



ISSN: 1697-090X

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;1:1-53

[Inicio](#)
[Home](#)

Enero - Abril 2007 / January - April 2007

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

EDITORIALS / EDITORIALES

[2-4.- EMPLEO PRUDENTE DE ANTIBIÓTICOS. UN DESAFÍO SOSTENIDO.](#)

[5-7.- JUDICIOUS USE OF ANTIBIOTICS. A SUPPORTED CHALLENGE](#)

José María Eirós Bouza MD. PhD. Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario y Facultad de Medicina de Valladolid. Valladolid. España

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)

ORIGINALS / ORIGINALES

[8-15.- PARESIA O PARALISIS DE LAS CUERDAS VOCALES DESPUÉS DE LA TIROIDECTOMÍA CON RUTINARIA IDENTIFICACIÓN DEL NERVIIO RECURRENTE.](#)

Jorge Ramón Lucena Olavarrieta, Paúl Coronel, Ysabellin Orellana
Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina, Instituto de Cirugía Experimental. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

[Derechos de autor /](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

[16-20.- PROPOSAL OF GUIDELINE FOR CLINICAL TRIAL PROTOCOLS WITH HERBAL DRUGS](#)

Maykel Pérez Machín MSc., Miriam Cid Ríos, Rayza Méndez Triana, Migdalia Rodríguez Rivas, Mígdacelys Arboláez Estrada.
Institute of Medical Sciences "Dr Serafin Ruiz de Zárate Ruiz". Vicerrectorate of Investigations. Clinical Trials Center. La Habana. Cuba

MEDICAL HYPOTHESES / HIPÓTESIS MÉDICAS

[21-27.- HISTOLOGICAL GLOMERULAR PATTERNS AS CHAOTIC ATTRACTORS](#)

[28-34.- PATRONES HISTOLOGICOS GLOMERULARES COMO ATRACTORES CAOTICOS](#)

Musso C, Bezic J, Christiansen S, Algranati L.
Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica. Hospital Italiano de Buenos Aires. National University of Entre Rios, Engineering School. Argentina

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

[35-41.- FRACTURA-LUXACIÓN DE ASTRÁGALO. A PROPÓSITO DE UN CASO](#)

Alfredo Martín Acosta Inguanzo, Lázaro González Robaina, Manuel González Reina, Héctor Blanco Placencia.
Ortopedia y Traumatología. HMC "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana. Cuba

[42-44.- ACUTE RENAL FAILURE WITH NORMAL PLASMA UREA LEVEL SECONDARY TO ACUTE PYELONEPHITIS IN A SINGLE KIDNEY PATIENT](#)

[45-47.- INSUFICIENCIA RENAL AGUDA CON UREMIA NORMAL EN PACIENTE MONO-RENO SECUNDARIA A PIELONEFRITIS AGUDA](#)

Musso CG, Vilas M, Fernandez Otero L, Imperiali N, Algranati L
Nephrology Department. Hospital Italiano de Buenos Aires. Centro Medico Agustin Rocca. Argentina

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

[48-49.- CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS DERMATOFITOS.](#)

A. San Miguel, P. Pérez Pascual, A. Alberte Castiñeira.
Sección de Análisis Clínicos. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. España

[50-53.- SÍNDROME DE SWEET EN PACIENTE CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO](#)

M^a Victoria Cuevas Ruiz, Ignacio Martínez Sancho, Miriam Fernández Zubiaga, María Zamora González-Mariño
Servicios de Hematología-Hemoterapia y Medicina Interna del Complejo Asistencial de Burgos. Atención Primaria, C.S. Gamonal Antigua y San Agustín. Burgos. España



[Inicio](#)
[Home](#)

[Índice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



Editorial:

EMPLEO PRUDENTE DE ANTIBIÓTICOS. UN DESAFÍO SOSTENIDO.

José María Eirós Bouza MD. PhD.

Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario y
Facultad de Medicina de Valladolid. España

[eios@med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.es)

[English version](#)

A finales del año 2006 el Ministerio de Sanidad y Consumo ha promovido una nueva campaña acerca del empleo prudente de antibióticos, como primera estrategia a considerar para minimizar la aparición de resistencias frente a los mismos¹. Cualificados expertos nacionales han abogado de manera reiterada por la urgente necesidad de adoptar medidas eficientes de control en este ámbito^{2, 3, 4}. Nuestra actividad en el sistema sanitario público nos ha permitido a lo largo de los últimos años iniciarnos modestamente en el campo de la epidemiología clínica⁵ y desde ella acercarnos a los estudios de uso apropiado de antimicrobianos en determinadas focalidades infecciosas^{6, 7, 8, 9, 10}. A partir de esta posición hemos abordado dos de los hechos que subyacen como planteamiento de fondo del tema como son, en primer término describir la variabilidad en los hábitos de prescripción que adoptamos los médicos y en segundo lugar valorar la idoneidad de los mismos. De manera aplicada los estudios desarrollados han hecho particular referencia a los servicios de urgencias que atienden tanto pacientes adultos como pediátricos, por constituir una verdadera "atalaya" de la práctica clínica en el campo del abordaje terapéutico de las patologías infecciosas.

Ello nos ha permitido desarrollar algunos proyectos, financiados por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, en los que en la parte metodológica hemos seguido la sistemática de las Conferencias de Consenso (CC) de los National Institutes of Health de los Estados Unidos de América adaptada a la realidad en las que se ejerce la labor asistencial en nuestro país⁷. Justamente para la evaluación de la idoneidad fue preciso definir el "patrón-oro" de uso apropiado de antibióticos, tarea que se encomendó a paneles de expertos, que siguiendo una metodología de CC, establecía los tratamientos considerados apropiados en cada una de las distintas infecciones que se analizaron. Estos estándares se utilizaron posteriormente en el estudio de idoneidad, comparándolos con las prescripciones realizadas en los casos recogidos en los servicios de urgencias.

Con la metodología expuesta nuestro grupo ha podido documentar mediante estudios multicéntricos que globalmente considerados los cuadros de infección respiratoria valorada tanto en población adulta⁸ como pediátrica⁹ la idoneidad de la prescripción no supera el 50% de los casos. Los análisis por focalidades prevalentes en adultos tales como Faringoamigdalitis¹⁰ y Neumonía¹¹ o por focalidades frecuentes en pediatría tales como Otitis¹² o infecciones bronquiales¹³ ofertan unos porcentajes de adecuación prescriptora manifiestamente mejorables. En este sentido nos ha parecido oportuno impulsar series en las que se evalúe la adecuación a la evidencia científica¹⁴.

De manera concomitante en el tiempo hemos mantenido interés en describir los aspectos conceptuales del consumo asociado a la prescripción¹⁵ y de la no menos problemático fenómeno de la automedicación¹⁶. La concienciación en este tema nos animó a reflexionar sobre los indicadores empleados en los estudios de utilización de fármacos¹⁷ y describir el consumo de los antibióticos sistémicos realizado en nuestro entorno¹⁸, valorando sus aspectos farmacoeconómicos^{19, 20}, su variabilidad geográfica²¹ así como su relación con la estructura poblacional²².

Todos estos aspectos configuran un panorama en el que caben esfuerzos multidisciplinarios y en los que todas las iniciativas aglutinadoras han de ser valoradas en positivo. No en vano el uso prudente de los antibióticos se configura como un desafío sostenido.

Agradecimiento: A los integrantes del El Grupo Español de Estudio de los Tratamientos Antibióticos en sus distintas fases de constitución.

REFERENCIAS

- 1.- <http://www.antibioticos.msc.es/general-colaboracion.html>
- 2.- Baquero F, Campos J. The tragedy of the commons in antimicrobial chemotherapy. *Revista Española de Quimioterapia* 2003; 16: 11-13.
- 3.- García-Rodríguez JA. The magnitude of in-hospital drug resistance. *Revista Española de Quimioterapia* 2006; 19: 81-82.
- 4.- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial C, Culebras E, Gómez M, Grupo VIRA. Surveillance of antimicrobial resistance: VIRA Study 2004. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* 2004; 22: 517-525.
- 5.- Armadans Gil LI, Eiros Bouza JM, Inglada Galiana L, Ochoa Sangrador C, Vidal Bugallo JB, Artero Mora A. *Epidemiología Clínica ¿Para cuándo?. Medifam* 1994; 4: 155-156
- 6.- Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C. Infecciones respiratorias agudas en la práctica asistencial: Un campo idóneo para estudios de uso apropiado de antimicrobianos. *Nacom Med* 1997, julio: 1-2.
- 7.- Ochoa Sangrador C, Solís Sánchez G, Vallano Ferraz A, Vilela Fernández M, Pérez Hernández C, Eiros Bouza JM, Inglada Galiana L, Guerra Romero L. (Grupo Coordinador). Tratamiento antibiótico de las infecciones comunitarias respiratorias en la infancia. Grupo Investigador del Proyecto FIS 97/0053. Mata. ISBN 84-605-8711-8. Valladolid 1998, 93 pags.
- 8.- Ochoa C, Eiros JM, Inglada L, Vallano A, Guerra L. Assessment of Antibiotic prescription in Acute Respiratory Infections in Adults. *Journal of Infection* 2000; 41: 73-83
- 9.- Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Solís G, Vallano A, Guerra L, and The Spanish Study Group on Antibiotics Treatments. The variability and appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquired acute respiratory infections in childhood. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2001; 20: 751-758.
- 10.- Lázaro A, Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Martínez A, Vallano A, Armadans LI, Vidal JB, Artero A, Ruiz A, Cerdá T, Guerra L. Variabilidad e idoneidad de la prescripción antibiótica en faringoamigdalitis agudas del adulto. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1999; 17: 292-299.
- 11.- Artero A, Eiros JM, Ochoa C, Inglada L, Guerra L, Armadans L, Vallano A. Vidal JB,

Martínez MA, Lázaro A, Cerdá T, Ruiz A. Estudio multicéntrico de variabilidad e idoneidad de la prescripción antibiótica en la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. *Revista Española de Quimioterapia* 1999; 12: 352-358.

12.- Solís G, Ochoa C, Pérez Méndez C, The Spanish Study Group For Antibiotic Treatments. The variability and appropriateness of the antibiotic prescription of acute otitis media in childhood. *International Journal of Pediatric Otorrhinolaryngology* 2000; 56: 175-184.

13.- Vallano A, Danés I, Ochoa C y Grupo de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Tratamiento antimicrobiano de las infecciones bronquiales en los servicios de urgencias hospitalarios. *Anales de Pediatría (Barc)* 2004; 61: 143-149.

14.- Ochoa Sangrador C, Vilela Fernández M, Cueto Baelo M, Eiros Bouza JM, Inglada Galiana L y El Grupo Español de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica. *Anales de Pediatría (Barc)* 2003; 59: 31-40.

15.- Eiros Bouza JM, Hernández Novoa B. Consumo y prescripción de antimicrobianos: un problema a considerar. *Centro de Salud* 2000; 8: 353-362.

16.- Hernández Novoa B, Eiros Bouza JM. Automedicación con antibióticos: una realidad vigente. *Centro de Salud* 2001; 9: 357-364.

17.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis comparativo de indicadores en los estudios de utilización de medicamentos. *Medifam* 2002; 12: 7-12.

18.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Consumo de antibióticos sistémicos en Valladolid: período 1996-2000. *Rev Esp Quimioterapia* 2002; 15: 61-70.

19.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis farmacoeconómico por consumo de antibióticos de uso sistémico en dos áreas sanitarias de Castilla y León. *Centro de Salud* 2002; 10: 291-296.

20.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Gasto farmacéutico en Atención Primaria. *Atención Primaria* 2002; 30: 190.

21.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis de la variabilidad geográfica del consumo de antibióticos sistémicos en la provincia de Valladolid. *Medicina General* 2002; 45: 473-480.

22.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A, Bachiller R. Influence of population structure on the consumption of systemic antibiotics . *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005; 25: 84-88.



[Inicio](#)
[Home](#)

[Índice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



Editorial:

JUDICIOUS USE OF ANTIBIOTICS. A SUPPORTED CHALLENGE.

José María Eirós Bouza MD. PhD.

Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario y
Facultad de Medicina de Valladolid. España

[eios @ med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.es)

[Versión en español](#)

At the end of the year 2006 the Ministry of Health and Consumption has promoted a new campaign brings over of the prudent employment of antibiotics, as the first strategy to considering to minimize the appearance of resistances opposite to the same ones¹. Qualified national experts have pleaded of way repeated by the urgent need of adopting efficient measures of control in this area^{2, 3, 4}. Our activity in the sanitary public system has allowed us throughout last years to initiate us modestly in the field of the clinical epidemiology⁵ and from it to approach the studies of appropriate use of antimicrobial in determined clinical infectious syndromes ^{6, 7, 8, 9, 10}. From this position we have approached two of the facts, in the first term to describe the variability in the habits of prescription that we adopt the doctors and secondly to value the suitability of the same ones. In an applied way the developed studies have done particular reference to the services of urgencies to that there attend so much adult as paediatric patients, for constituting a real "watchtower" of the clinical practice in the field of the therapeutic boarding of the infectious diseases.

It has allowed us to develop some projects financed by the Fund of Sanitary Researches, in which in the methodological part we have been still the systematic one of the Conferences of Consensus (CC) of the National Institutes of Health of the United States of America adapted to the reality in which the clinical practice is exercised in our country⁷. Exactly for the evaluation of the suitability it was necessary to define the "boss - gold" of appropriate use of antibiotics, task who entrusted itself to experts' panels, that following CC's methodology, was establishing the considered treatments adapted in each of the different infections that were analyzed. These standards were in use later in the study of suitability, comparing them with the prescriptions realized in the cases gathered in the emergency services.

With the exposed methodology our group could have documented by means of multicentric studies that globally considered the pictures of respiratory infection valued so much for adult population ⁸ since(as) paediatric⁹ the suitability of the prescription does not overcome 50 % of the cases. The analyses for clinical prevalent forms in such adults as Pharyngitis¹⁰ and Pneumonia¹¹ or for other clinical features frequent in children such as Otitis¹² or bronchial infections¹³ offer a few percentages of appropriateness of antibiotic prescription manifestly improvable. In this respect it has seemed to us to be opportune to stimulate series in which the appropriate was evaluated to the scientific evidence¹⁴. In a concomitant way in the time we have supported interest to describe the conceptual aspects of the consumption associated with the prescription¹⁵ and of not less problematic

phenomenon of the self-medication¹⁶. The knowledge in this topic encouraged us to think about the indicators used in the studies of utilization of medicaments¹⁷ and to describe the consumption of the systemic antibiotics realized in our environment¹⁸, valuing his pharmaco-economic aspects^{19, 20}, his geographical variability²¹ as well as his relation with the population structure²².

All these aspects form an area in which they fit multidisciplinary efforts and in which all the initiatives have to be valued for positive. Not uselessly the prudent use of the antibiotics is formed as a supported challenge.

Acknowledgments: We thank to the members of The Spanish Group of Study of the Antibiotic Treatments in his different phases of constitution.

REFERENCES

- 1.- <http://www.antibioticos.msc.es/general-colaboracion.html>
- 2.- Baquero F, Campos J. The tragedy of the commons in antimicrobial chemotherapy. *Revista Española de Quimioterapia* 2003; 16: 11-13.
- 3.- García-Rodríguez JA. The magnitude of in-hospital drug resistance. *Revista Española de Quimioterapia* 2006; 19: 81-82.
- 4.- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avil C, Culebras E, Gómez M, Grupo VIRA. Surveillance of antimicrobial resistance: VIRA Study 2004. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* 2004; 22: 517-525.
- 5.- Armadans Gil LI, Eiros Bouza JM, Inglada Galiana L, Ochoa Sangrador C, Vidal Bugallo JB, Artero Mora A. *Epidemiología Clínica ¿Para cuándo?. Medifam* 1994; 4: 155-156
- 6.- Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C. Infecciones respiratorias agudas en la práctica asistencial: Un campo idóneo para estudios de uso apropiado de antimicrobianos. *Nacom Med* 1997, julio: 1-2.
- 7.- Ochoa Sangrador C, Solís Sánchez G, Vallano Ferraz A, Vilela Fernández M, Pérez Hernández C, Eiros Bouza JM, Inglada Galiana L, Guerra Romero L. (Grupo Coordinador). Tratamiento antibiótico de las infecciones comunitarias respiratorias en la infancia. Grupo Investigador del Proyecto FIS 97/0053. Mata. ISBN 84-605-8711-8. Valladolid 1998, 93 pags.
- 8.- Ochoa C, Eiros JM, Inglada L, Vallano A, Guerra L. Assessment of Antibiotic prescription in Acute Respiratory Infections in Adults. *Journal of Infection* 2000; 41: 73-83
- 9.- Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Solís G, Vallano A, Guerra L, and The Spanish Study Group on Antibiotics Treatments. The variability and appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquired acute respiratory infections in childhood. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2001; 20: 751-758.
- 10.- Lázaro A, Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Martínez A, Vallano A, Armadans LI, Vidal Jb, Artero A, Ruiz A, Cerdá T, Guerra L. Variabilidad e idoneidad de la prescripción antibiótica en faringoamigdalitis agudas del adulto. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1999; 17: 292-299.
- 11.- Artero A, Eiros JM, Ochoa C, Inglada L, Guerra L, Armadans L, Vallano A. Vidal JB, Martínez MA, Lázaro A, Cerdá T, Ruiz A. Estudio multicéntrico de variabilidad e idoneidad de la prescripción antibiótica en la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. *Revista Española de Quimioterapia* 1999; 12: 352-358.

12.- Solís G, Ochoa C, Pérez Méndez C, The Spanish Study Group For Antibiotic Treatments. The variability and appropriateness of the antibiotic prescription of acute otitis media in childhood. *International Journal of Pediatric Otorrhinolaryngology* 2000; 56: 175-184.

13.- Vallano A, Danés I, Ochoa C y Grupo de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Tratamiento antimicrobiano de las infecciones bronquiales en los servicios de urgencias hospitalarios. *Anales de Pediatría (Barc)* 2004; 61: 143-149.

14.- Ochoa Sangrador C, Vilela Fernández M, Cueto Baelo M, Eiros Bouza JM, Inglada Galiana L y El Grupo Español de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica. *Anales de Pediatría (Barc)* 2003; 59: 31-40.

15.- Eiros Bouza JM, Hernández Novoa B. Consumo y prescripción de antimicrobianos: un problema a considerar. *Centro de Salud* 2000; 8: 353-362.

16.- Hernández Novoa B, Eiros Bouza JM. Automedicación con antibióticos: una realidad vigente. *Centro de Salud* 2001; 9: 357-364.

17.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis comparativo de indicadores en los estudios de utilización de medicamentos. *Medifam* 2002; 12: 7-12.

18.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Consumo de antibióticos sistémicos en Valladolid: período 1996-2000. *Rev Esp Quimioterapia* 2002; 15: 61-70.

19.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis farmacoeconómico por consumo de antibióticos de uso sistémico en dos áreas sanitarias de Castilla y León. *Centro de Salud* 2002; 10: 291-296.

20.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Gasto farmacéutico en Atención Primaria. *Atención Primaria* 2002; 30: 190.

21.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis de la variabilidad geográfica del consumo de antibióticos sistémicos en la provincia de Valladolid. *Medicina General* 2002; 45: 473-480.

22.- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A, Bachiller R. Influence of population structure on the consumption of systemic antibiotics . *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005; 25: 84-88.



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen
Volume index](#)

[Comité Editorial
Editorial Board](#)

[Comité Científico
Scientific Committee](#)

[Normas para los
autores Instruction to
Authors](#)

[Derechos de autor
Copyright](#)

[Contacto/Contact: !\[\]\(c50c8b7b2cc2cf9ff925edec0ee94c0d_img.jpg\)](#)

PARESIA O PARALISIS DE LAS CUERDAS VOCALES DESPUÉS DE LA TIROIDECTOMÍA CON RUTINARIA IDENTIFICACIÓN DEL NERVIOS RECURRENTE.

Jorge Ramón Lucena Olavarrieta*, Paúl Coronel**, Ysabellin Orellana***

*Cátedra de Técnica Quirúrgica. Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina.

Instituto de Cirugía Experimental. *Pregrado Medicina.

Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

jorge_lucena@yahoo.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;1:8-15

[Comentario del Profesor Mario Arturo González Mariño](#). Profesor de Epidemiología, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria San Martín. Bogotá, Colombia

[Comentario del Dr. Ramón Díaz-Alersi Rosetti](#). Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

RESUMEN

Antecedentes. La paresia o parálisis de las cuerdas vocales es una de las complicaciones más frecuente después de las operaciones en la glándula tiroides.

Objetivos: Valorar el riesgo de las lesiones de los nervios recurrentes durante la tiroidectomías.

Diseño: Estudio descriptivo, transversal retrospectivo no randomizado. Ambiente. Servicio de Cirugía General número 1 hospital Universitario Miquel Pérez Carreño Universidad Central de Venezuela

Pacientes y métodos: La presente investigación estuvo limitada a 651 pacientes, femeninos 77,3%, masculinos 22,6%. En el 66,7% se realizó lobectomía total, en 33,2%, tiroidectomía total. Los porcentajes de parálisis temporal o permanente de las cuerdas vocales fueron analizados de acuerdo a si la intervención se realizó por enfermedad benigna, cáncer, o reintervención. Se excluyeron 26 pacientes con diagnóstico de cáncer del tiroides en los cuales se sacrifico el nervio.

En 40 pacientes (6,1%) se presentó parálisis post operatoria. La recuperación del nervio fue documentada en el 94,6%, en quienes la integridad de los nervios se comprobó durante la cirugía. El tiempo de recuperación de la parálisis temporal fue entre 3 días y 6 meses. La frecuencia de parálisis temporal o permanente fue: 4,0 % / 0,2 %, en enfermedad benigna, 2,0% / 0,7%, en el cáncer, 12,0%/ 1,1%. En la enfermedad de Graves Basedow, y entre el 10,8% / 8,1% en las reintervenciones.

Las operaciones por cáncer, enfermedad de Graves Basedow, o bocios recurrentes tienen un alto porcentaje de parálisis. La invasión de los nervios fue identificada en un 19,4% de los pacientes intervenidos por cáncer del tiroides.

Palabras clave: Nervio laríngeo recurrente, parálisis, lobectomía, tiroidectomía.

ABSTRACT: CORD PARÁLISIS AND PARESIA AFTER THYROIDECTOMY WITH ROUTINE IDENTIFICATION OF RECURRENT LARYNGEAL NERVE.

The aim of this study was assess the risk of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve during the operation.

Patients and methods: The present study was confined to 651 patients, 66,79% total lobectomies and 33,21% total thyroidectomies. Temporary and permanent cord palsy rate were analyzed for patients groups with stratification of primary operation for benign thyroid disease, thyroid cancer, Graves' disease, and reoperation. Measurement of the vocal cord palsy rate was based on the number of nerves at risk. 26 in thyroid cancer patients with intentional sacrifice were excluded from analysis.

40 patients developed postoperative vocal cord palsy. Completed recovery of the vocal cords palsy function was documented for 35 of the 37 patients (94,6%) whose laryngeal nerve integrity had been ensured intraoperatively. Recovery from temporary vocal cord palsy ranged from 3 days to 4 months. Overall incidence of temporary and permanent vocal cord palsy was 5.1% and 0,9%, respectively. The rates of temporary / permanent vocal cord palsy were 4,0 / 0,2%, 2,0 / 0,7, 12,0 / 1,1%, and 10,8 / 8,1% for groups classified according to benign thyroid disease, thyroid cancer, Graves' disease, and reoperation respectively.

Operations for thyroid cancer, Graves' disease, and recurrent goiter demonstrated significantly higher vocal cord palsy rate. Invasion of recurrent laryngeal nerve was identified in 19,4% of patients with thyroid cancer. Postoperatively, recurrent laryngeal nerve recovered in most of the patients without documented nerve damage during the operation. Total lobectomy with routine recurrent laryngeal nerve identification is recommended as basic procedure in the thyroid operations.

Key words: Recurrent laryngeal nerve, vocal cord palsy, thyroidectomy, total lobectomy, total thyroidectomies.

INTRODUCCIÓN

La paresia o parálisis de las cuerdas vocales (CVs) como consecuencia de las lesiones ocasionadas al nervio laríngeo recurrente (NLR) durante la cirugía del tiroides; es una de las complicaciones más comunes^{1,2}. La disfonía o afonía resultante, es un serio inconveniente funcional en aquellos pacientes que requieren de su voz para el ejercicio profesional, adicionalmente, cuando es bilateral puede conducir a serios disturbios en la ventilación³. Los cirujanos siempre han tenido la intención de buscar técnicas que reduzcan las tasas de lesiones temporales, y especialmente, aquellas que aminoren las posibilidades de ocasionar lesiones permanentes^{4,5}.

Según Mártensson y Terins⁶, la incidencia de parálisis de las CVs, luego de las operaciones de la glándula tiroides varía ampliamente y no es siempre señalada de acuerdo a la enfermedad subyacente y al riesgo de que se produzcan lesiones de los nervios recurrentes⁷⁻¹⁰. Adicionalmente, los investigadores incluyen las operaciones realizadas por distintos cirujanos con diferentes técnicas en las tiroidectomías identificando o no de los nervios NLR.

Los porcentajes de paresia y parálisis de las CVs varían. Algunos se basan en el número de pacientes; y otros en el riesgo de lesionar las estructuras nerviosas. Los factores antes mencionados hacen difícil comparar exhaustivamente los diferentes estudios^{11,12}.

La finalidad de esta investigación es analizar los resultados de diferentes tipos de tiroidectomías, realizadas por el mismo grupo de cirujanos, entre 1984 y 2006, donde se identificaron de manera rutinaria los NLRs. Conocer, los porcentajes de paresia o parálisis de las CVs (temporales o permanentes), indagar, la enfermedades de base, calcular la relación con el número de nervios en situación de riesgo. Evaluar los factores que se puede contribuir a que se ocasionen lesiones de los NLR y las posibilidades de recuperación.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre octubre de 1984 y agosto de 2006, se intervinieron en el Servicio de Cirugía General Número 1, Hospital Universitario Miguel Pérez Carreño (Universidad Central de Venezuela), 651 pacientes para tratamiento por varios tipos de enfermedades del tiroides. Incluyendo 147 (22,6%) masculinos y 504 femeninos (77,3%), en edades entre los 15 a 71 años (promedio 41 años). Se realizaron 436 lobectomías totales (66,7%), tiroidectomías totales 216 (33,2%).

Se realizó la identificación rutinaria del NLR durante todas las intervenciones en forma similar como fue descrito Harnés y col. en 1986¹². Cuando la disección procedía de la zona del ligamento de Berry, el NLR fue visualizado e identificado cuando cursaba a través del ligamento o próximo a él. En los casos de grandes bocios, o cuando este se sumergía en el mediastino anterior y superior, el NLR fue identificado y traccionado desde el triángulo de los nervios recurrentes como lo preconizaron Lore en 1983⁴.

Los pacientes fueron estratificados en cuatro categorías de acuerdo con la enfermedad tiroidea: enfermedad benigna primaria (EBP) 429 66%, cáncer 128 (19,7%), enfermedad Graves Basedow (EGB) 53 (8,2%), reintervenciones 41 (5,9%).

Los pacientes sometidos a una primera intervención por bocio nodular, adenoma, o tiroiditis fueron incluidos en la categoría de EBP. Los individuos en los cuales se estableció el diagnóstico de carcinoma del tiroides por histología o aquellos en los cuales se les completó la tiroidectomía por cáncer fueron agrupado en la categoría de cáncer del tiroides.

Los pacientes con tirotoxicosis, bocio difuso, o oftalmopatía fueron incluidos en la categoría de enfermedad de Graves Basedow; en seis de estos se asoció el diagnóstico de cáncer.

Los pacientes que habían sido sometidos a tiroidectomías previas, fueron incluidos en el sub grupo de reintervenidos. Tres de estos con EGB recurrente, 16 con carcinoma tiroideo, y 22 con bocios recurrentes.

En el grupo de cáncer del tiroides, en 20 se detectó enfermedad invasiva que incluía al NLR. 8 de estos pacientes fueron sometidos a laringectomía total y parcial en otra institución. Y otros 14 donde se comprobó la invasión del NLR por el tumor requirieron resección intencional.

Todos los pacientes fueron sometidos a laringoscopia directa pre y post operatoria para determinar la funcionalidad las CVs.

Cuando se diagnóstico la parálisis de la CV, el seguimiento fue realizado al principio semanalmente y luego cada 3 o 4 semanas hasta que se comprobó la recuperación.

La disfunción (disfonía-afonía) fue considerada permanente si persistía después de los 8 meses. La determinación de los porcentajes de parálisis de las CVs estuvo fundamentada en el número de nervios en situación de riesgo.

Análisis estadístico.

Los datos fueron codificados y se elaboró una matriz utilizando un computador personal HP Business Desktop, Intel Pentium IV 541. Para el

análisis e interpretación se utilizó el programa SPSS versión 13 para Windows (Universidad de Chicago). Los resultados se expresan en promedio y desviación estándar. Para evaluar la relación entre dos variables categóricas se usó la prueba de Chi-cuadrado, asignando un valor de $p = 0.05$ como significativo.

RESULTADOS

Las tiroidectomías fueron más frecuentemente realizadas en el sexo femenino 504 (77,3%), en el masculino 147 (22,6%), relación m / f de 3,42 / 1, edad promedio 41 años rango 56 (15-71).

La recuperación total de la función de las CVs fue documentada en el 94,6% en quienes la integridad del NLR había sido comprobada durante la intervención.

La incidencia global de parálisis temporal o definitiva de las CVs por lesión intraoperatoria de los NLRs fue de 5,1% y 0,9% respectivamente en los nervios que presentaban riesgo de ser lesionados.

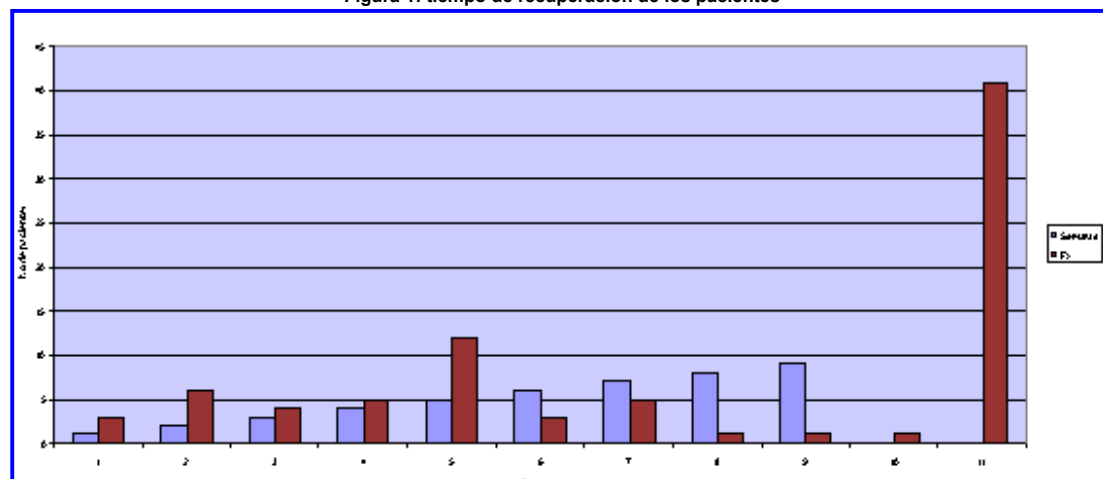
Los porcentajes de lesiones en los NLRs, temporales o permanentes de acuerdo con la enfermedades subyacentes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.
Frecuencia de las lesiones de los nervios recurrentes según enfermedad de base 1984-2006.

| Enfermedad | Pacientes | Lobectomía | | Nº de nervios en riesgo | Parálisis | |
|-----------------|------------|------------|------------|-------------------------|-----------|------------|
| | | Total | Total | | Temporal | Permanente |
| E. Tiroidea B.P | 429 | 371 | 58 | 527 | 21 | 11 |
| Cáncer | 128 | 42 | 86 | 182 | 4 | 2 |
| Graves B | 53 | 0 | 53 | 49 | 22 | 1 |
| Reintervención | 41 | 22 | 19 | 37 | 4 | 3 |
| Total | 651 | 435 | 216 | 795 | 51 | 17 |

El tiempo de recuperación en las parálisis temporales de las CVs estuvo entre los 3 días a los 4 meses (promedio 30,7 días). 34 de las parálisis temporales (97,1%) se recuperaron en el lapso de 9 semanas, con un pico a las 5 a 6 semanas. La recuperación del NLIR tardó alrededor de 6 meses en dos pacientes, y en uno más de 9 semanas (Figura 1).

Figura 1: tiempo de recuperación de los pacientes



El análisis de 41 pacientes sometidos a reintervención se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2
Distribución y tipo de disfunción de las cuerdas vocales en 41 pacientes reintervenidos por cirugía del tiroides .

| Variable | Pacientes N (%) | Parálisis temporal N (%) | Parálisis Permanente N (%) |
|----------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Afección | | | |
| Enf G. Basedow | 11 (27,5%) | 6 (15,4%) | 5 (11,5%) |
| Cáncer | 30 (72,4%) | 0 | 0 |
| Intervención previa | | | |
| Lobectomía Total | 8 (20,6%) | 0 | 0 |
| Lobectomía Subtotal | 33 (79,3%) | 5 (12,9%) | 4 (9,7%) |

DISCUSIÓN

La identificación y disección rutinaria de los NLRs durante la realización de las tiroidectomías ha sido desde hace mucho años motivo de controversia.¹³, sin embargo, esta técnica es realizada hoy en día por muchos cirujanos¹⁴⁻¹⁶

Wade³ en 1995 manifiesta que los nervios NLRs son muy sensibles y no deberían ser disecados o tocados. Mientras que Bergamaschi y cols⁷, demostraron en sus investigaciones que los porcentajes de parálisis temporal o permanente de las CVs no tienen significación estadística si los nervios se disecan o no.

En el estudio de Wagner y Seiler¹⁷, no se estableció diferencia significativa en relación con los porcentajes de paresia o parálisis de las CVs, en la realización de las lobectomías subtotales con o sin exposición de los NLRs. En cambio, en la lobectomía total, el riesgo fue del 21%, y los porcentajes de parálisis permanente se incrementaron de 3,8% al 7% cuando los nervios no fueron identificados o expuestos^{18,19}.

Muchos investigadores junto a nosotros, recomendamos la visualización de los nervios en todo su trayecto (no su disección), de esta manera decrece las probabilidades de lesionarlos y ocasionar paresia o parálisis temporal o permanente¹⁹⁻²³, Karlan y col⁸, reportaron 1.000 tiroidectomías consecutivas donde realizaron la completa disección del nervio NLR, sin ocurrencia de ningún tipo de complicación. Adicionalmente Mattig y col¹⁹ señalaron un descenso en los porcentajes de parálisis permanente de las CVs, desde un 5,9% al 0,8%, en las intervenciones donde se realizó de rutina la identificación de los elementos nerviosos.

En nuestro estudio las operaciones fueron realizadas siempre por el mismo equipo de cirujanos (Jefe de Servicio, Adjuntos y Especialistas) o por el residente del tercer nivel del postgrado universitario de Cirugía asistido por el tutor. La incidencia global de disfunción de las CVs, temporales y permanentes fue de 5,1% y 0,9% en los nervios en riesgo.

El porcentaje de lesiones de los NLRs puede variar en los diferentes tipos de enfermedades del tiroides, con más alto riesgo cuando se realiza cirugía por cáncer, EGB, o bocio recurrentes^{14,18,24}.

En este estudio se analizó el porcentaje de paresias y parálisis temporales y permanentes entre los pacientes con lesiones tiroideas benignas, cáncer, EGB, y en aquellos sometidos a reintervención.

Las tiroidectomías primaria realizada en los pacientes con afecciones benignas del tiroides con visualización e identificación de los NLRs, ha sido reportada que tiene una incidencia baja de paresia o parálisis de las CVs^{19,25,26}. Liu y col.¹⁶ y Perzik²¹ han reportado una tasa de 0,4% y 0% en un total de 250 tiroidectomías totales por bocio nodular benigno. Mientras que Jatzko y col.¹⁴ señalan porcentajes de 3,0% y 0% en lesiones temporales y permanentes (respectivamente) en una muestra de 736 pacientes sometidos a tiroidectomías primarias por enfermedades benignas, Lo y col¹⁸ reportan este tipo de complicaciones en porcentajes entre 3,4% y 0,2%, en pacientes con bocios benignos.

En nuestra población de 429 pacientes con enfermedades benignas del tiroides sometidos a operación primaria el 86,4%; lobectomías totales, y el 13,5% tiroidectomías totales; las tasas de paresias y parálisis de las cuerdas vocales transitorias o permanentes fue de 4% y 0,2% respectivamente, resultados que son comparables con los señalados en otras investigaciones^{27,28}.

En la revisión de la literatura, encontramos que la ocurrencia de las paresias y o parálisis de las CVs posterior a las operaciones por cáncer del tiroides varían ampliamente. Las tasas de lesiones nerviosas intraoperatorias en cáncer del tiroides reportadas por Van Hereden y col²⁹, Flynn y col¹¹ y Perzik²¹ son de 9,7%, 1%, y 5% respectivamente. Wagner y Seiler¹⁷, encontraron cifras de parálisis temporal / permanente en el orden del 3 al 17%, con análogos resultados a los enunciados por Steurer y col. de 15,4 / 2,4%²⁴.

En 128 pacientes con cáncer la invasión involucraba a los NLRs y / o la porción del tracto aerodigestivo superior en un 19,4%. Estos pacientes fueron sometidos a laringectomía total debido a la extensa infiltración de la laringe, y uno a laringectomía parcial.

En 13 pacientes la extensa invasión del nervio por el tumor nos obligó a realizar la resección intencional del NLR; en tres se realizó la resección parcial del músculo constrictor o del cartílago traqueal.

Los pacientes que requirieron sacrificio intencional de los NLRs, tenían parálisis preoperatoria de las CVs, con hallazgos histológicos confirmados de carcinoma indiferenciado en 8. Estos hallazgos ratifican que en las intervenciones ejecutadas por cáncer del tiroides; tienen mayor probabilidad de que acontezcan lesiones nerviosas con la subsiguiente parálisis de las CVs.

En esta casuística, al 19,4% de los pacientes con cáncer del tiroides se les realizó el sacrificio intencional del NLRs. Aún cuando la operación para el cáncer del tiroides esta asociada con una alta incidencia de parálisis permanente.

Cuando excluimos las ocasiones donde intencionalmente los NLRs fueron sacrificados, no existió diferencia significativa entre este grupo y el de afecciones benignas, con idénticos resultados en las parálisis de las CVs transitorias (2,05% vs 4%; $P > 0.05$ o permanentes (0,7% vs 0,2%; $P > .1$) respectivamente.

Las intervenciones en los pacientes con EGB tienen en la literatura alta incidencia de parálisis de las CVs Wagner y Seiler¹⁷ y Agarwal y Mishra¹ presentan porcentajes de lesiones temporales / permanentes de 8 / 4% en una muestra de 75 pacientes con EGB sometidos a cirugía, cifras similares con porcentajes de 16 / 1,6% son reportadas por Razack y col en 1997³⁰

Agarwal y Mishra¹ hallaron parálisis temporal de las CVs en el 11,1% de los pacientes con EGB La tiroidectomía total fue la opción preferida en esta cohorte en el EGB, motivado a varias razones incluyendo, la inmediata curación de cualquier tipo de hipertiroidismo, se evita la recurrencia, y la disminución de los riesgos de cáncer.

En nuestro estudio, la intervención en la EGB obtuvo un porcentaje alto y significativo de parálisis transitoria (12% vs 4,0%; $P < .005$). Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticas significativas en relación con los porcentajes de parálisis permanente de las CVs, cuando se les compara con los pacientes intervenidos por enfermedades benignas. A pesar, que en el 13% de los pacientes con EGB se comprobó la presencia de cáncer del tiroides, esta patología no influyó en los porcentajes de parálisis. Sin embargo, encontramos que el desplazamiento del nervio NLR, ocurrió más frecuentemente durante la disección de una gran masa tiroidea por incremento de la vascularidad que esta asociada con la EGB, y nos parece razonable sugerir que el desplazamiento es la razón fundamental del alto porcentaje de trauma ocasionado a los nervios con la subsiguiente parálisis temporales de las CVs en esta cohorte.

En esta serie los NLRs fueron más vulnerables a ser lesionados durante la perpetración de las tiroidectomías secundarias, equivalente al 14% logrado por Mártensson y Terins⁶ en los pacientes reintervenidos. Por otra parte, Behrs y Vandertoll⁵ informan un 8% en sus pacientes que fueron sometidos a dos intervenciones por enfermedades benignas, y 22% en aquellos con tres o más operaciones.

Jatzko y col¹⁴, determinaron que la incidencia de parálisis permanente se incrementa desde cero en la primera operación por bocio benigno a 7,5% en las recurrencias. Al contrario, Reeve y col²², logran porcentajes bajos de parálisis en su estudio sobre 408 pacientes sometidos a tiroidectomías secundarias.

La indicación más frecuente para llevar a cabo la reintervención fue la presencia de cáncer del tiroides en un lóbulo que había sido removido previamente, la presencia de bocio o tirotoxicosis recurrente (29 con EGB recurrente, 8 con cáncer, y 20 con bocios). En este grupo encontramos una diferencia significativa en cuanto a las parálisis permanente (8,1% vs 0,2%; $P < .001$) en comparación con el grupo de enfermedades benignas. La extensión de la operación previa es el factor de mayor significación en la ocurrencia de parálisis.

En 7 pacientes con parálisis postoperatorias de las CVs (tres permanentes y 4 temporales) ocurrieron como consecuencia de la lesión de los NLRs en bocio repetido, en donde la primera operación fue la lobectomía parcial o subtotal. La lesión nerviosa fue reconocida durante la intervención en tres pacientes con parálisis permanente (Tabla 2).

La tiroidectomía total en la segunda intervención por cáncer del tiroides no fue un factor de riesgo en esta serie. No obstante, los porcentajes de paresia y parálisis transitorio y definitiva de las CVs se incrementaron a 12,9% y 9,7% respectivamente, en aquellos pacientes en los cuales se realizó la lobectomía subtotal como operación previa^{13,27}.

El desplazamiento o la sección inadvertida del NLRs ocurre más frecuentemente cuando el nervio debe ser diseccionado y separado de los tejidos fibróticos adyacentes. Estos resultados enfatizan la necesidad de realizar la lobectomía total con rutinaria visualización e identificación del NLR en la operación inicial de modo que la tiroidectomía total pueda ser completada luego de la lobectomía total unilateral con pequeño riesgo de lesionar el nervio²⁶.

Las parálisis postoperatorias de las CVs han tenido en esta serie el potencial de recuperación, con porcentajes similares a los reportados con un rango del 50 al 100%. Los cirujanos que proponemos la identificación rutinaria de los NLRs, logramos cifras altas de recuperación luego de haber ocurrido las lesiones.

En dos estudios se han reportado tasas de recuperación del 100% en la parálisis posterior a la intervención primaria con exposición rutinaria del nervio. Nuestro porcentaje de recuperación global fue del 91%. Cuando la lesión del nervio paso desapercibida, y fueron excluidos del análisis, sin embargo, el porcentaje de recuperación se elevó al 94,6%.

El tiempo de duración de la parálisis temporal de las cuerdas vocales tuvo un rango entre los 3 días a 4 meses (con un promedio, de 30,7 días). Sin embargo, encontramos que muchos pacientes pueden darse cuenta que se ha recuperado la función de las cuerdas vocales cuando su voz mejora.

El tiempo de recuperación de 34 pacientes con parálisis temporal de las CVs estuvo dentro de 9 semanas, y el pico se percibió entre las 5 y 6 semanas. En un paciente la recuperación se conllevó más de más de cuatro meses.

Los resultados de este estudio sugieren que cuando la parálisis de las CVs persisten por más de dos meses y medio; los pacientes tienen poco chance de recuperación. Sin embargo, Steurer y col²⁴ han alcanzado recuperaciones a los dos años.

Entre los pacientes con parálisis permanente, en tres se había seccionado inadvertidamente el NLR. Aun cuando, la integridad del NLR fue comprobada durante la intervención en dos pacientes, la restauración de su función no ocurrió sino posteriormente luego de varios años de seguimiento.

Otto y Cochran²⁰, consideran que la estimulación del nervio es un método seguro y útil para determinar su funcionamiento inmediatamente de la

operación. Para nosotros este método tiene incuestionable valor en las reintervenciones y la EGB; pero no lo hemos utilizado.

Nuestra investigación señala que un alto porcentaje de parálisis de las CVs fueron comprobadas en estas categorías de pacientes.

Aquellos NLRs que fueron seccionados inadvertidamente, pero su lesión fue reconocida durante la intervención; estas lesiones fueron reparadas realizando la neurorrafia termino terminal o anastomosis, siendo su evolución desfavorable. El manejo de los pacientes con parálisis definitiva estuvo a cargo del servicio de Otorrinolaringología.

De acuerdo con los criterios expresados por Chiang y col³¹, los porcentajes de parálisis de las CVs que tienen lugar después de diferentes enfermedades del tiroides. El método mediante el cual se calculan los porcentajes de lesiones fue determinado por el número de nervios en condición de ser lesionados, el porcentaje asciende al 12% en pacientes con la EGB, sometidos a tiroidectomía total, un 24% en los pacientes de riesgo.

Esto es numéricamente diferente, pero los porcentajes representan el mismo número de pacientes. Los cálculos realizados basándonos en el número de nervios en riesgo nos parece que es el método más lógico y significativo ya que permite establecer comparación entre las series reportadas.

CONCLUSIONES

Altos porcentajes de disfunciones de las cuerdas vocales se presentaron luego de las intervenciones por cáncer del tiroides, EGB, bocios recurrentes; en comparación con las tiroidectomías realizadas por enfermedades primarias benignas.

Los pacientes intervenidos por cáncer del tiroides exteriorizaron un alto porcentaje de parálisis permanentes de las CV, luego de la operación debido a la alta incidencia de invasión extratiroidea.

Los pacientes sometidos a una segunda intervención tuvieron un alto índice de parálisis permanente de las CVs, comparados con aquellos que fueron sometidos a la intervención primaria por enfermedad benigna.

La realización de la lobectomía total con rutinaria visualización e identificación de los NLRs resultó segura, y la realizamos como intervención básica.

REFERENCIAS

1. Agarwal A, Mishra SK, Role of surgery in the management of Graves disease. *J Indian Med Assoc* 2001; 99:252-256.
2. Scanlon EF, Kellogg JE, Winchester DP, Larson RH. The morbidity of total thyroidectomy. *Arch Surg* 1981; 116: 568-571.
3. Wade JSH. Vulnerability of the recurrent laryngeal nerves at thyroidectomy. *Br J Surg* 1955; 43: 164-179.
4. Lore JM Jr. Practical anatomical considerations in thyroid tumor surgery. *Arch Otolaryngol.* 1983; 109: 568-579.
5. Beahrs OH, Vandertoll DJ, Complications of secondary thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117:535-539.
6. Martensson H, Terins J. Recurrent laryngeal nerve palsy in the thyroid gland surgery related to operations and nerves at risk. *Arch Surg* 1985; 120: 475-477.
7. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998;176:71-75.
8. Karlan MS, Catz B, Dunkelman D, Uyeda RY, Gleichman S. A safe technique for thyroidectomy with complete nerve dissection and parathyroid preservation. *Head and Neck Surg* 1984; 6:1014-1019.
9. Chonkick GD, Petti GH Jr, Goral W. Total Thyroidectomy in the treatment of thyroid disease. *Laryngoscope* 1987;97: 897-900.
10. Dener C. Complications rates after operations for benign thyroid disease. *Acta Otolaryngol* 2002; 122:679-683.
11. Flynn MB, Lyons KJ, Tarter JW, Ragsadla TL. The local complications after surgical resection for thyroid carcinoma. *Am J Surg* 1994; 168: 404-407.
12. Harness JK, Fung L, Thompson NW, Burney RE, McLeod MK. Total thyroidectomy: complications and technique. *World J Surg* 1986; 10: 781-786.
13. Jacobs JK; Aland JW, Ballinger JF. Total thyroidectomy: a review of 213 patients. *Ann Surg* 1983; 197:542-549.
14. Jatzko GR, Lisborg PH, Muller MG, Wette VM. Recurrent nerve palsy after thyroid operations - principal nerve identification and literature review. *Surgery* 1994; 115:139-144.
15. Katz AD, Bronson D. Total thyroidectomy: the indications and results of 630 cases. *Am J Surg* 1978; 136: 450-454.
16. Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery* 1998; 123: 2-7.
17. Wagner HE, Seiler C. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid gland surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 226- 228.

18. Lo CY, Kwok KF, Yuen PW. A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. Arch Surg 2000; 135: 204-207.
19. Mattig H, Bildat D, Metzger B. Reducing the rate of recurrent nerve paralysis by routine exposure of the nerves in thyroid gland operation. Zentralbl Chir 1998; 123: 17-20.
20. Otto RA, Cochran CS. Sensitivity and specificity of intraoperative recurrent laryngeal nerve stimulation in predicting postoperative nerve paralysis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002; 111: 105-1007.
21. Perzik SL. The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease. Am J Surg 1976; 132: 480-483.
22. Reeve TS, Delbridge L, Cohen A, Crunner P. Total thyroidectomy: the preferred option for Multinodular goiter. Ann Surg 1987; 206: 782-786.
23. Reeve TS, Delbridge L, Cohen A, Crunner P, Smyth C. Secondary thyroidectomy: a twenty-year experience. World J surg 1988; 12: 449-453.
24. Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W. Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1.000 nerves at risk. Laryngoscope 2002; 112: 124-133.
25. Sèller CA, Glaser C, Wagner HE. Thyroid gland surgery in endemic region. World J Surg 1996;20:593-597.
26. Thompson NW, Oslon WR, Hoffman GL. The continuing development of the technique of thyroidectomy. Surgery 1973; 73: 913-927.
27. Tovi F, Noyek AM, Chapnik JS, Freeman JL. Safety of total thyroidectomy: a review of 100 consecutive cases. Laryngoscope 1989; 99: 1233-1237.
28. Dener C. Complication rates after operations for benign thyroid disease. Acta Otolaryngol 2002, 122: 679-683.
29. Van Heerden JA, Groh MA, Grant CS. Early postoperative morbidity after surgical treatment of thyroid carcinoma. Surgery 1986, 101: 224-227.
30. Razack MS, Lore JM Jr, Lippes HA, Schaefer DP, Rassael H. Total thyroidectomy for Graves' disease. Head Neck. 1997;19:378-83.
31. Chiang FY, Wang LF, Huang YF, Lee KW, Kuo WR. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. Surgery 2005; 137: 342-347.

Reconocimientos: Trabajo subvencionado por el Consejo de desarrollo Científico y Humanístico. Universidad Central de Venezuela PG. No 09-00-5574-2004.

Correspondencia:

Dr. Jorge R Lucena.
Cátedra de Técnica Quirúrgica. Escuela Luis Razetti.
Facultad de Medicina Universidad Central de Venezuela.
Instituto Anatómico José Izquierdo, primer piso oficina 213.
Ciudad Universitaria. Los Chaguaramos- Zona Metropolitana de Caracas.
Venezuela

Comentario del Profesor Mario Arturo González Mariño. Profesor de Epidemiología, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria San Martín. Bogotá, Colombia

La lesión del nervio laríngeo recurrente es una complicación frecuente de la cirugía de la glándula tiroides. Para disminuir su incidencia, se han planteado varios procedimientos.

En este artículo, Lucena y colaboradores recomiendan la técnica de visualización de los nervios en todo su trayecto que es el método que el grupo ha usado sistemáticamente y presentan su experiencia de 22 años en el manejo de cirugía de tiroides durante los cuales han acumulado una importante casuística logrando en este estudio descriptivo presentar 651 pacientes, 40 de los cuales presentaron parálisis postoperatoria de cuerdas vocales. Un número de pacientes de esa cifra tratados por el mismo equipo quirúrgico y el tiempo dedicado a la cirugía de este órgano están por sí mismo asociados a una menor morbilidad quirúrgica lo cual da mayor relevancia a la publicación de su trabajo. En su estudio, se presentaron parálisis permanentes en el 0,2% de las patologías benignas, en el 1,1% en la enfermedad de Graves- Basedow y 0,7% en cáncer.

La evaluación organizada de la práctica médica brinda la posibilidad de intercambiar experiencias, conocer el trabajo de diferentes grupos y por supuesto a un beneficio para el paciente.

Comentario del Dr. Ramón Díaz-Alersi Rosetti. Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

La parálisis recurrencial es, junto con el hipoparatiroidismo, la principal fuente de morbilidad tras una tiroidectomía. Se trata de una complicación

ya descrita desde los orígenes de esta intervención en los cuales la frecuencia alcanzaba hasta el 32% comunicado por Billroth.

Desde entonces, con la mejoría de la técnica, la frecuencia ha ido declinando sin terminar de desaparecer, estando actualmente en un mínimo del 0,5% al 5%, según las series. Aunque muchos autores han descrito diferentes técnicas para minimizar la posibilidad de lesión del nervio recurrente, todos coinciden en la importancia de una técnica cuidadosa y estandarizada, así como en la exposición total del nervio.

Este artículo describe la experiencia y los resultados de un equipo quirúrgico de manera retrospectiva a lo largo de casi 22 años. La tasa global de parálisis recurrente es del 6.14%, dentro del rango de las publicaciones sobre el tema, aunque algo elevada según los últimos trabajos. Es posible que ello se deba al relativamente poco número de intervenciones anuales que no llegan a las 30 de media.

Recibido 9 de enero de 2007. Recibido revisado 1 de febrero de 2007
Publicado 2 de febrero de 2007



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen
Volume index](#)

[Comité Editorial
Editorial Board](#)

[Comité Científico
Scientific Committee](#)

[Normas para los autores
Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor
Copyright](#)

[Contacto/Contact: !\[\]\(c50c8b7b2cc2cf9ff925edec0ee94c0d_img.jpg\)](#)

PROPOSAL OF GUIDELINE FOR CLINICAL TRIAL PROTOCOLS WITH HERBAL DRUGS

**Maykel Pérez Machín MSc., Miriam Cid Ríos, Rayza Méndez Triana,
Migdalia Rodríguez Rivas, Migdacelys Arboláez Estrada.**

Institute of Medical Sciences "Dr Serafin Ruiz de Zárate Ruiz".
Vicerrectorate of Investigations. Clinical Trials Center.
La Habana. Cuba

ecvc@iscm.vcl.sld.cu

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;1:16-20

[Comment of the reviewer Pedro del Río Pérez](#) Farmacéutico Comunitario. La Quintana de Rueda. León. España.

[Comment of the reviewer Beatriz Cuevas Ruiz MD, PhD.](#) Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital general Yagüe. Complejo Asistencial de Burgos. Burgos. Spain.

SUMMARY

Cuba has extensive experience about herbal drugs, however only a few products get to the clinical phase of drug development. Our objective was to design new guidelines for clinical trials with herbal drugs.

A detailed bibliographic search about regulatory aspects about clinical trials in Cuba and the world was done for development of the guideline. The guideline's proposed format includes: 1) Index, including the classification of the content. 2) Summary, 3) Fifteen chapters, related to the clinical trials. The guideline also propose the inclusion of annexes.

A new guideline containing 15 chapters allows for writing more clear and detailed clinical trial protocols. The guideline contains the information required to guide the research staff who is interested in the validation of herbal drugs pharmacological activations from the perspective of clinical trials.

KEY WORDS: Herbal drugs. Clinical trial. Guía clínica

RESUMEN Cuba tiene experiencia extensa sobre plantas medicinales, aunque solo algunos productos llegan a una fase clínica del desarrollo. Nuestro objetivo fué diseñar una nueva guía para ensayos clínicos con plantas medicinales.

Hemos realizado una detallada búsqueda bibliográfica sobre aspectos reguladores de ensayos clínicos en Cuba y el resto del mundo para el desarrollo de la guía. El formato propuesto de la guía incluye: 1) Índice, incluyendo la clasificación de los contenidos. 2) Resumen, 3) Quince capítulos, relacionados con los ensayos clínicos. La guía también propone la inclusión de anexos.

La nueva guía que contiene 15 capítulos que orientan la redacción de protocolos de ensayos clínicos más claros y más detallados. La guía contiene la información requerida para orientar al personal investigador interesado en la validación de la actividad farmacológica de las plantas medicinales desde la perspectiva de los ensayos clínicos.

PALABRAS CLAVE: Herboristeria. Ensayos Clínicos. Protocolos

BACKGROUND

In 1998 the editors of the New England Journal of Medicine declared: "It is time that the scientific community stops the free walking in alternative medicine"¹. This statement was based on the fact that few scientific publications in this field. From that moment, practitioners and researchers specialized in alternative medicine initiate the defense of their discipline by publication of clinical investigations. During the past few years, medicinal plants and herbal drugs have occupied a relevant position not only in the developing world but also in the industrialized nations²⁻³. There is evidence that the adequate use of these products may help to improve the health of the population. For that reason it is necessary the development of an adequate guideline for performing clinical trials with these products.

The World Health Organization (WHO) considers that to telling the difference between myth and reality is essential. These two aspects are closely linked in traditional medicine, and thus researchers should be able to determine which practices and products are valid and which ones are worthless and dangerous using the scientific methods employed by modern medicine. The WHO promotes the search for evidence by means of adequate methods based on the principles of safety, efficacy and quality⁴. The implementation of regulations that guarantee these principles in one of the goals of the drug regulatory agencies⁵.

The phase of clinical development of a new drug is extremely important and requires careful attention. It is necessary the implementation of safe and efficient methodologies to measure if the product can be used for its main goal, solving a health problem. It is also necessary that the scientific and technical personnel working on this field has adequate qualification in the area.

There is a critical step in the process of developing a new drug involves a series of studies to be fulfilled before the presentation of the product for registration of the product.

The requirements for a synthesized molecule of which its efficacy and adverse effects are unknown, should not be the same that botanical products that are been used in different countries in its traditional form of administration⁶⁻⁷. This does not mean that we should limite evaluation of the safety and efficacy of a plant to popular wisdom. Each component may contain several biological activity substances with the potential of causing undesirable effects, some of which could remain unnoticed in a inappropriately designed investigation. Undesirable effects presenting a high incidence rate could be noticed by the population, but the long term effects could go undetected even for well trained observers. That is why the regulatory agencies established procedures for authorization of clinical trials. Regulatory agencies have the responsibility of ruling and controlling the new drug investigation process; supervising the use of the correct methodology and the appropriate interpretation of the results, and avoiding biased conclusions.

In Cuba, many studies with herbal drugs have been carried out, however few of them reach the clinical phase of drug development. Taking into account this situation we decided to propose guidelines for the design of herbal drug clinical trials protocols, and to discuss the updated Cuban regulations in this type of research.

MATERIALS AND METHODS

The guidelines for designing herbal drug clinical trial protocols was drawn up after the complexation of a careful bibliographical revision about the regulatory aspects for clinical trials in Cuba and the world. Other available methodological guidelines were consulted⁸⁻¹⁰.

The following aspects were includes in the guidelines:

1. An index to organize the content
2. A summary of the protocol
3. Fifteen chapters including the fundamental aspects in the designing of an herbal drug clinical trial protocol.

The guidelines also propose the inclusion of annexes.

In order to facilitate the use of the guidelines and to obtain a well organized final protocol, the chapters also include a corresponding subheading.

The documentation required for the registration file and the requirements for registration for human use are also included.

RESULTS

The new guidelines for preparing herbal drug clinical trial protocols includes the following information:

Index: It was done taking into account a total of 15 chapters and subheading. Summary: It contains the synthesis of why, what for, and how the study is done, including the objectives of the trials, its design (size of the sample, masking, randomization, study and control group, length of the investigation), the characteristics of the population that will be studied (illness or condition to be treated and most relevant aspects of the criteria of inclusion and exclusion), ethical considerations, statistical analysis plan, practical considerations and legal aspects.

I- General Information: It is presented in 10 subheadings that included: title, of the clinical trial, coordinating unit, promoting center, scientific committee, leading researcher, monitor, project manager, person in charge of data handling, person in charge of statistical analysis, and institutional review board.

II- Introduction: It is divided into two items

- 1) basic data of the health problem itself and its context. This includes a brief description of the problem that requires a therapeutic solution, and
- 2) justification of the proposed study, including the pre-clinical studies (toxicology and experimental pharmacology) carried out and the available clinical experience.

III- Objectives: It explains how to formulate the objectives (general and specific) and the hypothesis of the study.

IV- Medical Deontology: The ethical considerations of the trial are presented in two sections: General ethical considerations of the investigation, and informed consent.

V- General Conception: The most relevant aspects to be considered in the design of the clinical trial are described

VI- Subject selection: The characteristics of the subjects to be included in the clinical trials are described.

VII- Treatment: The following considerations are established: Pattern of group treatment dose and administration procedures.

VIII- Adverse Events: The procedures for the identification and description of the adverse events that might occur during the trial, as well as the categories used to report the intensity and causality of these events are established.

IX- Response assessment: The necessary variables to assess and measure the outcomes of the treatment (effect/effectiveness and safety) are specified

X- Collecting and handling of data: This chapter provides information about the use of forms to record the information of the trial: notebook for the collecting of data (detailing each module), informed consent form, included/not included record, subject's identification and outcomes record.

XI- Statistics: The following subheadings are included: sample size, including the number of subjects required, and statistical analysis plan.

XII- Calendar: A detailed schedule for the study is included.

XIII- Practical considerations: It contains the aspects related to the implementation of the study once the protocol was approved, as well as other considerations about the organization of workshops, and the duties and responsibilities of the involved parts.

XIV- Resources and legal aspects: The required human and material resources are described. The legal and regulating requirements for the clinical trial (authorization and approval by the sanitary authorities, ethic committed and institutional review board) are included.

XV- Bibliographic References: The updated list of all the bibliographic material consulted in the elaboration of the clinical trial protocol is included.

XVI- Annexes: The annexes will be numbered according to the order they are cited including a title that briefly describes its content and characteristics of the herbal drug used. The following document should also be included: subject form, initial assessment form, periodic assessment form, adverse reaction and concomitant effects, final assessment form, approval letter from the group of expert (natural and traditional medicine department), approval letter from the institutional review board, data collecting notebook, statistical analysis plan, program for monitoring and audit.

Once the protocol is prepared following all the necessary steps, the researchers should present a written request to the Cuban Advisory Committee for Medicinal Plant Research (This committee belongs to the scientific and Technical Division of the Public Health Ministry), The written request should contain the final reports of the 4 fundamental preclinical studies: pharmacognostic, pharmacology, toxicology, and pharmaceutical forms. An agrotechnical report may also be present. If any of these studies was published, a copy should also be included.

The first three parts of the registration request should be presented to the Regulatory Agency before starting the study in humans:

- 1) managing information,
- 2) biological, pharmaceutical and chemical information and
- 3) preclinical information about experimental pharmacology and toxicology including long term studies.

Once the groups of experts has analysed the document and decided the phase of clinical trial that should be carried out, the Coordination Department for Clinical Trials (CENCEC) together with the national net of coordination will be in charge of all the arrangements to get the approval from institutional scientific council and institutional review board.

The 2 remaining stages of the 5 established by the Center for State Control of Drug Quality (CECMED) should be presented for a definitive registration of an herbal.

4) Clinical Information: The clinical study done with the result obtained in accordance with the clinical trial protocol should be presented. As many outcomes from clinical trials as therapeutical actions need to be validated will be include, as well as the bibliographical information about other clinical trial that confirm the proposed pharmacological actions, photocopies of original articles or reference of clinical trials carried out, documented knowledge about the use of a natural drug for a given pathology defining the length of the treatment obtained according to experimentation.(11)

5) Complementary information of the product: An informative sheet containing all the necessary data about the use of the product will be presented as well as the format of the labels and containers with the provided information, listing in the label the active ingredient with its common and scientific names.

DISCUSSION

The different subdivisions in the form of chapter and subheadings included in the guidelines facilitate the organization of all the necessary

considerations for the protocol design. The guidelines contains the information that researches in this field need for validation of the natural products' pharmacological activity by means of clinical trials.

It's very important to develop the investigations according the international requires, if we try to obtain natural products with efficacy, safety and quality, and the use of the guidelines helps to obtain this purpose. For another hand, the use of the guidelines makes more simple the procedures to the regulatory agencies because all the information that they need will be presented in a logical sequence and including all the aspects that they need to evaluate the studies.

In our opinion, the guidelines may represent an important instrument in the investigation of medicinal plants field, and the general use will be a relevant contribution to the scientific activity.

CONCLUSION:

A new guidelines proposal for herbal drug clinical trial protocols is proposed. It contains the most updated methodology and shows the level of documentation requirement needed for the clinical assessment of these products.

REFERENCES

1. Angell M, Kassirer JP. Alternative medicine. The risks of untested and unregulated remedies. *N Engl J Med.* 1998;339:839-41.
2. Avilán JM. Medicamentos naturales o convencionales. *Gac Méd Caracas.* 2004;112 (1):1-2
3. Discovery de salud [online]. Intentan impedir el uso curativo de los productos naturales. 2004 [accessed 03 Agosto 2005]. Available from: http://www.dsalud.com/numero56_1.htm
4. Okerele O. Programas de medicina tradicional: progresos y perspectivas. *Crónicas de la OMS.* 1984;38(2):83-88.
5. García González, M. Legislación en iberoamérica sobre fitofármacos y productos naturales. San José Costa Rica, Editorial de la Universidad de Costa Rica, 2000.
6. Morón F, Sierra P, Villán J, Martínez M. Programa de Medicina Herbolaria Tradicional en Cuba. *Rev Cubana Med Gen Integ.* 1991; 5(2):249-253.
7. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Registro de medicamentos herbarios. *Rev Cubana Plant Med.* 1999;1(4):44-47.
8. Centro para el Control de la Calidad de los Medicamentos. Metodología de guía para realizar un protocolo de ensayo clínico con productos herbarios. *Rev Cubana Plant Med.* 1998;3 (2):83-8.
9. Medicina Natural y Tradicional [online]. Cienfuegos: Guía para confeccionar un protocolo de ensayo clínico con terapia floral. 2000 [accessed 11 febrero 2005]. Available from: <http://jagua.cfg.sld.cu/~celorio/Ensclipm.htm>
10. Medicina Natural y Tradicional [online]. Guía para confeccionar un protocolo de ensayo clínico con productos herbarios. 2000 [accessed 11 febrero 2005]. Available from: <http://jagua.cfg.sld.cu/~celorio/Ensclipm.htm>
11. Velazco G, Méndez R. Registro de medicamentos herbarios. *Rev Cubana Plant Med.* 1999;1(4):44-7.

Comment of the reviewer Pedro del Río PérezFarmacéutico Comunitario. La Quintana de Rueda. León. España.

Nowadays, medicinal plants are more and more used worldwide and frequently there is no clinical information, in contrast to synthetic or semi-synthetic drugs, produced by the pharmaceutical industry. No matter how the drug is made –synthesized in a laboratory, extracted from a medicinal plant or a part of the plant.

We should demand equal quality for both types of drugs: a medicinal plant or the newest drug brought up by the pharmaceutical industry. That requires investigation and serious clinical trials with medicinal plants (as if they were a synthetic drug). But there is almost nothing to patent, so the pharmaceutical industry is not interested in investigations which they are not going to obtain any benefit from.

That is the reason why these investigations are being made in universities and institutions. The authors suggest a complete guide to develop clinical trials with medicinal plants, which are quite similar to the ones used to synthesize new molecules.

The guide is excellent, but it would be necessary to encourage the pharmaceutical industry to finance and take part in the investigations, to make drugs from medicinal plants available for anyone and as effective and secure as a synthetic drug is.

Comment of the reviewer Beatriz Cuevas Ruiz MD, PhD. Complejo Asistencial de Burgos. Burgos. Spain.

The fundamental basis of traditional medicine is the clinical trial and other types of studies that provide evidence based medicine. This enables the scientific method to be applied to our daily medical practice and implies that the use of drugs is safe. Current legislation helps to ensure the safe use of effective drugs.

These requirements must be extrapolated to include so-called alternative medicine and as such, all herbal medicine products must be subjected to research studies to guarantee their suitability and safety as medical treatment.

**Received: November 10, 2006. Received reviewed: April 25, 2007.
Published: April 30, 2007.**



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen
Volume index](#)

[Comité Editorial
Editorial Board](#)

[Comité Científico
Scientific Committee](#)

[Normas para los
autores Instruction to
Authors](#)

[Derechos de autor
Copyright](#)

[Contacto/Contact: !\[\]\(cf531ed27e91483460120fcc057b3901_img.jpg\)](#)

MEDICAL HYPOTHESES

HISTOLOGICAL GLOMERULAR PATTERNS AS CHAOTIC ATTRACTORS

Musso C¹, Bezic J¹, Christiansen S³, Algranati L¹

¹Servicios de Nefrología y ³Anatomía Patológica. Hospital Italiano de Buenos Aires.
National University of Entre Rios, Engineering School². Argentina

carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;1:21-27

[Versión en español](#)

[Comment of the reviewer Prof. Jose Luis Hernandez Caceres, PhD.](#) Center for Cybernetics Applications to Medicine (CECAM), La Habana. Cuba

[Comment of the reviewer Prof. Fernando Tricas PhD.](#) Facultad de Informática. University of Zaragoza. Zaragoza. España

CHAOS THEORY

HISTORICAL BACKGROUND AND MAIN CONCEPTS

Classically, Newtonian Physics has studied the linear systems.

These systems are known for the lineal proportionality they keep between cause and effect. The magnitude of the response depends on the same magnitude of the stimulus so that little causes correspond to little consequences and viceversa.

The linear systems have an evident order and their behaviour can be understood by their direct observation, being relatively simple to recognize their constitutive elements.

However, this type of systems are not abundant in Nature but the the chaotic or not linear systems..The first studies on the subject were performed by the French physician Henri Poincaré, at the end of the XIX th. Century. He was the pioneer in understanding that chaos is not a synonym of disorder but of complexity pretending to be disorder.

The chaotic systems are characterized by the following peculiarities:

- There is no proportionality between cause and effect, as small stimuli can cause great consequences.
- It is not easy to identify the variables that determine the behaviour of the system. This behaviour is determined by the attractors that influence them.

An attractor is the point or group of points towards evolve the system if it has enough to do it. There exist attractors towards normality states as well as towards system alteration (pathological states).

- The complex systems are characterized for having many components, and because its behaviour can not be predicted by knowing each of them. They create circuits where the exists end up generating new entries , constituting cyclic systems.
- They have the capability of auto -organization and it comes from the re-feeding capability of the system, and not from external aid.

CHAOS AND ENTROPY

The thermodynamics laws established by Rudolf Clausius and Lord Kelvin, determine that entropy (a magnitude that measures the part of energy which can not be used as work) makes the universe prone to energy dissipation and greater disorder.

However, these statements do not explain the appearance of life and its tendency to evolutive diversification and complexity : the successive appearance of cells, tissues, organs, organ systems, etc.

Maxwell tried to solve this incognita through the following hypothesis: if a system fought the dissipation of its own gradient or entropy, it could be explained then how it achieves the maintenance of its complexity. The scientists called this activity "negentropy" or negative entropy. Ilya Prigogine, one of the founders of the Chaos Theory, proposed that the information that fights the entropy is represented by the auto organization of the matter and the acquisition of a complex internal order, as it happens in the chaotic systems. In this way, the evolution of life in harmony with the thermodynamics principles can be explained..

FRACTAL GEOMETRY

Inside the Chaos Theory , we find the geometry of things, from which they intend to explain the strange forms of Nature. In order to do so, the mathematician Benoit Mandelbrot has introduced the Fractal concept, which derives from the Latin "fractus" that means irregular or fragmented.

We could define the Fractal as a geometric object which basic structure is repeated in different scales. One of its properties is the auto-similarity : if we take a part of it, it contains a shape that replicated a determined number of times leads again to the original shape. Such phenomenon is known as "recursive symmetry".

In this sense, the fractal objects that can not be represented by the Classic or Euclidian Geometry, (circles, squares, etc.) can be represented by iteration or repetition of a basic structure (fractal).

Mandelbrot achieves to explain the shape of many elements in Nature as the case of the marine shores, the mountains , clouds, etc.

The fractal geometry is expressed through algorithms that require a computer to be converted into shapes and structures.

In a fractal structure, it systematically adopt a determined morphology which is the result of a substructure iteration

In the human body, fractal structures have been described in the coronary arteries, cardionector system, cardiac valves, vascular and bronchial tree.

FRACTAL GEOMETRY AND GLOMERULAR STRUCTURE.

Following, we will expose a hypothesis elaborated from the study of nephron photographies and of the glomerulus in particular, in healthy and sick histological samples.

In the present study we propose that the nephron would follow a fractal shape whose primary structure would be the sinusoidal mathematical function (sine-cosine).

The repetition (iteration) of the sinusoidal mathematical function, with different variations for each nephronal region (Bowman capsule, convoluted tubules, etc.) permits the construction of a complete nephron. (Figure 1).

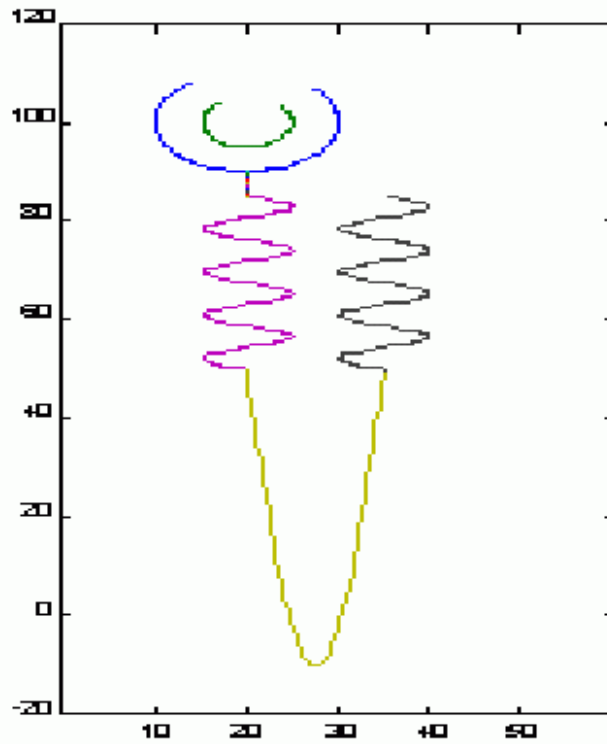


Figure 1

NEPHRON**a) Bowman:**

X_c, Y_c = circular sector's center;
 R_m = minor radius; RM = major radius;
 $-235^\circ < \alpha < 45^\circ$; circumference span angle

External face:

$$y = RM \cdot \sin(\alpha) + Y_c;$$

$$x = RM \cdot \cos(\alpha) + X_c;$$

Internal face:

$$y = R_m \cdot \sin(\alpha) + Y_c;$$

$$x = R_m \cdot \cos(\alpha) + X_c;$$

b) Proximal convoluted tubules:

ATCP = oscillation's amplitude;

TCP = tubule length;

ITCP = inicial location (higher position) of TCP

NTCP = number of oscillations;

$$(ITCP - TCP) < y < ITCP;$$

$$x = X_c + ATCP \cdot \sin(NTCP \cdot 2 \cdot \pi \cdot (ITCP - y) / TCP)$$

c) Loop of Henle:

AAH = Henle's loop;

WH = wide's loop;

 $X_c < x < X_c + WH$;

$$y = -AAH \cdot \sin((x - X_c) \cdot \pi / WH) + (ITCP - TCP);$$

d) Distal convoluted tubules:

ATCD = oscillation's amplitude;

TCD = tubule length;

ITCD = inicial location (higher position) of TCD

NTCD = number of oscillations;

$$(ITCD - TCD) < y < ITCD;$$

$$x = X_c + WH + ATCP \cdot \sin(NTCP \cdot 2 \cdot \pi \cdot (ITCP - y) / TCP)$$

We also noticed that some glomerular histological patterns, that are developed in the context of diverse illnesses, could be variations of the same mathematical function.

That is the case of the morphological patterns of the membranous nephropathy: spike formation (Figure 2), mesangiocapillary glomerulonephritis: double contour (Figure 3) and crescentic glomerulonephritis: crescents (Figure 4).

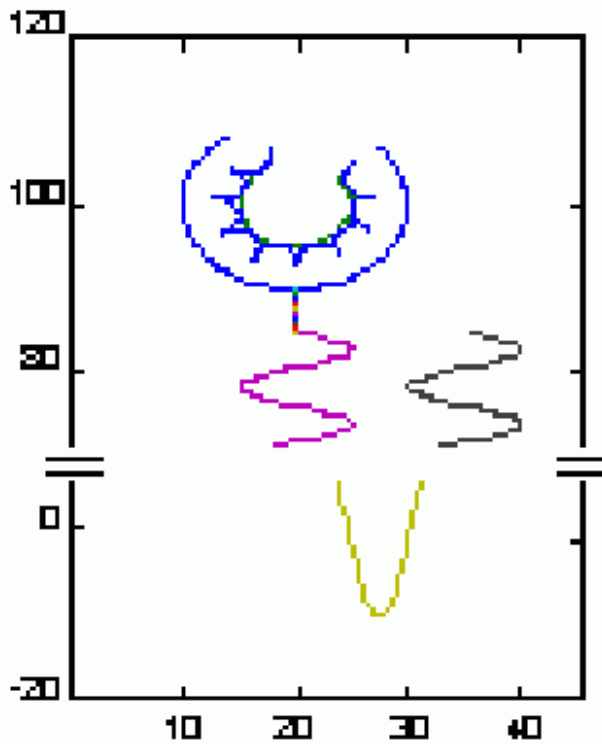


Figure 2

SPIKES

Other mathematical functions are added to the "normal" nephron mathematical model. These "spikes" are developed again from circular sectors

Ra = circular sector's radius;
Xca, Yca = spikes generating circles's center;
 β_i = angle defined by segment (Xc, Yc) to (Xca, Yca)

$$\beta_0 = -235^\circ; \quad \beta_{(i+1)} = \beta_i + 2 \cdot \pi \cdot Ra / [180 \cdot (Rm + Ra)]; \quad \beta_{\text{final}} = 45^\circ;$$

$$Xca = (Rm + Ra) \cdot \cos(\beta) + Xc; \quad Yca = (Rm + Ra) \cdot \sin(\beta) + Yc;$$

γ = parameter defining the circular sector for spike generation

$$\beta + 90 > \gamma > 270 + \beta;$$

$$y = Ra \cdot \sin(\gamma) + Yca;$$

$$x = Ra \cdot \cos(\gamma) + Xca;$$

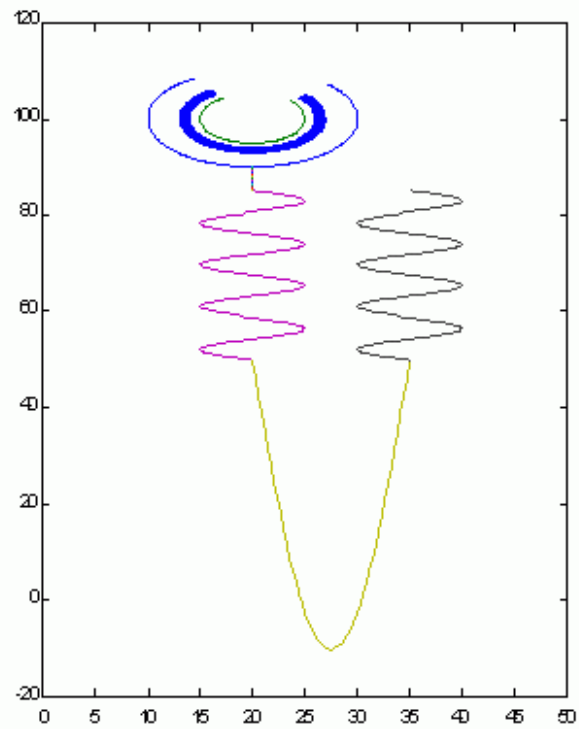


Figure 3

DOUBLE CONTOUR

Other mathematical functions are added to the "normal" nephron mathematical model. These double-membranes are developed again from circular sectors

This circular sector uses the same angular parameter that of Bowman's capsule.

$-235^\circ < \alpha < 45^\circ$; circumference sector involved

R_s : increment from R_m for the circular sector definition, simulating membrane

proliferation:

$$1 < R_s < 2$$

Points defining thicker circular sectors:

$$y = (R_m + R_s) * \sin(\alpha) + Y_c;$$

$$x = (R_m + R_s) * \cos(\alpha) + X_c;$$

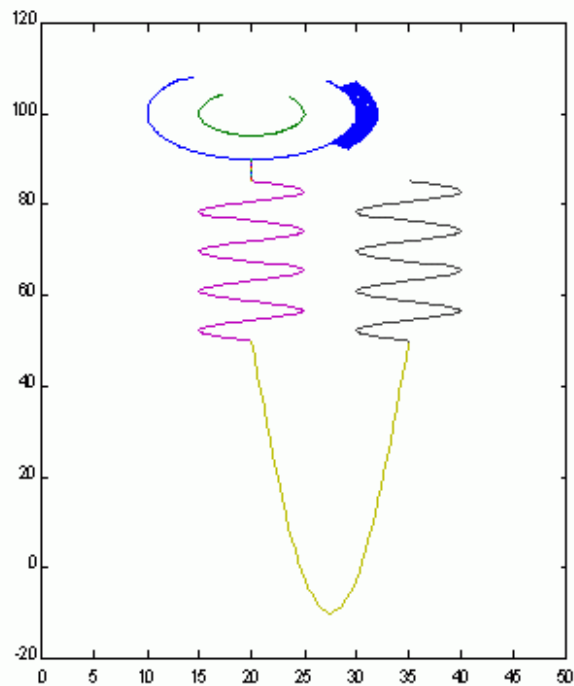


Figure 4

CRESCENTIC

Other mathematical functions are added to the "normal" nephron mathematical model. The crescentic pathology is developed again from circular sectors

We define an angle, γ which spans over crescentic figure:

Initial point $< \gamma <$ End point

R_s : increment from R_m for the circular sector definition, simulating proliferation:

$$0.1 < R_s < 2$$

Circular sectors defining crescentic figure:

$$y = (R_m + R_s) * \sin(\gamma) + Y_c;$$

$$x = (R_m + R_s) * \cos(\gamma) + X_c;$$

We know that the glomerulus in illnesses states only deforms to a limited scope of morphological options and that this histological patterns are not privative of an illness but that different renal entities meet identical glomerulus patterns. May be, the glomerulus, before the different noxa that attack it, can respond with a limited number of deformities that would not be random but determined by different attractors.

We conclude that from the fractal geometry, the sinusoidal function could explain not only the normal nephrological structure but also that of the glomerular histopathological patterns.

REFERENCES

1. Prigogine I. Las leyes del caos. Barcelona. Crítica. 1997
2. Hayles K. La evolución del caos. Barcelona. Gedisa. 1993
3. Lipsitz L, Goldberger A. Loss of complexity and aging. JAMA 1992; 267: 1806-1809
4. Goldberger A. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. The Lancet 1996; 347: 1312-1314
5. Editorials. Fractals and medicine. The Lancet 1991; 338: 1425-1426
6. Lewin R. Complejidad. Barcelona. Metatemias: 1995
7. Landsberg PT, Ludwig G, TOM R, Schatzman E, Margalef R, Prigogine I. Proceso al azar. Barcelona. Metatemias.1992
8. Elbert T, Ray W, Kowalik Z, Skinner J, Graf KE, Birbauer N. Chaos and physiology: Deterministic chaos in excitable cell assemblies. Physiological Reviews. 1994; 74: 1-41

9. Chaos Williams GP. Chaos Theory Tamed. Joseph Henry Press, Washington, 1997.
10. Sussman GJ, Wisdom J, Mayer ME. Structure and Interpretation of Classical Mechanics. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts. 2000.
11. Gollub JP. Order and disorder in fluid motion. Proc. Natl Acad Sci, Vol 92, pp 6705-6711, July 1995.
12. Mallat S. A Wavelet Tour of signal processing. Academic Press, 1998.
13. Falconer K. Fractal Geometry: mathematical foundations and applications. John Wiley and sons, 1990.
14. Murray JD. Use and abuse of fractals, in Mathematical biology. Springer, 2002
15. Semmlow JL. Biosignal and Biomedical Image Processing, MATLAB Based Applications. Marcel Dekker, New York – Basel. 2004.
16. Rosenblatt J, Stoughton B. Mathematical Analysis for Modeling. CRC Press.1999.
17. Yip K, Holstein-Rathlou N. Chaos and non-linear phenomena in renal vascular control. Cardiovascular Research 1996; 31: 359-370
18. Yip KP, Holstein-Rathlou NH, Marsh DJ. Chaos in blood flow control in genetic and renovascular hypertensive rats. Am. J. Physiol.261 (Renal Fluid Electrolyte Physiol.30): F400-F408, 1991.

Comment of the reviewer Prof. Jose Luis Hernandez Caceres, PhD. Center for Cybernetics Applications to Medicine (CECAM), La Habana. Cuba

Fractal geometry is based on the idea of a repetitive pattern acting at different spatial scales. In this context, the idea of a repetitive sinusoidal pattern is not trivial. However, the morphology of both the normal and diseased nephron seems to be adequately correlated with this type of fractals. Moreover, the authors have found that some pathological states are rather associated with a reduction in the diversity of possible sinusoidal configurations.

The fact that this ideas are supported by observation, plus the possibility to quantitatively assess the pathological conditions, make this work worth of attention. A further step could be to find the sets of parameter/states associated with individual pathologies.

Comment of the reviewer Prof. Fernando Tricas PhD. Facultad de Informática. University of Zaragoza. Zaragoza. España

'Strange attractors appear when representing the phase space of dynamical systems's evolution.

They are charecterized for its fractal dimension and they represent a probability cloud which will be more dense in the zone more frequently visited.

These kind of systems appear frequently in natural systems and, in this sense, it is interesting to try to evaluate if some cellular structures can follow this kind of dynamics.

Received: August 23, 2006. Received reviewed: December 15, 2006

Published: January 26, 2007



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen
Volume index](#)

[Comité Editorial
Editorial Board](#)

[Comité Científico
Scientific Committee](#)

[Normas para los
autores Instruction to
Authors](#)

[Derechos de autor
Copyright](#)

[Contacto/Contact: !\[\]\(c50c8b7b2cc2cf9ff925edec0ee94c0d_img.jpg\)](#)

HIPOTESIS MEDICA

PATRONES HISTOLOGICOS GLOMERULARES COMO ATRACTORES CAOTICOS

Musso C¹, Bezic J¹, Christiansen S³, Algranati L¹

¹Servicios de Nefrología y ³Anatomía Patológica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

National University of Entre Rios, Engineering School². Argentina

carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;1:28-34

[English version](#)

[Comentario del Profesor Jose Luis Hernandez Caceres, PhD.](#) Center for Cybernetics Applications to Medicine (CECAM), La Habana. Cuba

[Comentario del Profesor Fernando Tricas PhD.](#) Facultad de Informática. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España

TEORÍA DEL CAOS

RESEÑA HISTÓRICA Y CONCEPTOS PRINCIPALES

Clásicamente la física Newtoniana ha estudiado los sistemas lineales. Estos sistemas se caracterizan por guardar una proporcionalidad lineal entre sus causas y sus efectos, en ellos a una determinada magnitud de estímulo le corresponde la misma magnitud de respuesta, de modo que a causas pequeñas corresponden respuestas pequeñas y viceversa.

Los sistemas lineales poseen un orden evidente y su comportamiento en general puede ser entendido mediante su observación directa, resultando relativamente sencillo el reconocimiento de las variables que lo predeterminan.

Sin embargo, en la naturaleza no abundan este tipo de sistemas, sino los sistemas caóticos o no lineales. Los primeros estudios al respecto fueron hechos por el físico francés Henri Poincaré, a fines del siglo XIX, quién fue pionero en comprender que el caos no es sinónimo de desorden, sino de complejidad que aparenta desorden.

Los sistemas caóticos se caracterizan por las siguientes peculiaridades:

- En ellos no existe la proporcionalidad causa-efecto, ya que pequeños estímulos pueden conducir a grandes respuestas.
- No es sencillo mediante su simple observación directa arribar a las variables que predeterminan el comportamiento del sistema. Este está determinado por los atractores que los influyen.

Un atractor es el punto o conjunto de puntos hacia el cual evoluciona un sistema si se le da tiempo suficiente como para hacerlo. Existen atractores tanto hacia estados de normalidad como de alteración de la misma (estados patológicos).

- Los sistemas complejos se caracterizan por tener muchos componentes y por que su comportamiento no se puede predecir basándose meramente en el conocimiento de sus componentes individuales. Crean circuitos donde las salidas terminan generando nuevas entradas, constituyendo sistemas cíclicos.
- Tienen la capacidad de auto-organización y la misma surge de la re-alimentación del sistema sin ayuda externa.

CAOS Y ENTROPIA

Las leyes de la Termodinámica establecidas por Rudolf Clausius y Lord Kelvin, determinan que la entropía (magnitud física que mide la parte de la energía que no puede utilizarse para producir trabajo) hace que el universo tienda a la disipación de la energía y al mayor desorden.

Sin embargo estas aseveraciones no explican el surgimiento de la vida y su tendencia a la diversificación y complejización evolutivas: la aparición sucesiva de células, tejidos, órganos, sistemas de órganos, etc.

Maxwell trató de resolver esta incógnita mediante la siguiente hipótesis : si un sistema combatiese la disipación de su propio gradiente o entropía, podría explicarse entonces como logra el mantenimiento de su complejidad. Los científicos llamaron "neguentropía" o entropía negativa a esta actividad. Ilya Prigogine, uno de los fundadores de la Teoría del Caos, propuso que justamente la información que combate la entropía está representada por la auto-organización de la materia y la adquisición de un complejo orden interno, como sucede en los sistemas caóticos. De esta forma se puede explicar la evolución de la vida en armonía con los principios de la termodinámica.

LA GEOMETRÍA FRACTAL

Dentro de las ramas de la Teoría del Caos, hallamos la de la geometría de las cosas, desde la cual se intenta explicar las "caprichosas" formas de la naturaleza.

Para dicho fin el matemático Benoit Mandelbrot ha introducido el concepto de fractal, término que deriva del latín "fractus", que significa irregular o fragmentado.

Al fractal podríamos definirlo como un objeto geométrico cuya estructura básica se repite en diferentes escalas. Una de sus propiedades es la auto-similitud esto es, su forma parece similar en todas las escalas de amplificación. Este fenómeno es conocido como "simetría recursiva".

De esta forma los objetos fractales, que no pueden representarse por los cuerpos de la geometría clásica o Euclídea, (círculos, cuadrados, etc.), sí pueden hacerlo por la iteración o repetición de una estructura básica (fractal).

Mandelbrot con su nueva geometría logra explicar la forma de muchos elementos de la naturaleza como es el caso de las costas marinas, las montañas, nubes, etc.

La geometría fractal se expresa por medio de algoritmos que requieren de una computadora para convertirse en formas y estructuras.

En una estructura fractal ésta adopta sistemáticamente una determinada morfología resultado de la iteración de una subestructura base.

En el cuerpo humano se han descrito estructuras fractales en las arterias coronarias, el sistema cardionector, las cuerdas tendinosas de las válvulas cardíacas, las vías vasculares y bronquiales del pulmón, los vasos retinianos.

GEOMETRÍA FRACTAL Y ESTRUCTURA GLOMERULAR

A continuación vamos a exponer una hipótesis elaborada a partir del estudio de fotografías del nefrón y del glomérulo en particular, tanto en estado de normalidad como de enfermedad.

En el presente trabajo proponemos que el nefrón obedecería a una forma fractal cuya estructura primordial sería la función matemática sinusoidal (seno-coseno).

La repetición (iteración) de la función matemática sinusoidal, con distintas variaciones para cada región nefronal (cápsula de Bowman, túbulos contorneados, etc), permite la construcción de un nefrón completo. (Figura 1)

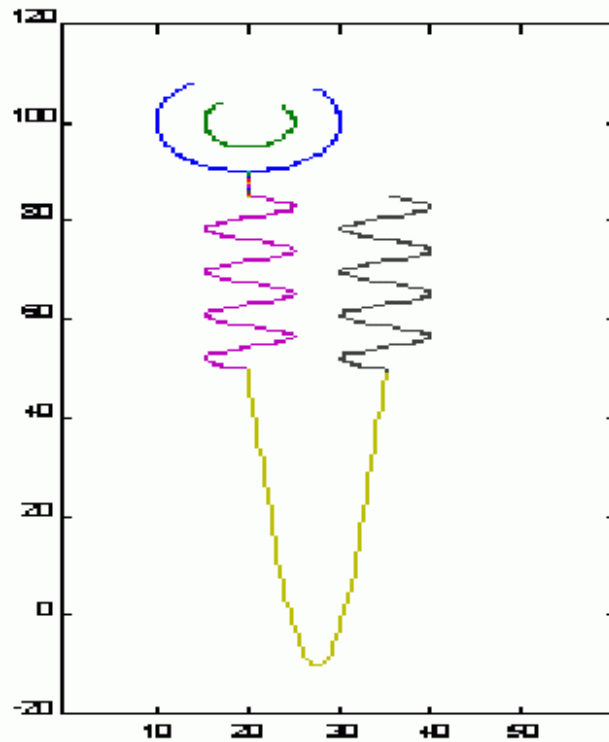


Figura 1

a) Cápsula de Bowman:

X_c, Y_c = centro de los sectores circulares,
 R_m = radio menor ; RM = radio mayor,
 $-235^\circ < \alpha < 45^\circ$; porción de circunferencia abarcada
 Cara externa: $y = RM \sin(\alpha) + Y_c$;
 $x = RM \cos(\alpha) + X_c$;

Cara interna:
 $y = R_m \sin(\alpha) + Y_c$;
 $x = R_m \cos(\alpha) + X_c$;

b) Túbulo contorneado proximal:

$ATCP$ = amplitud de la oscilación,
 TCP = longitud del túbulo,
 $ITCP$ = posición inicial (superior) del TCP
 $NTCP$ = número de oscilaciones;

$$(ITCP - TCP) < y < ITCP;$$

$$x = X_c + ATCP \sin(NTCP * 2 * \pi * (ITCP - y) / TCP)$$

c) Asa de Henle:

AAH = Asa de Henle;
 WH = ancho de asa,
 $X_c < x < X_c + WH$;
 $y = -AAH \sin((x - X_c) * \pi / WH) + (ITCP - TCP)$;

d) Túbulo contorneado distal:

$ATCD$ = amplitud de la oscilación,
 TCD = longitud del túbulo,
 $ITCD$ = posición inicial (superior) del TCD
 $NTCD$ = número de oscilaciones;

$$(ITCD - TCD) < y < ITCD,$$

$$x = X_c + WH + ATCD \sin(NTCD * 2 * \pi * (ITCD - y) / TCD)$$

Además notamos que algunos patrones histológicos glomerulares, que se desarrollan en el contexto de diversas enfermedades, podrían también ser variaciones de la misma función matemática.

Tal es el caso de los patrones morfológicos de las glomerulopatías membranosa : espículas (Figura 2), membranoproliferativa: dobles contornos (Figura 3) y extracapilar: semilunas (Figura 4).

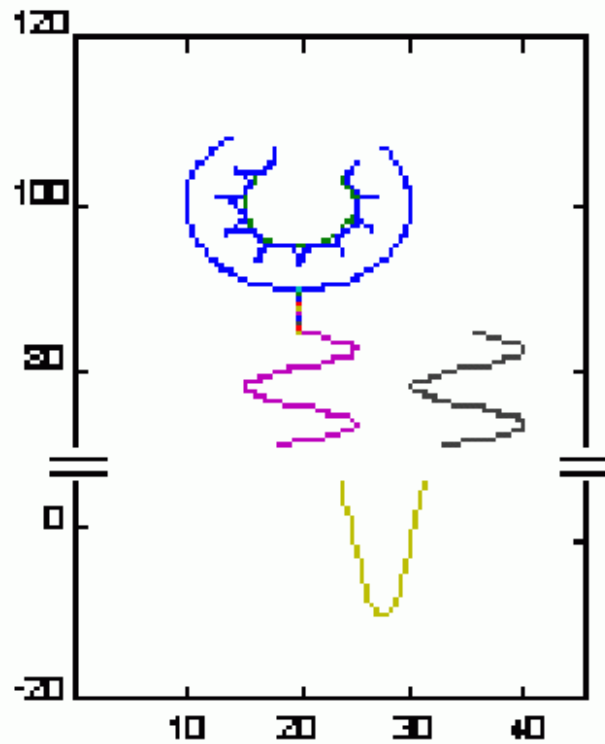


Figura 2

ESPÍCULAS

Sobre las fórmulas del nefrón, se agregan funciones para obtener las espículas, desarrolladas también a partir de sectores circulares:

R_a = radio de los sectores circulares;

X_{ca}, Y_{ca} = centro de los círculos generadores de espículas;

$$\beta_0 = -235^\circ; \quad \beta_{i+1} = \beta_i + 2 \cdot \pi \cdot R_a / [180 \cdot (R_m + R_a)]; \quad \beta_{final} = 45^\circ;$$

$$X_{ca} = (R_m + R_a) \cdot \cos(\beta) + X_c; \quad Y_{ca} = (R_m + R_a) \cdot \sin(\beta) + Y_c;$$

γ = parámetro para los puntos del sector circular que define la espícula

$$\beta + 90 > \gamma > 270 + \beta;$$

$$y = R_a \cdot \sin(\gamma) + Y_{ca};$$

$$x = R_a \cdot \cos(\gamma) + X_{ca};$$

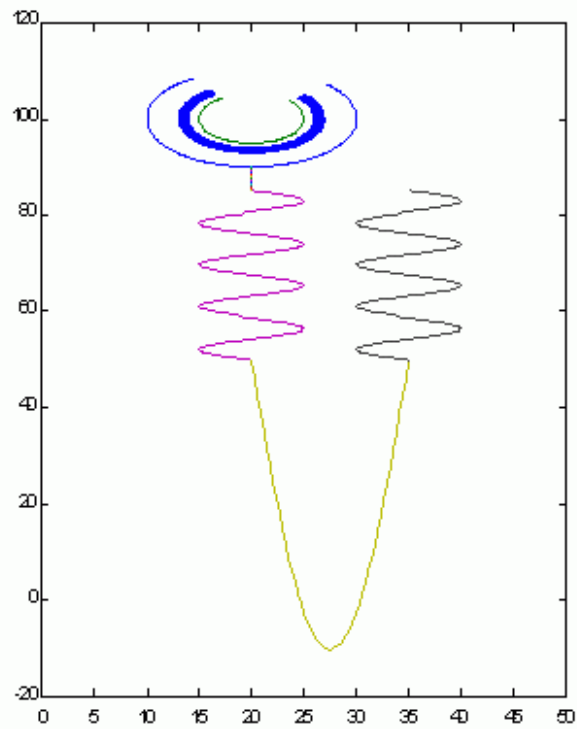


Figura 3

DOBLE MEMBRANA

Sobre las fórmulas del nefrón, se agregan funciones para obtener la doble membrana, desarrollada también a partir de sectores circulares:

El sector circular tiene el mismo parámetro angular que las membranas de la cápsula de Bowman

$-235^\circ < \alpha < 45^\circ$; porción de circunferencia abarcada

R_s : incremento a partir del R_m para definir los sectores circulares que simulan la proliferación de la membrana:

$1 < R_s < 2$

Puntos que definen los sectores circulares del engrosamiento:

$$y = (R_m + R_s) * \sin(\alpha) + Y_c;$$

$$x = (R_m + R_s) * \cos(\alpha) + X_c;$$

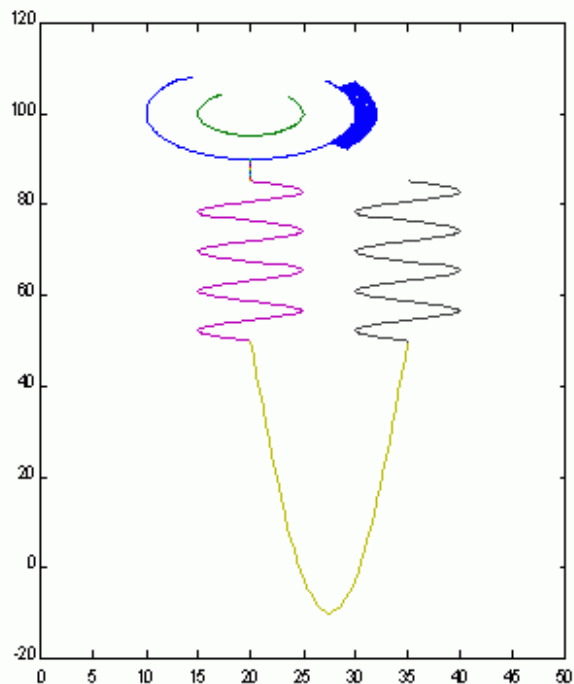


Figura 4

SEMILUNA

Sobre las fórmulas del nefrón, se agregan funciones para obtener la semiluna, desarrolladas también a partir de sectores circulares:
Se define un ángulo, que es el que barre la semiluna:

R_s : incremento a partir del R_m para definir los sectores circulares que simulan la proliferación de la membrana:

$$x = (R_m + R_s) * \cos(\gamma) + X_c;$$

Sabemos que el glomérulo en estados de enfermedad sólo se deforma hacia un espectro limitado de opciones morfológicas, y que estos patrones histológicos no son privativos de una enfermedad, sino que distintas entidades renales confluyen en idénticos patrones glomerulares. Tal vez el glomérulo, ante las distintas noxas que lo agreden, pueda responder sólo con un limitado número de deformaciones, las cuales no serían azarosas sino determinadas por distintos atractores.

Concluimos que, desde la geometría fractal, la función sinusoidal podría explicar no solo la estructura nefronal normal, si no también la de algunos patrones histopatológicos glomerulares

Referencias

1. Prigogine I. Las leyes del caos. Barcelona. Crítica. 1997
2. Hayles K. La evolución del caos. Barcelona. Gedisa. 1993
3. Lipsitz L, Goldberger A. Loss of complexity and aging. JAMA 1992; 267: 1806-1809
4. Goldberger A. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. The Lancet 1996; 347: 1312-1314
5. Editorials. Fractals and medicine. The Lancet 1991; 338: 1425-1426
6. Lewin R. Complejidad. Barcelona. Metatemas: 1995
7. Landsberg PT, Ludwig G, TOM R, Schatzman E, Margalef R, Prigogine I. Proceso al azar. Barcelona. Metatemas.1992
8. Elbert T, Ray W, Kowalik Z, Skinner J, Graf KE, Birbauer N. Chaos and physiology: Deterministic chaos in excitable cell assemblies. Physiological Reviews. 1994; 74: 1-41
9. Chaos Williams GP. Chaos Theory Tamed. Joseph Henry Press, Washington, 1997.
10. Sussman GJ, Wisdom J, Mayer ME. Structure and Interpretation of Classical Mechanics. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts. 2000.

11. Gollub JP. Order and disorder in fluid motion. Proc. Natl Acad Sci, Vol 92, pp 6705-6711, July 1995.
12. Mallat S. A Wavelet Tour of signal processing. Academic Press, 1998.
13. Falconer K. Fractal Geometry: mathematical foundations and applications. John Wiley and sons, 1990.
14. Murray JD. Use and abuse of fractals, in Mathematical biology. Springer, 2002
15. Semmlow JL. Biosignal and Biomedical Image Processing, MATLAB Based Applications. Marcel Dekker, New York – Basel. 2004.
16. Rosenblatt J, Stoughton B. Mathematical Analysis for Modeling. CRC Press.1999.
17. Yip K, Holstein-Rathlou N. Chaos and non-linear phenomena in renal vascular control. Cardiovascular Research 1996; 31: 359-370
18. Yip KP, Holstein-Rathlou NH, Marsh DJ. Chaos in blood flow control in genetic and renovascular hypertensive rats. Am. J. Physiol.261 (Renal Fluid Electrolyte Physiol.30): F400-F408, 1991.

Comentario del Profesor Jose Luis Hernandez Caceres, PhD. Center for Cybernetics Applications to Medicine (CECAM), La Habana. Cuba

La geometría fractal se sustenta sobre la idea de un patrón repetitivo que se manifiesta a diferentes escalas espaciales. En este sentido, la idea de un patrón sinusoidal repetitivo no es nada trivial. Al mismo tiempo, la morfología de la nefrona tanto normal como enferma parece correlacionarse adecuadamente con este tipo de fractales. Más aún, los autores han encontrado que algunos estados patológicos están asociados más bien con la reducción en la diversidad de las posibles configuraciones sinusoidales. El hecho de que estas ideas estén sustentadas en observaciones, además de la posibilidad de evaluar cuantitativamente las condiciones patológicas, hacen que este trabajo sea digno de atención. Un paso ulterior pudiera ser buscar los conjuntos de parámetros/estados relacionados con enfermedades individuales.

Comentario del Profesor Fernando Tricas PhD. Facultad de Informática. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España

Los atractores extraños aparecen al representar la evolución de un sistema dinámico en el espacio de fases. Se caracterizan por poseer una dimensión fractal y vienen a representar una nube de probabilidad que será mas densa en las zonas por las que el sistema puede encontrarse con mas frecuencia. Con frecuencia este tipo de comportamientos aparecen en sistemas naturales y es en ese sentido en el que cabe preguntarse si determinadas estructuras celulares corresponden a este tipo de dinámicas'

Recibido 23 de agosto de 2006. Recibido revisado 15 de diciembre de 2006
Publicado 25 de enero de 2007



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen
Volume index](#)

[Comité Editorial
Editorial Board](#)

[Comité Científico
Scientific Committee](#)

[Normas para los
autores Instruction to
Authors](#)

[Derechos de autor
Copyright](#)

[Contacto/Contact: !\[\]\(870f5d5e9c0d57485634be3ecf52f3ca_img.jpg\)](#)

FRACTURA-LUXACIÓN DE ASTRÁGALO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Alfredo Martín Acosta Inguanzo, Lázaro González Robaina, Manuel González Reina,
Héctor Blanco Placencia

Ortopedia y Traumatología. HMC "Dr. Carlos J. Finlay".

Ciudad de la Habana. Cuba.

alfredoacos@infomed.sld.cu

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;1:35-41

[Comentario del Profesor Martín de Frutos Herranz](#). Profesor de la Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad de Burgos. España

[Comentario del Dr. Ramón Díaz-Alersi](#). Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

RESUMEN

Las fracturas del astrágalo se encierran entre las lesiones más graves del tobillo por la dificultad de su tratamiento y las importantes secuelas que pueden originar. Son lesiones poco frecuentes, ya que el astrágalo se encuentra muy bien protegido por la mortaja ósea y ligamentosa que lo mantiene en su posición anatómica. Son secundarias a traumatismos de alta energía, generalmente accidentes de tráfico y precipitaciones desde una altura.

Las fracturas del cuello desplazadas son lesiones complejas que precisan una reducción y estabilización perfectas para lograr un resultado satisfactorio. Se presenta un caso con fractura del cuello del astrágalo Tipo III de Hawkins, tratada mediante reducción abierta y osteosíntesis con alambres de Kirschner. Los resultados fueron satisfactorios.

Palabras clave: astrágalo/cuello, astrágalo/ necrosis avascular, oxigenación hiperbárica.

ABSTRACT:

The fractures of the talus are contained among the most serious lesions in the ankle by the difficulty of their treatment and the important sequels that can originate. They are not very frequent lesions, since the talus is very well protected by the bony shroud and ligaments that it maintains it in its anatomical position. They are secondary to traumatismos of high energy, generally traffic accidents and precipitations from a height. The fractures of the displaced neck are complex lesions that require a reduction and perfect stabilization to achieve a satisfactory result. A case is presented with fracture of the neck of the talus Type III of Hawkins, tried by means of open reduction and fixation with wires of Kirschner. The results were satisfactory.

Key words: Talus. Talus neck. Avascular necrosis. Hyperbaric oxygenation.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 23 años, que reside en un área rural; que saltó de una gran altura, y que al caer no pudo incorporarse refiriendo gran dolor e impotencia funcional, fue atendido en su área de salud donde sólo le realizaron una radiografía en vista anteroposterior del tobillo y le diagnostican una fractura desplazada del maleolo tibial, siendo inmovilizado con una férula posterior. Le plantean que requería tratamiento quirúrgico y por tanto ser remitido a otro centro hospitalario.

Al llegar a nuestro centro, luego de 6 horas de evolución, se retira inmovilización, constatándose gran aumento de volumen, deformidad, equimosis e impotencia funcional; repitiéndose las radiografías inmediatamente.



Figura 1. Radiografía inicial.
En vista anteroposterior, no se define adecuadamente la articulación tibioastragalina, constatándose radioopacidad que se superpone sobre el extremo distal de la tibia y que se corresponde con el cuerpo del astrágalo.



Figura 2. En la vista lateral se observa fractura del cuello del astrágalo y luxación del cuerpo, el cual se ubica posteriormente a la articulación tibioastragalina.

El paciente es llevado al salón de operaciones con el diagnóstico de fractura del cuello de astrágalo tipo III de Hawkins intentando realizar la reducción cerrada, la cual fue infructífera, decidiéndose la reducción abierta mediante abordaje anteromedial y posterolateral lográndose la reducción anatómica, fijándose mediante alambres de Kirschner el cuerpo del astrágalo y mediante tornillo maleolar la fractura del maleolo tibial.



Figura 3: Radiografía postoperatoria.

A las 8 semanas se realizan radiografías de control donde se observa que se mantiene la reducción pero no se constata el signo de Hawkins; además se observa aumento de la densidad ósea del cuerpo del astrágalo a excepción de su parte posterior.



Figura 4. Radiografía a las 8 semanas.

Se decide retirar los alambres de kischner y se mantener inmovilización con bota de yeso y se comienza tratamiento con oxigenación hiperbárica.

A las 10 semanas se realiza gammagrafía ósea, la cual revela la existencia de una disminución de la captación ósea del cuerpo del astrágalo, por tanto el paciente estaba evolucionando hacia una necrosis avascular, se decide posponer el apoyo, comenzar ejercicios activos para el tobillo y continuar tratamiento con ciclos de oxigenación hiperbárica hasta que se realizó gammagrafía evolutiva y mostró aumento de la captación; y se indicó el apoyo con carga de peso progresiva.



Figura 5. Radiografía a las 12 semanas.

La evolución fue satisfactoria quedando como secuela una discreta dificultad para caminar sobre terrenos irregulares con una ligera limitación de la dorsiflexión del pie.

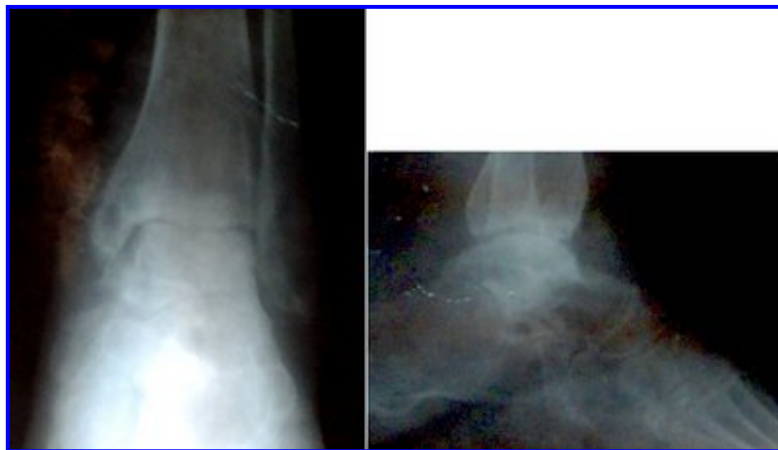


Figura 6. Radiografía a los 7 meses de evolución.





Figuras 7, 8 y 9: Fotografías de frente y perfil al año de evolución.

COMENTARIOS

Las fracturas del astrágalo son infrecuentes, su incidencia oscila entre el 0,1% y el 0,85% de las fracturas en general y alrededor del 3% de las fracturas del pie en particular¹. La mayoría son consideradas lesiones graves por la elevada incidencia de complicaciones asociadas y de secuelas que pueden originar².

En 1970 Hawkins publica la primera clasificación de las fracturas-luxaciones del cuello del astrágalo con una serie de 57 fracturas del cuello del astrágalo; estableciendo una clara relación en cuanto al tipo de fractura y la incidencia de necrosis avascular¹⁻⁵. Siendo modificada más tarde por Canale³, agregándosele el tipo IV.



Figura 10. Clasificación de Hawkins para las fracturas del cuello del astrágalo, modificada por Canale. A: tipo I, B: tipo II, C: tipo III, y D: tipo IV. Tomado de: Bray, T.J. Talar-Neck fractures: Open reduction internal fixation. Master Techniques in orthopaedics surgery: Fractures. CD-ROM. Lippincott Williams&Wilkins. 2000.

El astrágalo carece de inserciones musculares o tendinosas, siendo mantenido en su posición por la cápsula y ligamentos, nutriéndose de una red extraósea que proviene de tres arterias principales y sus ramas^{1, 4-6}. La cúpula del cuerpo del astrágalo se considera la parte más vulnerable al compromiso vascular al carecer de una arteria nutricia propia, ser un hueso más denso y por tanto menos penetrable para la red vascular intraósea y depender casi exclusivamente del aporte vascular de los pequeños vasos de las partes blandas que la rodean¹⁻⁶. Según el desplazamiento de la fractura aumenta el riesgo de necrosis avascular⁴.

En nuestro caso se presentó una fractura grado III de Hawkins, con fractura asociada del maleolo tibial, la cual aparece con una frecuencia desde un 15%³ hasta un 26%²; esto favorece el abordaje al no tener que realizar osteotomía del mismo. Se realizó doble abordaje anteromedial y posterolateral, lográndose la reducción anatómica y realizándose fijación con alambres de kirschner. Según plantean los diversos autores los resultados del tratamiento quirúrgico de las lesiones tipo III son desalentadores^{1,2,7,8,10}, ya que presentan como complicación la necrosis avascular del cuerpo del astrágalo, como en la serie de Hawkins²; donde el 91% de los pacientes presentó esta complicación durante su seguimiento. La otra complicación es la artrosis subastragalina y/o tibiaastragalina como indica Panjeda et al¹⁷, en cuya serie se presentó en el 88% de los pacientes.

El diagnóstico de osteonecrosis mediante radiografías simples, no siempre es fácil², siendo perceptibles los primeros signos a partir de las 6 a 8 semanas^{1-4,8}; como una zona hiperdensa en comparación con el hueso circundante, que generalmente se encuentra osteoporótico por la descarga y la inmovilización. El signo de Hawkins^{1-5,8,9} representa la imagen opuesta, una osteopenia parcheada apreciable en el hueso subcondral de la cúpula astragalina en la vista anteroposterior de tobillo y de la mortaja tibiaastragalina, que pone de manifiesto la preservación de la vascularización del cuerpo del astrágalo.

En nuestro caso, se constató discreto aumento de la densidad ósea del cuerpo del astrágalo a las 8 semanas, por lo que se realizó gammagrafía ósea donde se confirmó el diagnóstico de necrosis avascular. En esta situación optamos por retirar el material de osteosíntesis, suprimir el apoyo y comenzar el tratamiento con oxigenación hiperbárica a pesar de que carecíamos de experiencia en su aplicación en la osteonecrosis de astrágalo. Esta se aplicó mediante ciclos de 21 y 15 sesiones con un mes de descanso intermedio; al término se repitió la gammagrafía la cual mostró un aumento de la captación y se comenzó el apoyo con carga progresiva y seguimiento por un año, quedando como secuelas un limitación de la dorsiflexión mayor de 90 grados y discretas molestias al caminar sobre terrenos irregulares, considerando el resultado como satisfactorio, ya que el paciente no tiene incapacidad alguna para sus labores habituales.

CONCLUSIONES

Las fracturas del astrágalo son lesiones raras que representan el 0,14-1% del total de fracturas, y un 3-6% del total de fracturas del pie.

Las fracturas del cuello del astrágalo representan el 50% de este y se asocian a otras lesiones, incluyendo fracturas del maleolo tibial, en un 64%. De ellas, el 50% o más son grado III de Hawkins

Su diagnóstico se basa en la clínica y radiografías simples.

El tratamiento quirúrgico precisa de una reducción anatómica y una estabilización adecuada.

La complicación más frecuente es la artrosis subastragalina y la más grave la necrosis avascular, ambas presentadas en este caso resolviéndose la segunda con oxigenación hiperbárica.

La gammagrafía ósea es útil para el seguimiento y evolución de este tipo de lesión, optando por suprimir la carga de peso hasta los 6 meses en que esta nos mostró un aumento de la captación.

El abordaje quirúrgico debe planificarse adecuadamente y ser cuidadoso para evitar lesionar la precaria vascularización del astrágalo, habitualmente dañada por la fractura.

La oxigenación hiperbárica representó una terapia coadyuvante efectiva para tratar la necrosis avascular cuya incidencia en estos casos es de un 90 al 95%.

REFERENCIAS

1. F. Ladero, V. Concejero. Fracturas del astrágalo: Tema de actualización. Rev Ortop Traumatol 2004; 48:145-56.
2. Hawkins LG. Fractures of the neck and the talus. J Bone Joint Surg Am 1970; 53A:991-1002.
3. Canale ST, Kelly FB. Fractures of the neck of the talus: Long term evaluation of 71 cases. J Bone Joint Surg Am 1978; 60A:143-56.
4. Canale ST. Fractures and Dislocations of Foot. Campbell's Operative Orthopaedics, 9th edition. 1998
5. Bray T.J. Talar-Neck fractures: Open reduction internal fixation. Master Techniques in orthopaedics surgery: Fractures. CD-ROM. Lippincott Williams&Wilkins. 2000.
6. Mulfinger GL, Trueta J. The blood supply of the talus. J Bone Joint Surg Br 1970; 53B:160-7.
7. Panjeda G, Vecsei V, Reddy B, Heinz T. Treatment of the talar neck fractures: Clinical result of 50 patients. Foot Ankle 2000; 39:365-75.
8. Ladero F, Sánchez T. Estudio evolutivo de las fracturas del cuerpo y cuello del astrágalo. En: Patología Articular. Traumatología y Ortopedia del Siglo XXI. Madrid: Ed. Fundación MAPFRE Medicina, 2001; p. 322-31.
9. Rodríguez-Merchán EC, Galindo E, de la Corte H. Fracturas del astrágalo: revisión de conceptos actuales. Avances Traum. 1992; 22:13-9.
10. C. de José, Ríos A, et all. Tratamiento quirúrgico de las fracturas del astrágalo. Rev. Ortop Traumatol 2003;47:255-260

Comentario del Profesor Martín de Frutos Herranz. Profesor de la Escuela Universitaria de Enfermería de la Universidad de Burgos. España

Aunque las lesiones aisladas del astrágalo no son muy frecuentes, el caso presentado es ejemplo de la etiología mas habitual. Por el riesgo de alteración funcional importante, como secuela, obliga a ser muy estricto en la decisión del tratamiento a seguir.

El caso que se presenta, profusamente ilustrado, añade las ventajas derivadas del tratamiento mediante oxigenoterapia hiperbárica, el aporte suplementario de oxígeno disuelto en el plasma hacia unos tejidos con mala irrigación y el posible estímulo angiogénico añadido".

Comentario del Dr. Ramón Díaz-Alersi. Medicina Intensiva. Hospital Puerto Real. Cádiz. España

Las fracturas del astrágalo son poco frecuentes y hay pocos estudios sobre su tratamiento. El diagnóstico de necrosis avascular no siempre es fácil mediante radiografías simples y su tratamiento es controvertido. Esto es así porque los fragmentos generalmente terminan por soldarse, como si existiera suficiente vascularización residual para ello, aunque no para mantener la totalidad del hueso viable. Por eso, la opinión mayoritaria es que no se debe tratar específicamente ya que es poco frecuente que conduzca al colapso del hueso, lo que ocasiona artritis y deformidad difícilmente corregibles quirúrgicamente. Sin embargo es imposible predecir cuando este colapso puede ocurrir.

En este caso los autores tratan la necrosis, al parecer con buenos resultados, mediante oxigenoterapia hiperbárica, una técnica no descrita hasta ahora para la necrosis avascular del astrágalo, aunque sí para la de la cabeza del fémur.

Recibido 21 de febrero de 2007.
Publicado 16 de abril de 2007



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

ACUTE RENAL FAILURE WITH NORMAL PLASMA UREA LEVEL SECONDARY TO ACUTE PYELONEPHITIS IN A SINGLE KIDNEY PATIENT

Musso CG^{1, 2}, Vilas M^{1, 2}, Fernandez Otero L², Imperiali N¹, Algranati L¹

¹Nephrology Department. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Centro Medico Agustin Rocca². Argentina

carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;1:42-44

[Versión en español](#)

[Comment of the reviewer Jeyaraj Balasubramaniam, MD, DM.](#) Resident Director. Kidney Care Centre. Tirunelveli. Tamilnadu, India.

[Comment of the reviewer Jesús Garrido, MD.](#) Unidade de Nefrologia e Diálise. Hospital São Teotónio de Viseu. Viseu. Portugal

SUMMARY

Acute renal failure is a syndrome that usually runs with an increase in creatinine and urea plasma levels. However, there are clinical situations in which this syndrome may run with an increase in plasma creatinine keeping normal the urea one. In this report we present a case of acute renal failure with normal plasma urea level secondary to an acute pyelonephritis in a single kidney patient. The patient had an increased fractional excretion of urea which could explain the normal plasma urea levels found despite of his reduced glomerular filtration. This increased urea excretion state was interpreted as a consequence of the nephrogenic diabetes insipidus and alteration of the intra-renal urea recycling process that the acute pyelonephritis induced. In conclusion: Acute pyelonephritis in a single kidney patient can appear as a pattern of acute renal failure with normal plasma urea levels.

KEY WORDS: acute renal failure, normal uremia, acute pyelonephritis

RESUMEN

La insuficiencia renal aguda es un síndrome que característicamente cursa con niveles plasmáticos elevados de urea y creatinina. Sin embargo, hay situaciones clínicas en las cuales este síndrome puede cursar con un incremento de la creatinemia sin presentar elevación de la uremia. En este reporte presentamos un caso clínico de una insuficiencia renal aguda con uremia normal secundaria a una pielonefritis aguda en un paciente con riñón único. El paciente presentaba una elevada excreción fraccional de urea lo cual podía explicar su uremia normal pese a estar cursando una caída del filtrado glomerular. Dicha excreción de urea elevada fue interpretada como secundaria a una diabetes insípida nefrogénica y una alteración en el recirculado intra-renal de la urea ambos producto de la pielonefritis aguda. Concluimos que la pielonefritis aguda en un paciente mono-reno puede presentarse con un patrón de insuficiencia renal aguda con uremia normal.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia renal aguda, uremia normal, pielonefritis.

INTRODUCTION

Acute renal failure is a syndrome that usually runs with an increase in creatinine and urea plasma levels since in both substances the glomerular filtration plays an important role in their excretion¹.

However, there are clinical situations in which an acute renal failure may run with an increase in plasma creatinine keeping normal the urea level. Examples of the afore mentioned clinical situations are those patients who suffer from acute renal failure in the context of low protein intake, hepatic insufficiency, or/and diabetes insipidus²⁻⁴.

In the following report we present a case of acute renal failure with normal plasma urea level secondary to an acute pyelonephritis in a single

kidney patient.

CASE REPORT

Male patient, sixty-two years old who suffered from the following diseases: Diabetes mellitus (type II) treated with diet and 4 mg/day of glymepride. Right nephrectomy performed ten years before due to uropnephrosis. Urolithiasis (in the past). Hypercholesterolemia treated with simvastatin (10 mg/day) and ezetimibe (10 mg/day)

He was admitted in our hospital presenting two day of evolution of a left lumbar pain, dysuria, and fever. Blood and urine laboratories were performed. Abundant leucocytes and pyocytes were documented in the urinalysis, while reduced creatinine clearance (35 ml/minute), normal plasma urea (29 mg/dl) and increased plasma creatinine (2,1 mg/dl) and fractional excretion of urea (80%) were detected.

The patient presented water polyuria (urine volume: 3000 cc with urine osmolality: 176 mOsm/l), slightly increased plasma glucose (130 mg/dl) and normal plasma sodium (135 mmol/l) levels.

The patient was not under any nephrotoxic drug and he had no clinical or laboratory evidence of rhabdomyolysis. He did not suffer from any disease that could reduce his plasma urea level such as malnutrition, hepatic disease or Fanconi syndrome.

The case was interpreted as an acute renal failure secondary to acute pyelonephritis in a single kidney patient. After blood and urine cultures were obtained intravenous ceftriaxone (2 gr/day) was initiated. Urine culture was positive to *Escherichia coli* sensitive to the prescribed antibiotic.

After the infection was cured the fractional excretion of urea (48%), plasma creatinine (1.3mg/dl), creatinine clearance 110 ml/minute and plasma urea (39) levels reached their usual values (Table 1).

TABLE 1: Laboratory values before and after the acute pyelonephritis treatment

| Admission | After Treatment | Normal Range |
|-----------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Hto 45 % | | 40-53 % |
| Hb 15 g/dl | | 13-17 g/dl |
| WC 17,0000 /mm ³ | 8000 /mm ³ | 5,000 – 10,000 /mm ³ |
| PU: 29 mg/dl | 39 mg/dl | 20 – 50 mg/dl |
| PCr: 2.1 mg/dl | 1.3 mg/dl | 0.5 – 1.3 mg/dl |
| PNa: 135 mmol/l | | 135 – 145 mmol/l |
| PK: 4.6 mmol/l | | 3.5 – 5.5 mmol/l |
| PG: 140 mg/dl | | 70 – 110 mg/dl |
| GOT:16 UI/L | | 10 – 42 UI/L |
| GTP: 14 UI/L | | 10 – 40 UI/L |
| PCa: 9 mg/dl | | 8.5 – 10.5 mg/dl |
| UO: 176 mOsm/l | | 100 – 1400 mOsm/l |
| FEU: 80% | 48.00% | |

Hto: hematocrit, Hb: hemoglobin, WC: white cells, PU: plasma urea, PCr: plasma creatinine, PNa: plasma sodium, PK: plasma potassium, PG: plasma glucosa, GTO: glutamic oxalacetic transaminases, GTP: glutamic piruvic transaminases, PCa: plasma calcium, UO: urine osmolality, FEU: fractional excretion of urea

DISCUSSION

Urea is the major end product of protein catabolism in mammals. It is synthesized in the liver and excreted mainly by the kidney. Under basal conditions, this substance has a glomerular filtration of 100 % although its final excretion is around 50%. This lower excreted amount respect to the filtrated one is a consequence of its reabsorption in the proximal tubules and in the very late part of the collecting ducts, close to the papillary tip. Moreover, since urea is also secreted in the S3 segment of proximal tubules, this substance suffers an intra-renal recycling process which contributes to reduce its excretion⁵⁻⁶.

Acute renal failure syndrome usually runs with an increase in creatinine and urea plasma levels since in both substances glomerular filtration plays an important role in their excretion¹.

However, there are situations of acute renal failure with increased plasma creatinine levels but normal urea ones. This phenomenon can be justified mainly by two physio-pathologic mechanisms:

- low body urea production, as is the case of malnutrition, hepatic insufficiency, etc
- increased excretion of urea, as is the case of proximal tubular dysfunction (Fanconi syndrome), osmotic diuresis (glucosuria, etc), water diuresis (diabetes insipidus), urea tubular secretion (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion), etc⁶

Regarding acute pyelonephritis, this infection can induce nephrogenic diabetes insipidus since it generates an inflammation of the renal interstitium damaging the medullary tonicity⁷. Besides, acute pyelonephritis can alter the intra-renal urea recycling process⁹ and also induce an acute renal failure in a single kidney or chronic renal disease patient.

In our reported case it can delineate three syndromes:

- a non-oliguric acute renal failure secondary to a pyelonephritic process. This situation could be justified since this infection took place in an aged single kidney patient.
- a nephrogenic diabetes insipidus (water diuresis) secondary to the renal interstitium alteration induced by the acute pyelonephritis.
- an elevated urea excretion secondary to a reduced water reabsorption capability and intra-renal urea recycling process. Both disorders could be induced by the acute pyelonephritis. This increase in the fractional excretion of urea could explain the normal plasma urea levels found in our patient despite of his reduced glomerular filtration.

CONCLUSION:

Acute pyelonephritis in a single kidney patient can appear as a pattern of acute renal failure with normal plasma urea levels.

REFERENCES

- 1.- Tovar JL, Pascual J, Liaño F. Diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo. In Liaño F, Pascual J. Fracaso renal agudo. Barcelona. Masson. 2000: 103-125
- 2.- Faber M, Kupin W, Krishna, Narins R. The differential diagnosis of acute renal failure. In Lazarus JM, Brenner BM. Acute renal failure. New York. Churchill Livingstone. 1993: 133-192
- 3.- Bataller R, Arroyo V. Fracaso renal agudo asociado a enfermedades hepáticas. Síndrome hepatorenal. In Liaño F, Pascual J. Fracaso renal agudo. Barcelona. Masson. 2000: 103-125:313-326
- 4.- Musso CG, Giordani C, Stonski E, Peralta M, Bonetto A, Jauregui R, Algranati L. Acute renal failure with normal plasma urea levels: a marker proximal tubular disfunction with diabetes insipidus. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2004;2:65-68
- 5.- Bankir L, Trinh-Trang-Tan M. Urea and the kidney. In Brenner B, The Kidney. Philadelphia. W.B. Saunders. 2000: 637-679
- 6.- Robertson G, Berl T. Pathophysiology of water metabolism. In Brenner B, The Kidney. Philadelphia. W.B. Saunders. 2000: 1996: 873-928
- 7.- Andriole V. Urinary tract infections and pyelonephritis. In Wyngaarden J, Smith LL, Bennett JC. (Eds). Cecil Textbook of Medicine. W. B. Saunders. 1995: 593-598.
- 8.- Gilbert RM, Weber H, Turchin L, Fine LG, Bourgoignie JJ, Bricker NS. A study of the intrarenal recycling of urea in the rat with chronic experimental pyelonephritis. Clin Invest. 1976 58(6): 1348-1357.

Comment of the reviewer Jeyaraj Balasubramaniam. MD, DM. Resident Director. Kidney Care Centre. Tirunelveli. Tamilnadu, India.

It is true but sad that the 'blessed' kidneys are hardly thought about unless somebody has anuria or raised blood urea. The unreliability of urea as the marker for renal function is too well known. But our quest for an ideal marker is still not over, notwithstanding Cystatin C which is our recent 'find'.

This illustrative case presentation by Musso et al will go a long way to remind us, especially those caring the elderly, lest we forget and get misled by normal blood urea level. This phenomenon and the earlier report of 'intermediate syndrome' by Musso CG et al, (Electron J Biomed 2004;3:33-35) highlight the fact that the issues of the elderly need to be addressed separately.

Comment of the reviewer Jesús Garrido, MD. Unidade de Nefrologia e Diálise. Hospital São Teotónio de Viseu. Viseu. Portugal

Musso et al. present a clinical case in the same line (acute renal failure with normal plasma urea level) of other papers that they have already published in this journal and its physiopathology can be consulted in these previous articles.

This case is described in a simple style and it remarks a picture that it is each day more frequently found in patients suffering from acute renal failure, specially if they are old or malnourished.

Received: December 23, 2006. Received reviewed: April 12, 2007.
Published: April 28, 2007.



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen](#)
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)

[Normas para los](#)
[autores Instruction to](#)
[Authors](#)

[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA CON UREMIA NORMAL EN PACIENTE MONO-RENO SECUNDARIA A PIELONEFRITIS AGUDA

Musso CG^{1, 2}, Vilas M^{1, 2}, Fernandez Otero L², Imperiali N¹, Algranati L¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Centro Medico Agustin Rocca². Argentina

carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;1:45-47

[English version](#)

[Comentario del revisor Jeyaraj Balasubramaniam, MD, DM.](#) Resident Director. Kidney Care Centre. Tirunelveli. Tamilnadu, India.

[Comentario del revisor Jesús Garrido, MD.](#) Unidade de Nefrologia e Diálise. Hospital São Teotónio de Viseu. Viseu. Portugal

RESUMEN

La insuficiencia renal aguda es un síndrome que característicamente cursa con niveles plasmáticos elevados de urea y creatinina. Sin embargo, hay situaciones clínicas en las cuales este síndrome puede cursar con un incremento de la creatinemia sin presentar elevación de la uremia. En este reporte presentamos un caso clínico de una insuficiencia renal aguda con uremia normal secundaria a una pielonefritis aguda en un paciente con riñón único. El paciente presentaba una elevada excreción fraccional de urea lo cual podía explicar su uremia normal pese a estar cursando una caída del filtrado glomerular. Dicha excreción de urea elevada fue interpretada como secundaria a una diabetes insípida nefrogénica y una alteración en el recirculado intra-renal de la urea ambos producto de la pielonefritis aguda. Concluimos que la pielonefritis aguda en un paciente mono-reno puede presentarse con un patrón de insuficiencia renal aguda con uremia normal.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia renal aguda, uremia normal, pielonefritis.

SUMMARY

Acute renal failure is a syndrome that usually runs with an increase in creatinine and urea plasma levels. However, there are clinical situations in which this syndrome may run with an increase in plasma creatinine keeping normal the urea one. In this report we present a case of acute renal failure with normal plasma urea level secondary to an acute pyelonephritis in a single kidney patient. The patient had an increased fractional excretion of urea which could explain the normal plasma urea levels found despite of his reduced glomerular filtration. This increased urea excretion state was interpreted as a consequence of the nephrogenic diabetes insipidus and alteration of the intra-renal urea recycling process that the acute pyelonephritis induced. In conclusion: Acute pyelonephritis in a single kidney patient can appear as a pattern of acute renal failure with normal plasma urea levels.

KEY WORDS: acute renal failure, normal uremia, acute pyelonephritis

INTRODUCCION

La insuficiencia renal aguda es un síndrome que habitualmente cursa con aumento de los niveles plasmáticos de urea y creatinina, pues la filtración glomerular juega un rol central en la excreción de estas sustancias ¹.

Sin embargo, existen situaciones clínicas en las cuales la insuficiencia renal aguda puede cursar con niveles elevados de creatinemia pero sin mostrar incremento en los de urea. Dicho patrón de insuficiencia renal puede observarse en pacientes que poseen una dieta pobre en proteínas, una insuficiencia hepática y / o una diabetes insípida ²⁻⁴.

En el siguiente reporte presentamos el caso de un paciente mono-reno que desarrolló una insuficiencia renal aguda con uremia normal secundaria a un cuadro de pielonefritis aguda.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, 62 años de edad, portador de Diabetes mellitus (tipo II) en tratamiento con glimepirida 4 mg/día. Litiasis renal (en el pasado). Nefrectomía derecha practicada 10 años atrás debido a una uropionefrosis. Hypercolesterolemia tratada con sinvastatina 10 mg/day y ezetimibe 10 mg/día

El paciente fue internado en nuestro hospital a raíz de presentar un cuadro de dolor lumbar izquierdo, disuria y fiebre de dos días de evolución. Se le efectuaron análisis de sangre y orina, hallándose como únicos datos positivos: abundantes píocitos y leucocitos en el sedimento urinario, un aclaramiento de creatinina bajo (35 ml/minuto), una uremia normal (29 mg/dl) y una creatininemia (2,1 mg/dl), y excreción fraccional de urea elevadas (80 %).

El paciente que estaba normo-natrémico y ligeramente hiperglucémico: 130 mg/dl, cursaba una insuficiencia renal con poliuria acuosa: volumen urinario 3000 cc y osmolalidad urinaria 176 mOsm/l.

El paciente no estaba medicado con drogas nefrotóxicas ni tenía evidencia clínica ni bioquímica de rabdomiólisis. No estaba cursando enfermedades potencialmente reductoras de los niveles séricos de urea, tales como la malnutrición, la hepatopatía o el síndrome de Fanconi.

El caso fue interpretado como una insuficiencia renal aguda en un paciente con riñón único inducida por una pielonefritis aguda.

Una vez efectuados uro y hemocultivos, comenzó a ser tratado con ceftriaxona endovenosa (2 gramos/día). Luego el urocultivo desarrolló una *Escherichia Coli* sensible al esquema antibiótico iniciado.

Tras resolver el cuadro infeccioso los valores de uremia (39mg/dl), creatininemia (1.3 mg/dl), aclaramiento de creatinina (110 ml/minuto), así como la excreción fraccional de urea (48%) retornaron a sus rangos habituales (Tabla 1).

TABLA 1: Laboratorios antes y después de resuelta la pielonefritis aguda

| Al Ingreso | Post- tratamiento antibiótico | Rango Normal |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Hto: 45 % | | 40-53 % |
| Hb: 15 g/dl | | 13-17 g/dl |
| GB: 17,0000 /mm ³ | 8000 /mm ³ | 5,000 – 10,000 /mm ³ |
| UP: 29 mg/dl | 39 mg/dl | 20 – 50 mg/dl |
| CrP: 2.1 mg/dl | 1.3 mg/dl | 0.5 – 1.3 mg/dl |
| NaP: 135 mmol/l | | 135 – 145 mmol/l |
| KP: 4.6 mmol/l | | 3.5 – 5.5 mmol/l |
| GP: 140 mg/dl | | 70 – 110 mg/dl |
| GOT: 16 UI/L | | 10 – 42 UI/L |
| GPT: 14 UI/L | | 10 – 40 UI/L |
| CaP: 9 mg/dl | | 8.5 – 10.5 mg/dl |
| OU: 176 mOsm/l | | 100 – 1400 mOsm/l |
| EFU: 80% | 48.00% | |

Hto: hematocrito, Hb: hemoglobina, GB: glóbulos blancos, UP: uremia, CrP: creatininemia, NaP: natremia, KP: kalemia, GP: glucemia, GOT: glutámico oxalacético transaminasa, GPT: glutámico pirúvico transaminasa, CaP: calcemia, OU: osmolalidad urinaria, EFU: excreción fraccional de urea.

DISCUSIÓN

La urea es el principal producto final del catabolismo proteico en los mamíferos. Su síntesis se realiza en el hígado y su excreción es llevada a cabo principalmente por los riñones. Bajo condiciones basales, esta sustancia es filtrada un 100% a nivel glomerular, aunque su excreción urinaria final es del 50%. Esta diferencia entre la cantidad de urea filtrada y aquella excretada se debe a su reabsorción a nivel de los túbulos proximales y en los sectores más distales de los túmulos colectores, próximos al extremo de los sectores papilares.

Además, dado que la urea también se secreta en el segmento S3 de los túbulos proximales, termina sufriendo un proceso de recirculado intra-renal que contribuye a la reducción de su excreción ⁵⁻⁶.

La insuficiencia renal usualmente cursa con un incremento en los niveles séricos de urea y creatinina, pues en ambas sustancias la filtración glomerular juega un rol central en su excreción ¹.

Sin embargo, hay situaciones clínicas en las cuales una insuficiencia renal aguda puede cursar con elevados niveles de creatininemia pero con niveles normales de uremia. Este fenómeno puede ser explicado principalmente por dos mecanismos fisiopatológicos:

- una baja producción de urea, como sucede en la desnutrición, insuficiencia hepática, etc
- un aumento en la excreción urinaria de urea (pese a la existencia de caída del filtrado glomerular), como ocurre durante disfunción tubular renal proximal (síndrome de Fanconi), diuresis osmótica (glucosuria, etc), diuresis acuosa (diabetes insípida), secreción tubular de urea (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética), etc ⁶

En cuanto a la pielonefritis aguda, esta infección puede inducir diabetes insípida nefrogénica a raíz de generar una inflamación del intersticio renal, con la consiguiente alteración de la tonicidad medular ⁷. Por otra parte, la pielonefritis aguda puede también perturbar el proceso de recirculación intra-renal de la urea ⁸ así como desencadenar una insuficiencia renal aguda en paciente mono-reno o portador de nefropatía crónica ²

En el caso que reportamos pueden ser delineados tres síndromes:

- una insuficiencia renal aguda no-oligoanúrica secundaria a pielonefritis aguda. Situación que podría justificarse por haberse desarrollado dicha infección en un paciente anciano y mono-reno.
- una diabetes insípida nefrogénica (diuresis acuosa) secundaria al compromiso intersticial renal producto de la pielonefritis aguda.
- una elevada excreción de urea secundaria a una menor capacidad reabsortiva de agua y recirculación intra-renal de la urea. Ambos desórdenes atribuibles a la pielonefritis. Los mecanismos antes mencionados podrían explicar el aumento de la excreción fraccional de urea generando al paciente la posibilidad de mantener uremias normales pese a la existencia de caída del filtrado glomerular.
-

CONCLUSIÓN:

La pielonefritis aguda en pacientes con riñón único puede presentarse como una insuficiencia renal aguda con uremia normal.

REFERENCIAS

- 1.- Tovar JL, Pascual J, Liaño F. Diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo. In Liaño F, Pascual J. Fracaso renal agudo. Barcelona. Masson. 2000: 103-125
- 2.- Faber M, Kupin W, Krishna, Narins R. The differential diagnosis of acute renal failure. In Lazarus JM, Brenner BM. Acute renal failure. New York. Churchill Livingstone. 1993: 133-192
- 3.- Bataller R, Arroyo V. Fracaso renal agudo asociado a enfermedades hepáticas. Síndrome hepatorenal. In Liaño F, Pascual J. Fracaso renal agudo. Barcelona. Masson. 2000: 103-125:313-326
- 4.- Musso CG, Giordani C, Stonski E, Peralta M, Bonetto A, Jauregui R, Algranati L. Acute renal failure with normal plasma urea levels: a marker proximal tubular dysfunction with diabetes insipidus. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2004;2:65-68
- 5.- Bankir L, Trinh-Trang-Tan M. Urea and the kidney. In Brenner B, The Kidney. Philadelphia. W.B. Saunders. 2000: 637-679
- 6.- Robertson G, Berl T. Pathophysiology of water metabolism. In Brenner B, The Kidney. Philadelphia. W.B. Saunders. 2000: 1996: 873-928
- 7.- Andriole V. Urinary tract infections and pyelonephritis. In Wyngaarden J, Smith LL, Bennett JC. (Eds). Cecil Textbook of Medicine. W. B. Saunders. 1995: 593-598.
- 8.- Gilbert RM, Weber H, Turchin L, Fine LG, Bourgoignie JJ, Bricker NS. A study of the intrarenal recycling of urea in the rat with chronic experimental pyelonephritis. Clin Invest. 1976 58(6): 1348-1357.

Comentario del revisor Jeyaraj Balasubramaniam. MD, DM. Resident Director. Kidney Care Centre. Tirunelveli. Tamilnadu, India.

Es una triste realidad que a veces no se piensa en la presencia de insuficiencia renal sino hasta que aparece anuria o una elevación de la uremia del paciente. Sin embargo, es bien conocido que la urea no es un indicador absolutamente confiable de función renal, y si bien no existe aun un marcador exacto de la misma, se ha comenzado a utilizar la cistatina C con tal fin.

El ilustrativo caso clínico presentado por Musso et al. contribuye a recordarnos que la insuficiencia renal con uremia normal existe, especialmente en los pacientes ancianos. Este reporte, así como aquel del "síndrome intermedio" (Electron J Biomed 2004; 3:33-35) remarcan que los cuadros clínicos en los ancianos deben ser interpretados desde una perspectiva propia, distinta de la aplicada a la atención de los jóvenes.

Comentario del revisor Jesús Garrido, MD. Unidade de Nefrologia e Diálise. Hospital São Teotónio de Viseu. Viseu. Portugal

Musso et al, presentan un caso clínico, en la línea de otros ya publicados en esta revista y cuya discusión fisiopatológica puede ser consultada en esos trabajos. El caso está descrito de manera simple y llama la atención para la aparición cada vez mas frecuente de cuadros de IRA con uremia normal en un grupo etario cada vez mas prevalente y en el que son frecuentes otros factores colaboradores como la desnutrición.

Recivido: 23 de Diciembre de 2006. Recivido revisado: 12 de Abril de 2007.
Publicado: 28 de April de 2007.



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen
Volume index](#)

[Comité Editorial Editorial
Board](#)

[Comité Científico
Scientific Committee](#)

[Normas para los autores
Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor
Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)

Letters to the Editor / Cartas al Editor

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS DERMATOFITOS.

A. San Miguel, P. Pérez Pascual, A. Alberte Castiñeira.

Sección de Análisis Clínicos. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. España

asanmiguel@hispavista.com

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;1:48-49

Sr. Editor:

Los dermatofitos son un grupo de hongos filamentosos que reciben su nombre porque atacan las capas superficiales queratinizadas de la epidermis, uñas y pelos dando lugar a las denominadas tiñas o tinea.

Actualmente se acepta la clasificación propuesta por Emmons que establece tres géneros: *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*, pero solo se consideran dermatofitos a las especies patógenas para animales y hombres¹. Se acepta que a escala mundial los dermatofitos más frecuentes son: *T. rubrum*, *T. violaceum* y *T. mentagrophytes*¹.

En función de la localización las especies más frecuentes son: como causante de *tinea capitis*, en Europa es *M. canis*², en cuanto a *tinea manun* y *tinea pedis* *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*³, en *tinea unguium*, *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*³ y por último en *tinea corporis* las especies más frecuentes son *M. canis*, *T. mentagrophytes* y *T. rubrum*¹.

Destaca el hecho de que este tipo de pruebas son más demandadas por mujeres que por hombres, a pesar de lo cual el porcentaje de aislamientos fue ligeramente superior en hombres⁸, esto está en contradicción lo recogido en otros estudios donde se concluye que las dermatofitosis son más frecuentes en mujeres^{2, 11, 12}.

El organismo más frecuentemente aislado en nuestro medio de forma global fue el *M. canis* lo que es común con otras áreas geográficas de España⁸. Es el único dermatofito que hemos encontrado de forma más frecuente en mujeres. Representa la primera causa de *tinea corporis* y de *tinea capitis* lo que es habitual en nuestro medio.

El segundo dermatofito aislado con más frecuencia suele ser *T. rubrum*. Es el organismo más frecuentemente aislado en muestras ungueales y en escamas interdigitales de pie^{2,9}; es la tercera causa de *tinea corporis*. El gran volumen de aislamientos de esta especie en nuestro medio puede ser debido a la gran demanda que hay en los Hospitales para estudios microbiológicos de onicomicosis.

El tercero en frecuencia es *T. mentagrophytes* que a su vez es la segunda causa de *tinea corporis* tras *M. canis*; y es la tercera causa de *tinea unguium* (16.5%) de los aislamientos de este origen.

E. floccosum representa un 5% del total de los aislamientos y suele ser causa de *tinea corporis* y destaca el hecho de que se aísla de forma predominante en hombres (77.8%). Hay veces que no se puede diferenciar entre *tinea corporis* y *tinea cruris*, pero se puede deducir que la mayoría de especies aisladas corresponden a escamas de zona inguinal basándose en estudios realizados en áreas geográficas similares⁸⁻¹².

En cuanto al rendimiento de los distintos tipos de muestras, hay autores que existen grandes diferencias en cuanto a los dos tipos de muestras más demandados. Así, en escamas dérmicas la tasa de positividad fue el doble que en muestras de origen ungueal. Esto puede ser fácilmente explicable debido a la dificultad que entraña la correcta recogida de las muestras ungueales⁵⁻⁷.

De forma similar al resto de la geografía española predominan las especies zoofílicas (*M. canis* y *T. mentagrophytes*) seguida por especies antropofílicas (*T. rubrum*). Es decir que se debe mejorar las condiciones higiénico-sanitarias de los animales de compañía y de animales domésticos en general para disminuir la frecuencia de *tinea corporis*, *capitis*, etc...Y que se deberían extremar las precauciones al usar duchas y baños públicos ya que son la principal vía de transmisión de dermatofitos zoofílicos, que son los principales responsables de *tinea unguium* y *tinea pedis*^{3,7-12}.

Procedimiento microbiológico: Todas las muestras se siembran en tres tubos con diferentes medios de cultivo: agar Sabouraud, agar Sabouraud cloranfenicol y en cloranfenicol actidiona. A todas las muestras se les realiza también un examen directo con KOH al 10%.

Los tubos se incuban a 30° durante unos 15 días, antes de informar el cultivo como negativo, en casos especiales (como sospecha de *Sporotrix schenckii*, etc.) se prolonga el tiempo de incubación.

La valoración de los cultivos se realiza cada tres o cuatro días.

Todos los cultivos en los que se detectó crecimiento compatible con dermatofitos se les realizó un microcultivo o cultivo sobre cuadrado de agar 4 bajo un cubre para observar el crecimiento del micelio fúngico en un solo plano; estos se guardan a temperatura ambiente durante 10 ó 15 días, pasados los cuales se retira el cubre y se coloca sobre un porta con una gota de azul de lactofenol; estas preparaciones se observan posteriormente al microscopio óptico con objetivo de 40 aumentos.

La identificación de los tres géneros se hace en función de criterios macroscópicos (textura de colonias, color del micelio, color del reverso...), microscópicos (aspecto de macro y microconidias, forma de hifas...), tiempo de crecimiento, pruebas bioquímicas, etc.

Las muestras más frecuentemente recibidas en los laboratorios hospitalarios son: escamas de cuero cabelludo, interdigitales de mano y pie, de raspado ungueal de mano y pie y scamas dérmicas (tronco, extremidades...).

REFERENCIAS

1. Pereiro-Miguens M, Pereiro Jr M. Dermatofitosis y sus agentes etiológicos. En: Torres-Rodríguez J M^a, Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Negróni-Briz R, Pereiro-Miguens M. et al. Micología médica. Barcelona. Masson. 1992.
2. Weitzman I y Summerbell R C. The dermatophytes. *Clinical Microbiology Review*. 1995; 8 (2):240-259.
3. Perea S, Ramos M J, Garau M, Gonzalez A, Noriega A R, del Palacio A. Prevalence and risk factors of tinea unguium and tinea pedis in the general population in Spain. *Journal of clinical microbiology*.2000;38(9):3226-3230.
4. McGinnis M R. Section 6 volume 1. Isenberg H I "et al". *Clinical microbiology procedures hand book*. ASM Washington DC. Library of congress cataloging-in-publication data.
5. Koneman EW, Roberts G D. *Micología practica de laboratorio*. Editorial Médica Panamericana. Argentina.1988.
6. *Atlas of clinical fungi*. Universita Rovina; Virgili.1995
7. Larone DH. *Medically important fungi: a guide to identification*. ASM. Washington D C.1993.
8. Cuadros JA, Garcia J, Alós JI, Gonzalez-Palacios R. Dermatofitosis en medio urbano: estudio prospectivo de 135 casos. *Enf. Infecc. y Microbiol. Clin*. 1990; 8:429-437.
9. Escudero R, Maestre JR, Köller M. Estudio etiológico y epidemiológico de las dermatomicosis en Madrid. *Rev Clín Esp* 1986, 178:377-379.
10. Alzate C, Fonseca E, Gonzalez A. Contribución al estudio etiológico y epidemiológico de las dermatofitosis en Madrid. *Actas Dermosifilogr*. 1984; 75:429-434.
11. Sais G, Jucglá A, Pryri. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. *British Journal of Microbiology*. 1995. 132:758-761.
12. Casal M, Linares M J, Fernandez J C, Solís F. Dermatofitos y dermatofitosis en España. 1991. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 9:491-494.

Correspondencia:
Dr. A. San Miguel Hernández
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Universitario del Río Hortega.
C/ Avda. Cardenal Torquemada s/n
47001. Valladolid

Recibido, 4 de Enero de 2007
Publicado, 8 de Enero de 2007



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen
Volume index](#)

[Comité Editorial
Editorial Board](#)

[Comité Científico
Scientific Committee](#)

[Normas para los
autores Instruction to
Authors](#)

[Derechos de autor
Copyright](#)

[Contacto/Contact: !\[\]\(870f5d5e9c0d57485634be3ecf52f3ca_img.jpg\)](#)

Letters to the Editor / Cartas al Editor

SÍNDROME DE SWEET EN PACIENTE CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

**M^a Victoria Cuevas Ruiz, Ignacio Martínez Sancho*, Miriam Fernández Zubiaga,
María Zamora González-Mariño****

Servicios de Hematología-Hemoterapia y Medicina Interna del Complejo Asistencial de Burgos.
Atención Primaria, C.S. *Gamonal Antigua y **San Agustín.
Burgos. España

mvcuevas@hgy.es

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2007;1:50-53

Sr. Editor:

El síndrome de Sweet descrito en 1964 por el Dr. Robert Douglas Sweet, es una dermatosis neutrofilica febril aguda y se presenta de forma concurrente con determinadas patologías y se caracteriza por la resolución con el tratamiento corticoideo¹.

La asociación de Síndrome mielodisplásico y Dermatitis neutrofilica no es infrecuente². Presentamos el caso de un paciente con Síndrome mielodisplásico y Síndrome de Sweet con mala respuesta al tratamiento con corticoides.

CASO CLINICO

Paciente de 76 años diagnosticado de Síndrome mielodisplásico (Anemia refractaria con exceso de blastos) que ingresó en marzo de 2006 por fiebre superior a 38°C y aparición de numerosas lesiones maculopapulosas (2 cm de diámetro) en tronco y extremidades superiores; no eran dolorosas ni pruriginosas.

A la exploración física no presentaba rigidez de nuca, ni lesiones en boca y faringe; la auscultación pulmonar y cardiaca fueron normales; presentaba lesiones maculopapulosas en tronco y extremidades superiores y en menor cantidad en inferiores (Figura 1).



Figura 1

Como antecedentes personales, había pasado una hepatitis B y en noviembre de 2004 había sido diagnosticado de Adenocarcinoma de próstata por lo que recibió radioterapia local.

Dentro de las exploraciones complementarias presentaba las siguientes cifras: leucocitos 0.8×10^9 (neutrófilos 0.3×10^9), hemoglobina 7.5 g/dl, VCM 102 fl, plaquetas $42 \times 10^9/L$. VSG 100 mm. LDH 527 UI/L y proteína C reactiva de 12 mg/L. El ASLO fue normal y el test de Coombs directo negativo. Se efectuaron hemocultivos, urocultivo, cultivo de esputo y baciloscopias que fueron negativos.

Ante el hallazgo de fiebre en paciente neutropénico se inició tratamiento con un antibiótico de amplio espectro (Imipenem) y se contactó con el Servicio de Dermatología que realizó biopsia de las lesiones. El diagnóstico histológico fue dermatosis aguda febril neutrofilica o Síndrome de Sweet, por lo que se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg (70 kg); a los 15 días de tratamiento, se apreció una discreta mejoría de las lesiones por lo que se procedió a la disminución paulatina de la dosis.

Posteriormente, el paciente ingresa nuevamente por fiebre y reactivación de las lesiones preexistentes así como, aparición de otras nuevas (Figura 2); en ese momento estaba en tratamiento con una dosis de 60 mg de prednisona.



Figura 2

Ante la escasa respuesta a los corticoides se decidió incorporar al tratamiento talidomida a dosis de 50 mg oral cada 12; el paciente no presentó efectos secundarios y ante la buena respuesta se procedió a disminuir la dosis de prednisona; durante el ingreso el paciente precisó insulina ya que desarrolló una diabetes corticoidea.

A las tres semanas del alta reingresa nuevamente con un cuadro de melenas y neumonía bilateral, por lo que recibió tratamiento antibiótico de amplio espectro (Imipenem). Ante la persistencia de la fiebre se añadió posteriormente Teicoplanina y a las 24 horas de ésta, Trimetoprim-sulfametoxazol. El paciente fallece a los 6 días por sepsis de origen respiratorio.

DISCUSIÓN

El síndrome de Sweet es una entidad caracterizada por el comienzo repentino de fiebre, leucocitosis junto con pápulas y placas bien delimitadas, eritematosas que muestran un infiltrado en dermis alta de neutrófilos maduros¹.

Histológicamente el Síndrome de Sweet se caracteriza por un infiltrado neutrofilico denso de disposición perivascular, acompañado de monocitos y eosinófilos. Las células inflamatorias forman un infiltrado en banda en la dermis papilar. El edema dérmico es destacable y se acompaña eventualmente de formación de ampollas subepidérmicas. En pacientes con neutropenia, el infiltrado puede ser menos neutrofilico².

Se han descrito diversas manifestaciones por la afectación extracutánea, pudiendo existir conjuntivitis y episcleritis, y hasta en dos tercios de los casos pueden presentar artralgias o artritis³. También se ha descrito afectación del sistema nervioso central, hepática, renal, osteomielitis estéril y alveolitis⁴.

La enfermedad es más frecuente en mujeres y durante la cuarta y quinta década de la vida. Las manifestaciones del síndrome de Sweet pueden prolongarse hasta 4 años y la recurrencia de las mismas son frecuentes hasta en el 25-37% de los casos³⁻⁴. En revisiones amplias, el 54% de los pacientes tenían una neoplasia maligna o algún tipo de enfermedad hematológica⁴. Así mismo, se ha asociado con enfermedades inmunológicas, infecciones, fármacos y con el embarazo.

Los casos paraneoplásicos están más frecuentemente asociados a neoplasias hematológicas, aunque también se ha descrito con tumores sólidos. Si no aparecen de forma concomitante la neoplasia suele diagnosticarse en el curso de un año. Esta dermatosis neutrofilica se asocia a determinadas enfermedades como los síndromes mielodisplásicos⁵. En la revisión efectuada por Weening y cols. hasta en un 25% de los casos, de los pacientes con Síndrome de Sweet eran portadores de un Síndrome mielodisplásico o de una leucemia⁶.

El tratamiento con corticoides generalmente, lleva a la resolución del cuadro, sin embargo, hasta en un 25 % de los casos se produce la recurrencia. Se han utilizado como tratamientos alternativos, la indometazina, la ciclofosfamida⁷, el metronidazol, y el metotrexate. En casos de síndrome de Sweet recidivante se ha descrito el uso de anfotericina B con excelentes resultados⁸. La talidomida ha mostrado su eficacia con la resolución de las lesiones en pacientes que precisan dosis altas de corticoides⁹.

Actualmente se reconoce el rol de las alteraciones en las citoquinas y del papel de la angiogénesis en el desarrollo de los síndromes mielodisplásicos; esto ha llevado al uso de la talidomida en ensayos clínicos en los cuales se ha obtenido una respuesta con aumento de la cifra de hemoglobina¹⁰.

En pacientes con síndromes mielodisplásicos la talidomida ha obtenido una respuesta en aproximadamente el 20%¹¹.

El análisis de citoquinas, como la interleukina 6, el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) y la interleukina 1 beta en pacientes con Síndrome de Sweet y Síndrome mielodisplásico, ha demostrado una elevación de las 2 primeras durante la fase activa; este hallazgo sugiere que la producción de citoquinas que aumentan la función de los neutrófilos está elevada en algunos pacientes con síndrome mielodisplásico¹².

En nuestro caso se decidió iniciar el tratamiento con talidomida ante la recurrencia de las lesiones y la necesidad de mantener las dosis altas de corticoides. La sintomatología mejoró con el tratamiento con talidomida siendo la tolerancia a la misma excelente.

REFERENCIAS

- 1.- Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003; 42:761-78.
- 2.- Barnhill RL, Busam KJ. *Vascular Diseases in Histopathology of the Skin*, Elder D, ed., N.Y. 1997; 204-206.
- 3.- Von den Driesch P, Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis), *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: 535-55.
- 4.- Fett DL, Gibson LE, Su WP, Sweet's Syndrome: Systemic signs and Symptoms and Associated Disorders, *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 234-240.
- 5.- del Pozo, Martínez W, Pazos JM, Yebra-Pimentel MT, Garcia Silva J, Fonseca E. Concurrent Sweet's syndrome and leukemia cutis in patients with myeloid disorders. *Int J Dermatol* 2005 Aug; 44(8):677-80.)
- 6.- Weenig, RH, Bruce AJ, McEvoy MT, Gibson LE, Davis MD. Neutrophilic dermatosis of the hands: four new cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004 Feb; 43(2):95-102.
- 7.- Evans AV, Sabroe RA, Liddell K, Russell-Jones R. Lymphocytic infiltrates as a presenting feature of Sweet's syndrome with myelodysplasia and response to cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 2002 Jun; 146(6):1087-90)
- 8.- Breccia M, D'Andrea M, Girmenia C, Bottoni U, Carosino I, Biondo F, Alimena G. Recurrent Sweet's syndrome in acute myeloid leukemia successfully treated with amphotericin B. *Haematologica* 2004; 89.
- 9.- Browning CE, Dixon JE, Malone JC, Callen JP. Thalidomide in the treatment of recalcitrant Sweet's syndrome associated with myelodysplasia. *J Am Acad Dermatol* 2005 Aug; 53:135-8.

10.- Shaddock RK, Latsko JM, Rossetti JM, Haq B, Abdulhaq H. Recent advances in myelodysplastic syndromes. *Exp Hematol* 2007; 35: 137-43.

11.- Galili N, Raza A. Immunomodulatory drugs in myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15: 805-13.

12.- Hattori H, Hoshida S, Yoneda S. Sweet's syndrome associated with recurrent fever in a patient with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2003; 77: 383-6.

Recibido 25 de abril de 2007.
Publicado 30 de abril de 2007