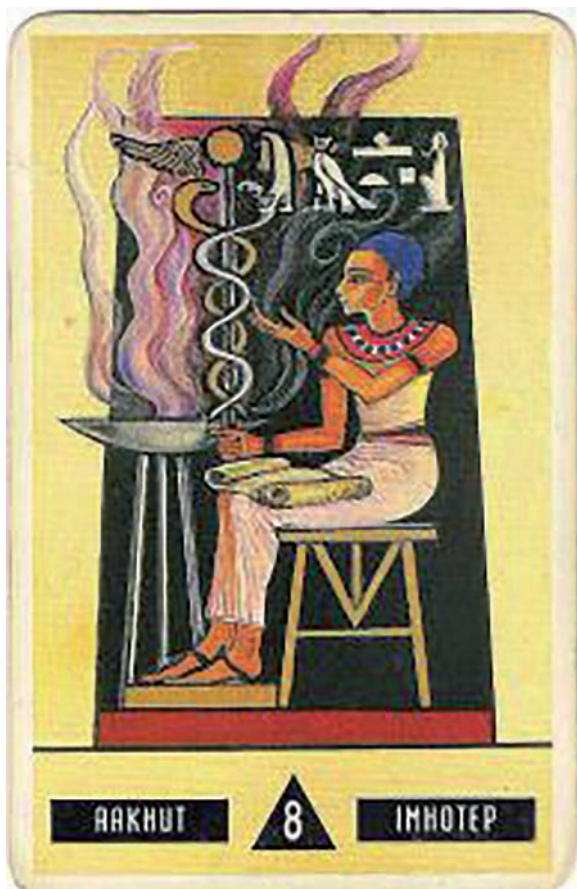


Figura 2. Imhotep con sus colaboradores. <https://egyptianoraclereadings.wordpress.com/2013/02/12/imhotep-and-alchemy/>; consultado el 12 de mayo 2016.

tado quirúrgico de heridas de guerra y fue el primer tratado que hace referencia a los tumores.

- *Papiro de Kabun (1889-1800 a. C.)*: era utilizado en el Antiguo Egipto para tratar problemas de ginecología y obstetricia dado que el control de la natalidad era un tema de preocupación. Los métodos anticonceptivos consistían en preparados que se colocaban dentro de la vagina, elaborados a base de miel mezclada con sal de carbonato.
- *Papiro de Hearst (S. XIX a. C.)*: relata acerca de problemas cutáneos, migrañas, fracturas y mordeduras.

En la antigüedad, existía la creencia de que la enfermedad implicaba la ocupación del cuerpo por seres demoníacos que perturbaban la salud al inocular su aliento envenenado en el cuerpo del ser humano.

El egipcio más antiguo con un título de médico es Hesy-Re, de la tercera dinastía (2620 a. C.), especializado en problemas dentales. Por los títulos y jerarquías, podemos deducir que los médicos egipcios constituían una clase, y que bajo la vigilancia del Estado, garantizaban al público la calidad de su ciencia. Habrían sido funcionarios retribuidos para cuidar gratuitamente a los enfermos. Estaban asistidos por enfermeros, masajistas y vendadores. Incluso podían atender también a animales sin mayor prejuicio.



Figura 3. Pirámide de Imhotep. <http://www.taringa.net/posts/info/18071140/Sabias-quien-fue-El-Primer-Medico.html>; consultado el 12 de mayo 2016.

En la actualidad, se conocen los logros de la medicina egipcia por hallazgos arqueológicos y técnicos, que revelan acertadas imágenes de enfermos que solían verse cotidianamente: cojos, jorobados, paralíticos, obesos, acondroplásicos, enanos, elefantiásicos, etc.

En el estudio moderno de las momias se encuentran estigmas de toda suerte de enfermedades y de algunas terapias aplicadas. Ramsés el Grande sufrió arteriosclerosis y quizás falleció por un absceso del maxilar superior y sepsis. Su hijo y sucesor Mernemtah tenía una aorta con múltiples lesiones ateromatosas. La momia de la anciana Bakrenes mostraba las femorales calcificadas¹⁰. Plinio (siglo I d. C.) informó que en ciertos casos se llegaban a realizar necropsias oficiales cuando no se había podido determinar con certeza las causas de muerte. Una inscripción de la V dinastía establece la existencia de una literatura médica de carácter científico. En el reinado de Neferirkare, cuando el arquitecto Lhashtah perdió el conocimiento mientras visitaba sus obras, el Faraón mandó llamar a los médicos del palacio y les hizo consultar escritos médicos relacionados con el caso.

La figura más destacada de la medicina egipcia es Imhotep, quien fue el autor del papiro Edwin Smith acerca de curaciones, dolencias y la descripción de 48 casos clínicos sin mencionar causas ni tratamientos mágicos. Este papiro contiene las primeras descripciones de suturas craneales, del líquido cefalorraquídeo y de las pulsaciones intracraneanas.

PAPIRO EDWIN SMITH

Se trata del primer tratado de cirugía conocido, siendo el documento científico de mayor antigüedad encontrado. Suministra un fundamento científico a la medicina, exponiendo la visión que se poseía en dicha época con respecto a la clínica, la fisiología, la patología y la anatomía. El papiro lleva el nombre de Edwin Smith (1822-1906), que nació en Connecticut y se destacó por ser un aventurero traficante de antigüedades⁹.

El papiro de Edwin Smith se cree que es una copia de un papiro mucho más antiguo, quizás del 3000 a. C., el cual podría corresponder al *Libro Secreto del Médico*,



Figura 4. Papiro de Edwin Smith. <http://fundacionsalud2000.blogspot.com.ar/2015/02/investigacion-en-oncologia-y.html>; consultado el 12 de mayo 2016.

pudiendo ser el autor original del texto el mismo Imhotep (2600 a. C). En el papiro original se han utilizado términos arcaicos propios de la época, los cuales son aclarados como nota al margen o “glosas” por otro autor, probablemente médico.

El referido papiro es un rollo sobre 15 pies de largo (4.68 mts), medida característica de los rollos de la época de los imperios medio y antiguos, escrito a ambos lados consistente en 22 columnas con casi 500 líneas. El texto contiene 48 casos ilustrativos de diversas lesiones traumáticas de la cabeza, cara, cuello, brazos, tórax, hombro y columna vertebral. Clasifica cada caso en relación al pronóstico como favorable, incierto o reservado. La escritura utilizada son rúbricas, diferenciando con tinta roja las conclusiones y con tinta negra el inicio de cada caso¹⁻⁴.

Los aportes a la medicina y odontología (**Figura 5**) son variados y muy valiosos. Podemos observar el nacimiento del quehacer científico en la medicina antigua, fundamentándose en la observación, recolección y clasificación de los hechos y en la aplicación de un proceso mental inductivo constituyendo un verdadero tratado de cirugía conocida.

Entre los aportes realizados se encuentran:

- Se trata del primer tratado de cirugía dado a conocer en el cual se expone la emergente semiología quirúrgica.
- Se fundamenta en la observación, recolección y clasificación de los hechos y en la aplicación de un proceso inductivo.
- Elabora la primera nomenclatura anatómica: cerebro, meninges, suturas craneanas y líquido cefaloraquídeo.
- Realiza un estudio de la función cardiovascular a través de la palpación del pulso y el recuento de las pulsaciones para evaluar la respuesta del organismo.
- Prioriza al sistema nervioso central y el cerebro como órgano rector de las funciones corporales.
- Realiza un estudio de los traumatismos y sus consecuencias: heridas, fracturas, úlceras, tumores y abscesos.

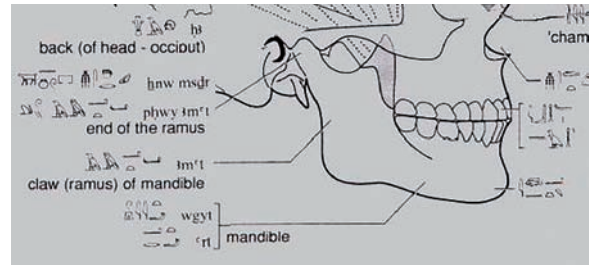


Figura 5. Odontología en el Antiguo Egipto. <http://www.geocities.ws/odontoegyptologia/indexane.htm>; consultado el 12 de mayo 2016.

- Utiliza el salicilato como analgésico y agente antiinflamatorio.
- Postula el uso del adhesivo, sutura quirúrgica y cauterización como métodos de sinéresis.

Por primera vez se destaca con importancia el sistema nervioso central y el cerebro como órgano rector de las funciones corporales, mencionándose la relación entre cerebro, médula espinal y las consecuencias producidas por daño a estas estructuras. En las heridas donde se involucran las meninges o el cerebro se observa la irritación meníngea en forma de “anquilosamiento” del cuello o la incapacidad de los pacientes de “mirar sus hombros”.

En el papiro se comienza a trabajar el concepto conocido como plan de tratamiento, en el sentido de que ante un determinado problema se plantean tres diferentes opciones para tratar al enfermo, eligiendo aquella que proporcione mejores opciones de recuperación y en relación a los materiales disponibles:

La primera alternativa se refiere al tratamiento exclusivamente mecánico o quirúrgico (tres casos descritos en el papiro), para los cuales se describe el uso de torundas, hisopos de lino, vendas de lino, algún tipo de tela adhesiva, suturas quirúrgicas y cauterización (descritas por primera vez en la literatura médica), y entablillados, muletas y soportes para mantener al paciente en posición erecta.

La segunda opción de tratamiento es la combinación del quirúrgico con el uso de medicamentos externos. Como parte final del tratamiento, se menciona de manera sistemática una serie de cláusulas de temporalidad, que se relacionan directamente con la condición del enfermo, y son tres: hasta que se recupere, hasta que el período de su enfermedad pase y hasta que alcance un punto decisivo.

Finalmente hay que destacar que las bases de la medicina tal como la conocemos hoy en día fueron establecidas durante el período grecorromano. El hecho que marca el comienzo de la práctica médica es un cambio en el método. El estudio de la medicina en el antiguo Egipto (como se muestra en el papiro de Smith) se vuelve riguroso y se independiza de los fenómenos sobrenaturales. El inicio en la medicina como hoy la conocemos no comienza por la acumulación suficiente de

Tabla 1. Papiro de Edwin Smith. Semiología.

1. Título: Se identifica la zona lesionada y órganos afectados.
2. Examen: a. Interrogatorio: La historia de los síntomas, las respuestas dadas por el paciente, las manifestaciones dolorosas. b. Inspección: Observa las lesiones, nota los cambios de color o de expresión de la cara, signos olfatorios.
3. Palpación: Usa una fórmula introductoria: "Si tu examinas a un hombre que tenga...", "Tu deberías explorar su herida".
4. Ordena realizar pruebas especiales: Levantar la cara, dirigir selectivamente la mirada, estirar las piernas.
5. Diagnóstico: Utiliza formatos preestablecidos.
6. Establece la conducta a seguir: De acuerdo con la gravedad del padecimiento. "El punto decisivo".
7. Tratamiento: a. Exclusivamente mecánico o quirúrgico. b. Combinación de tratamiento quirúrgico con el uso externo de medicamentos. c. Uso exclusivo de medicamentos externos. d. Utiliza por primera vez el adhesivo y la sutura quirúrgica.

conocimientos, sino con la incorporación del método científico a su estudio.

En la **Tabla 1** se puede observar un modelo de esquema semiológico utilizado en el papiro de Edwin Smith⁹.

La farmacopea egipcia

Cabe destacar que, ante los ojos del pueblo, el médico era ante todo un maestro en el arte de curar.

La farmacopea nos lleva a las preparaciones de laboratorio, penetrando en un dominio especialmente egipcio, puesto que la química deriva de su nombre: *kemi* (tierra negra, Egipto). La farmacopea egipcia era tan variada como pintoresca. Se fabricaban drogas, perfumes y ungüentos en los laboratorios de los templos para las necesidades del culto (fumigaciones, purificaciones y curaciones de las estatuas divinas). El ritual enumera plantas, piedras raras, aceites minerales o vegetales, grasas animales, resinas, hierbas, baños de natrón que conservaban los cuerpos momificados. Ciertos ungüentos estaban compuestos hasta de 37 ingredientes diferen-

tes, como sangre de lagarto, secreciones de oído de cerdo, excrementos de niño, de asno, de perro, de gacela, de hipopótamo, combinados todos ellos con leche materna, aceites finos y con otras grasas de origen animal. Se enlazan las prácticas de higiene y de belleza, muy numerosas, más aún entre las egipcias. Existían medicamentos para curar quemaduras, mordeduras, picaduras de insectos, lesiones por espinas, etc. El cuidado de la belleza era muy importante, y al aumentar los encantos hacía el hogar más agradable. Para dar un olor simpático a la casa y a los vestidos la esposa fumigará: "... incienso, granos de pino piñonero, resina de terebinto, juncia aromática, corteza de cinamónio, melón, caña de Fenicia. molidos y reducidos a una masa, póngase al fuego..."¹⁰.

El médico egipcio prescribía mucho el aceite de ricino y los aceites simples. Las enfermedades digestivas se combatían con ricino, lavados de estómago, enemas, etc. Conocían y trataban la bilharziosis o esquistosomiasis. También, con eficacia relativa, las cataratas y demás afecciones oftálmicas: "... Para curar el tracoma, los ojos deben ser tratados con sangre de lagarto. Para remediar la pérdida de la visión, se recomienda poner sobre los ojos hígado de buey asado y exprimido".

La farmacia se desarrolló notablemente: en los papiros de Grapow y Deines se describen hasta setecientas fórmulas para la preparación de remedios y perfumes; existían los alquimistas, que buscaban la "piedra filosofal", la sustancia mágica para curar las enfermedades, rejuvenecer a las personas, aumentar la potencia sexual y obtener la inmortalidad. También buscaban lograr oro de los metales.

En el antiguo Egipto, las leyes sanitarias eran estrictas, la higiene era escrupulosamente cumplida, había ordenanzas médicas de vigilar las aguas, no solamente para la limpieza de los vivos sino también para la higiene mortuoria. Es sorprendente encontrar en los papiros una especialización tan depurada que indica un alto grado de evolución de la medicina Egipcia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asimov I. Enciclopedia biográfica de ciencia y tecnología. Editorial Alianza; Madrid, 1987. p. 7-301.
2. Blomstedt P. Imhotep and the discovery of cerebrospinal fluid. *Anatomy Research International* 2014. Article ID 256105.
3. Larkin DW. Imhotep. *African Studies Review* 2005; 48: 187-9.
4. El Maghawry M, Zanatta A, Zampieri F. The discovery of pulmonary circulation: from Imhotep to William Harvey. *Global Cardiology Science and Practice* 2014; 31: 104-16.
5. Edward J. Fermilab; physics, the frontier, and megascience. *Journal of the History of Science in Society* 2010; 101: 25-37.
6. Mikic Z. Imhotep – Builder; physician, god. *Med Pregl* 2008; 61: 533-8.
7. Zizwe Poe D. The Egyptian philosophers: ancient african voices from Imhotep to Akhenaten. *Journal of Black Studies* 2000; 33: 704-5.
8. Álvarez Cáceres R. El médico de Egipto: la tumba perdida de Imhotep. Benalmádena, Málaga Alfanova D.L. 2012.
9. Vargas A, López M, Lillo C, Vargas MJ. El papiro de Edwin Smith y su trascendencia médica y odontológica. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1357-62.
10. Soriano GC. La medicina en el antiguo Egipto. *Paediatrica* 2003; 5: 44-50.
11. Romero y Huesca A, Ramírez-Bollas J, López-García S, Valenzuela-Salazar C, Javier Ponce-Landín F. Contribuciones de Heródoto a la cirugía en el análisis historiográfico de sus historias. *Cir Cijuj* 2004; 72: 525-32.

Signo de la semiluna: aspergilosis pulmonar

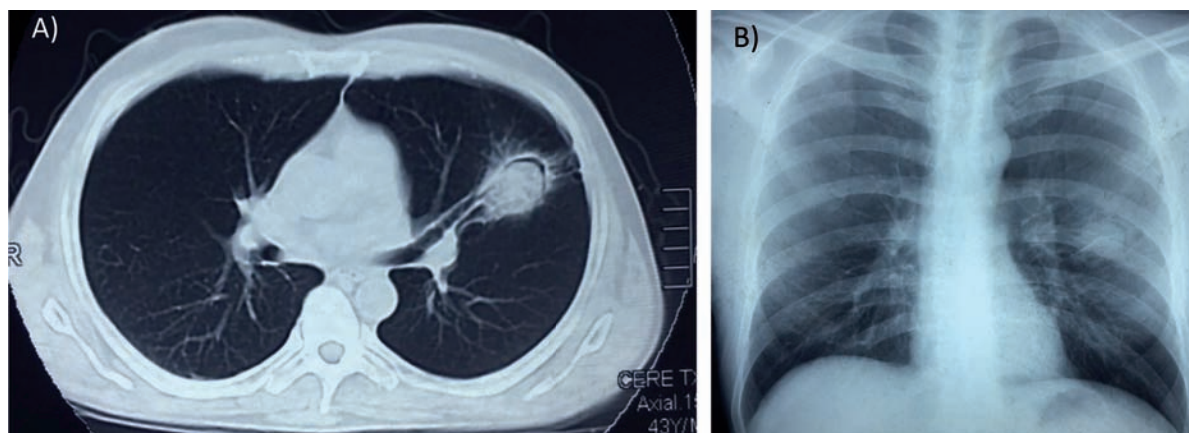
Fernando Grassi¹, Glenda Ernst¹, Ignacio Martín², Alejandro Salvado¹

Fronteras en Medicina 2016;11(2):65

Los aspergilomas pulmonares se originan a partir de la colonización y proliferación de *Aspergillus* spp en cavidades del parénquima pulmonar. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la mortalidad continúa siendo elevada, especialmente en los pacientes inmunocomprometidos¹. El diagnóstico definitivo requiere la visualización de las hifas ramificadas en las biopsias pulmonares², no obstante lo cual los hallazgos tomográficos son característicos. El signo de la “semiluna” puede ser visualizado como una cavidad pulmonar en proceso. Esto representa aire rodeado por material radioopaco característico de una consolidación del parénquima o una opacidad nodular (**Figura A**). Ha sido sugerido que esta imagen se pro-

duce como consecuencia de la invasión del hongo sobre la vasculatura pulmonar generando hemorragia, trombosis arterial y eventualmente infarto pulmonar³. Si bien puede describirse en diferentes entidades, este signo es característico de la aspergilosis pulmonar invasiva cuando se ve en el contexto clínico apropiado⁴.

Este signo también puede observarse en las radiografías de tórax aunque inicialmente estas pueden ser normales, en ocasiones suelen observarse opacidades periféricas múltiples o simples que luego se fusionan como grandes consolidaciones (**Figura B**). La frecuencia con la que se produce es variable, pero pueden observarse en un 50% de los pacientes⁵.



Figuras A y B.

1. Neumonología, Hospital Británico de Buenos Aires.
2. Neumonología, Hospital Muñiz.

Correspondencia: Dr Alejandro Salvado | 1° Piso, Laboratorio Pulmonar. Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Rep. Argentina | drsalvado@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 13/04/2016 | Aceptado: 15/06/2016

BIBLIOGRAFÍA

1. Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Invasive aspergillosis: current strategies for diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:125-42.
2. Munoz P, Alcalá L, Sánchez Conde M, et al. The isolation of *Aspergillus fumigatus* from respiratory tract specimens in heart transplant recipients is highly predictive of invasive aspergillosis. *Transplantation* 2003;75:326-9.
3. Curtis AM, Smith GJW, Ravin CE. Air crescent sign of invasive aspergillosis. *Radiology* 1979;133:17-21.
4. Abramson S. The air crescent sign. *Radiology* 2001;218:230-2.
5. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985;157:611-4.

Síndrome serotoninérgico por azul de metileno

Lucrecia Bando¹, Lucrecia Mutti², Bárbara C. Finn, Julio E. Bruetman, Pablo Young¹

Fronteras en Medicina 2016;11(2):66-67

Sr. Director:

El azul de metileno (AM) se utiliza habitualmente tanto en procedimientos diagnósticos (visualización de paratiroides, *bypass* coronario y en biopsia de ganglio centinela) como para tratamiento de ciertas patologías (metahemoglobinemia inducida por drogas, prevención de la encefalopatía inducida por ifosfamida, tratamiento del *shock* séptico y de la malaria). Para la marcación de las glándulas paratiroides, se administra durante la inducción anestésica en dosis de 5-7 mg/kg, siendo absorbido rápidamente por ciertos tejidos como las glándulas paratiroides y el sistema nervioso central (SNC), se metaboliza por la vía de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, excretándose posteriormente en un 75% en orina¹. Es un potente inhibidor reversible de la monoaminoxidasa (MAO) con preferencia por la MAO-A que incrementa los niveles intersinápticos de serotonina. En condiciones habituales esto no genera sintomatología, pero cuando se utiliza en pacientes que reciben inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pueden inducir un síndrome serotoninérgico (SS) caracterizado por alteración del estado mental, activación del sistema autónomo e hiperactividad neuromuscular²⁻⁶.

Mujer de 42 años de 55 kg de peso y 1,50 m de altura con antecedentes de neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo IIA con mutación del protooncogén RET, presentó cáncer medular de tiroides que requirió tiroidectomía total y reemplazo con levotiroxina 112 µg/día. Se realizó adrenalectomía izquierda por feocromocitoma. Estaba en tratamiento con venlafaxina 75 mg por día (inhibidor dual de la recaptación de serotonina

y norepinefrina) (IRSN) por depresión de larga data. Con diagnóstico reciente de hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo superior izquierdo se internó para cirugía.

Se inició inducción anestésica con midazolam 2 mg, fentanilo 150 µg, cefazolina 1 gramo, vecuronio 1 mg, posteriormente en la inducción anestésica recibió propofol 80 mg, succinilcolina 80 mg, posteriormente recibió AM intravenoso 35 mg, el mantenimiento anestésico se realizó con sevoflorano al 1% y ramifentanilo 0,35 µg/kg/min, finalmente la analgesia en el posoperatorio se realizó con dexamentasona 8 mg, ketorolac 60 mg, y morfina 3 mg. Presentó en posoperatorio inmediato clonus ocular (movimiento ocular horizontal rítmico de amplio rango) también llamado ojos en ping-pong, vértigo, confusión, leve midriasis con pupilas reactivas, ataxia, hiperreflexia, y diaforesis profusa. Al ingreso en la habitación se presentó afebril, con frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto, presión arterial (PA) de 180/90 mm Hg, frecuencia respiratoria de 20 por minuto, saturación de oxígeno fue de 98% con FiO₂ de 21%, y orina verde. No se identificaron alteraciones en laboratorio (calcio iónico, glucemia, ionograma) ni en tomografía de cerebro. Se realizó electroencefalograma que no mostró actividad epileptiforme y resonancia magnética nuclear con difusión, angiorresonancia con tiempos venosos sin alteraciones. Se inició precozmente hidratación intensa y no se administró la dosis de venlafaxina correspondiente a ese día. La paciente evolucionó favorablemente. A las 72 horas del posoperatorio con la paciente asintomática se restituye el ISRS con buena tolerancia. Egresó del nosocomio sin complicaciones.

Dado que la inhibición de la MAO es constante a concentraciones nanomolares de AM, se ha observado la intoxicación con dosis muy bajas (0,7 mg/kg) en pacientes con utilización de ISRS, esto se potencia por la rápida absorción del SNC donde el AM alcanza concentraciones 10 veces superiores a las del plasma. El AM es un inhibidor mil veces más selectivo por la MAO-A que la moclobemida, también inhibe la MAO-B, pero requiere dosis altas ya que la serotonina es poco metaboliza-

1. Servicio de Clínica Médica.

2. Servicio de Endocrinología, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 02/06/2016 | Aceptado: 22/06/2016

da por la MAO-B; a dosis de 0.7-7.5mg/kg de AM se da una inhibición completa de la MAO-A y parcial de la MAO-B. El 100% del AM se elimina del cuerpo dentro de las 24 horas de administrado, por lo cual el ISRS puede ser reintroducido luego de ese plazo.

El diagnóstico del SS es clínico existiendo diversos criterios (Radomskio Dunkley), apoyado en la historia de uso de un agente serotoninérgico, con un espectro variable de signos y síntomas, que van desde temblor y diarrea en los casos leves, hasta rigidez neuromuscular e hipertermia en los casos graves. Dura habitualmente entre 48-72 horas y el tratamiento se basa principalmente en suspensión de los fármacos y soporte vital⁶.

La primera publicación de esta interacción se dio en 2003 y hasta la fecha se han informado 50 casos¹⁻⁴. En 2011, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) anunció la precaución sobre la utilización de AM en pacientes tratados con ISRS⁵. Sweet et al. informaron que de 132 paratiroidectomías realizadas en seis años, 17 pacientes utilizaban ISRS (12,9%) y de ellos cinco presentaron SS (29,4%)². Otra serie retrospectiva mostró SS en 17 de 325 pacientes (5%) luego de la paratiroidectomía por la interacción de ISRS y AM¹. La interacción se ha observado con to-

dos los ISRS (fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram), IRSN (venlafaxina, bupropión) y con tricíclicos (TCC) como clomipramina¹⁻⁴. La mayoría utilizó ISRS (81%), seguido por IRSN (11%) y TCC (4%). La edad media de los 50 pacientes fue de 56 años con un rango de 34-80 años y el 81% fueron de sexo femenino. El rango de dosis utilizado de AM fue de 1,75 mg/kg a 7,5 mg/kg con una media y mediana de 6 mg/kg y 7,5 mg/kg.

En la mayoría de los pacientes los síntomas aparecieron dentro de la primera hora y en el 100% antes de las 11 horas. Algunos de los casos informados describen formas incompletas monosintomáticas, posiblemente debidas a la anestesia. El 21% fue admitido en la unidad de terapia intensiva y algunos de ellos reintubados. En el 85% de los pacientes los síntomas se resolvieron completamente al cuarto día del posoperatorio.

La identificación preoperatoria de los pacientes de riesgo permitiría evitar el uso de AM o considerar la discontinuación de los ISRS cinco semanas antes de la cirugía. Si esto no se puede evitar, la observación dentro de las 12 horas del posoperatorio debe ser la regla. Tomando estas precauciones, el AM sigue siendo seguro y de gran utilidad en el intraoperatorio de diversas cirugías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pollack G, Pollack A, Delfiner J, Fernandez J. Parathyroid surgery and methylene blue: a review with guidelines for safe intraoperative use (Review). *Laryngoscope* 2009;119:1941-6.
2. Sweet G, Standiford SB. Methylene-blue-associated encephalopathy (Review). *J Am Coll Surg* 2007;204:454-8.
3. Rowley M, Riutort K, Shapiro D, Casler J, Festic E, Freeman WD. Methylene blue-associated serotonin syndrome: a 'green' encephalopathy after parathyroidectomy. *Neurocrit Care* 2009;11:88-93.
4. Martindale SJ, Stedeford JC. Neurological sequelae following methylene blue injection for parathyroidectomy. *Anaesthesia* 2003;58:1041-2.
5. FDA drug safety communication: Updated information about the drug interaction between methylene blue (methylthioninium chloride) and serotonergic psychiatric drugs. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2011. En: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276119.htm; consultado el 19/11/2015.
6. Young P, Finn B, 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: 125-130.

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

- 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. 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 compu-

tadas, 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.