

Gac Med Bilbao®

ISSN 0304-4858

# Gaceta Médica de Bilbao

REVISTA TRIMESTRAL • FUNDADA EN 1894  
DECANA DE LAS REVISTAS MÉDICAS DE ESPAÑA

PATROCINADA POR EL DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
DEL GOBIERNO VASCO

Internet: [www.icombi.org/academiacm.htm](http://www.icombi.org/academiacm.htm)  
Correo electrónico: [academiacmb@telefonica.net](mailto:academiacmb@telefonica.net)

Volumen 101 / Enero-Marzo 2004 / Nº 1

## EDITORIALES

- 1 **Revisores año 2003 · ko Berrikusleak.**
- 2 **La hipertensión arterial como enfermedad metabólica.**  
J. Arrieta, R. Ortiz de Vigón, I. Moina, O. González, I. Ugarte.

## ORIGINALES

- 5 **Tumores malignos primarios de intestino delgado: Análisis de una serie.**  
M. Echenique, J. A. Amondarain, C. Lirón de Robles.

## REVISIONES

- 11 **Urgencias en oncología.**  
R. Barceló, A. Muñoz, P. Rodríguez, T. Pérez.
- 17 **Antigenicidad de las proteínas recombinantes.**  
M. López-Hoyos, G. Fernández-Fresnedo, H. López-Escribano, A.L.M. de Francisco.
- 23 **Espectro radiológico de la aspergilosis.**  
E. Vázquez-Muñoz, B. Pérez-Villacastín, A. Franco-López.

## NOTAS CLÍNICAS

- 29 **Recuperación parcial de la función renal de una nefropatía lúpica terminal de hemodiálisis.**  
A. Castejón, J. Ocharan, R.I. Muñoz, M.E. Domínguez, A. Unzurrunzaga, I. Martínez, R. Saracho, J. Montenegro.
- 33 **Hemipelvectomía ampliada: calidad de vida 20 años después.**  
M. Echenique-Elizondo, J. Corcuera, J. Usabiaga, P. Armendáriz.

## CARTAS AL DIRECTOR

- 35 **Evaluación prospectiva de la sinovectomía con Ytrio-90 en el tratamiento de la artritis de rodilla: 168 procedimientos en 105 pacientes.**  
I. Aretxabala, A. Alonso-Ruiz, M. Calabozo, F. Pérez-Ruiz, G. Ríos.

## CRÍTICA DE LIBRO

- 36 **Directrices para el tratamiento de la Hipertensión.**  
A. Rodríguez-Fernández.

## 37 NOTICIAS / BERRIAK

## 38 AGENDA



REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

# GACETA MEDICA DE BILBAO

Gac Med Bilbao

Volume 101

January-March 2003

Nº 1

ISSN 0304-4858

## CONTENS

### EDITORIALS

- 1 **Referees 2003.**
- 2 **Arterial Hypertension as a metabolic disease.**  
J. Arrieta, R. Ortiz de Vigón, I. Moina, O. González, I. Ugarte.

### ORIGINALS

- 5 **Malignant neoplasms of the small bowel: Analysis of a series.**  
M. Echenique, J. A. Amondarain, C. Lirón de Robles.

### REVISIONS

- 11 **Urgencies in oncology.**  
R. Barceló, A. Muñoz, P. Rodríguez, T. Pérez.
- 17 **Antigenicity of recombinant proteins.**  
M. López-Hoyos, G. Fernández-Fresnedo, H. López-Escribano, A.L.M. de Francisco.
- 23 **Radiologic spectrum of aspergillosis.**  
E. Vázquez-Muñoz, B. Pérez-Villacastín, A. Franco-López.

### CLINICAL NOTES

- 29 **Partial recovery of function renal of terminal lupus nephritis in the haemodialysis.**  
A. Castejón, J. Ocharan, R.I. Muñoz, M.E. Domínguez, A. Unzurrunzaga, I. Martínez, R. Saracho, J. Montenegro.
- 33 **Quality of life after extended hemipelvectomy: 20 years later.**  
M. Echenique-Elizondo, J. Corcuera, J. Usabiaga, P. Armendáriz.

### LETTER TO THE EDITOR

- 35 **A prospective evaluation of Yttrium-90 synovectomy in Knnee arthritis: 168 procedures in 105 patients.**  
I. Aretxabala, A. Alonso-Ruiz, M. Calabozo, F. Pérez-Ruiz, G. Ríos.

### BOOK CRITICAL

- 36 **2003 European Society of Hypertension - ESC guidelines for management.**  
*A. Rodríguez-Fernández.*

37 **NEWS**

38 **CALENDAR**



# GACETA MÉDICA DE BILBAO

REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

Volumen 101 liburukia

Enero-Marzo 2004 urtarrila-martxo

Nº 1

ISSN 0304-4858

**Director:**

Prof. Dr. Juan José Zarranz Imirizaldu

**Jefe de Redacción:**

Dr. Julen Ocharan Corcuera

**Secretaría de Redacción:**

Dra. Itsaso Bengoechea Martínez

**Consejo de Redacción:**

Dr. Luis Alciturri Imaz

Prof. Dr. Javier Ausin Ulizar

Dr. Guillermo Barreiro García

Dr. Gorka Barrenechea Ziarrusta

Dr. Antonio Calderón González de Durana

Dr. Carlos de la Riva Aguinago

Prof. Dr. Miguel Echenique Elizondo

Dr. Santiago Eguiraun Elguezabal

Dr. Luis Estrade Arluzea

Dra. Izaskun García González

Dr. Isidoro García Sánchez

Dr. Francisco Javier Goldaracena Zubiri

Dr. Juan Carlos Gómez Esteban

Prof. Dra. Carmen de la Hoz Torres

Prof. Dr. Joaquín Losada Rodríguez

Dr. Arsenio Martínez Alvarez

Dr. Gabriel Martínez Compadre

Dr. Aitor Montes Lasarte

Dra. Rosa Inés Muñoz González

Dr. Jesús M<sup>a</sup> Ojanguren Bergaz

Dr. Iñaki Riaño Urieta

Dr. Alfredo Rodríguez-Antigüedad

Dr. Lorenzo Rodríguez González

Dr. Fernando Uresandi Romero

Dr. Andrés Valdivieso López

Dr. Javier Zumalde Otegui

**JUNTA DE GOBIERNO (2003-2005):**

**Presidente:**

Prof. Dr. Juan José Zarranz Imirizaldu

**Vicepresidentes:**

Dr. Juan Ignacio Goiria Ormazabal

Dr. Gonzalo Trincado Ibáñez

Dr. Federico Simón Salazar

Dr. Francisco Luis Dehesa Santisteban

**Secretario General:**

Dr. Juan José Sánchez Milla

**Secretario de actas:**

Dr. Juan M<sup>a</sup> Uterga Valiente

**Bibliotecario:**

Dr. Amado Cuadrado Fernández

**Tesorero:**

Prof. Dr. Juan José Goiriena de Gandarias

**Vocales:**

Dr. Julio Audicana Uriarte

Dr. Valentín Achotegui Iralagoitia

Prof. Dr. Ricardo Franco Vicario

Dr. Adolfo Momoitio Bárcena

Dr. Rafael Olalde Quintana

Envío de manuscritos, correspondencia y publicidad:

**GACETA MEDICA DE BILBAO**

Jefe de Redacción

Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Lersundi 9 - 5.º - 48009 BILBAO.

Teléfono 944 233 768

Fax 944 230 111

Correo electrónico: gacetamedica@telefonica.net

Preimpresión: BILTEX - Tel. 944 212 018

Depósito legal BI 52-1958 - ISSN 0304-4858

FUNDADA EN 1894

TIRADA TRIMESTRAL: 5.000 EJEMPLARES

Tarifa de Suscripción:

Académicos: 40 €

Bibliotecas biomédicas catalogadas: Gratuita.

Biomedical Library: free

Ejemplar suelto: 40 €

Ejemplar atrasado: 50 €

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido. Ref. S.V.R. Nº 35

© Copyright 2004 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética ni registro por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

De acuerdo con lo contemplado en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos personales forman parte del fichero automatizado de Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Ud. tiene la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo su solicitud por escrito a nuestra gestión de bases de datos.

Gaceta Médica de Bilbao se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.

This publication is printed in acid-free paper.

# GACETA MÉDICA DE BILBAO

Gac Med Bilbao  
REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

ISSN 0304-4858

**PATROCINADA POR EL DEPARTAMENTO DE SANIDAD DEL GOBIERNO VASCO**

Internet: [www.euskadi.es/sanidad/](http://www.euskadi.es/sanidad/)

Miembro del Consejo Rector del Museo Vasco de Historia de la Medicina y Ciencia. UPV-EHU. Leioa. Bizkaia

**PREMIO Andrés E. de Mañaricua y Nuere 2002 DE LA DIPUTACIÓN FORAL DE BIZKAIA**

Internet: [www.bizkaia.net](http://www.bizkaia.net)

**Convenio de Colaboración con la UNIVERSIDAD DE DEUSTO. BILBAO.**

Internet: [www.deusto.es](http://www.deusto.es)

**Acuerdo de Colaboración con COLEGIO OFICIAL DE MÉDICOS DE BIZKAIA.**

Internet: [www.icombi.es](http://www.icombi.es)

**Acuerdo de Colaboración con IGUALATORIO MÉDICO QUIRÚRGICO. BILBAO.**

Internet: [www.imq.es](http://www.imq.es)

**Acuerdo de Colaboración con LABORATORIOS FAES FARMA, S.A. LEIOA. BIZKAIA.**

Internet: [www.faes.es](http://www.faes.es)

## COMITÉ EDITORIAL 2002-2004 (Presidentes de las Secciones)

### **Odontología**

Prof. Dr. Federico Simón Salazar

### **Farmacia**

Dr. Gonzalo Trincado Ibáñez

### **Biología**

Dr. Jon Telleria Elorza †

### **Veterinaria y Sanidad Alimentaria**

Dr. Fco. Luis Dehesa Santisteban

### **Asociación Gastroenterología Vizcaína**

Dr. José Luis Cabriada Nuño

### **Reumatología**

Dr. José Miguel Aramburu Albizuri

### **Geriatría**

Dra. Arantxa Pérez Rodrigo

### **Hematología**

Dr. Jesús María Ojanguren Bergaz

### **Traumatología**

Dr. Adolfo Alvarez González

### **Otorrinolaringología**

Dr. Enrique Moreno Alonso

### **Urología**

Dr. Ander Astobieta Odriozola

### **Endocrinología y Nutrición**

Prof. Dr. J. Antonio Vázquez García

### **Medicina Interna**

Prof. Dr. Ciriaco Aguirre Errasti

### **Cirugía Vascular y Angiología**

Dr. Angel Barba Vélez

### **Anestesia y Reanimación**

Dr. Javier Alonso Alvarez

### **Psiquiatría**

Dr. Fernando Marquínez Bascones

### **Neurología**

Prof. Dr. Juan José Zarranz Imirildazu

### **Oncología Médica**

Dr. Guillermo López Vivanco

### **Medicina Familiar y Comunitaria**

Dr. José M. Ayarzagüena Sarriguarte

### **Valoración del Daño Corporal**

Dr. Juan Luis Alcaraz Aranzubia

### **Neumología**

Dr. José Antonio Crespo Notario

### **Nefrología**

Dr. Julen Ocharan Corcuera

### **Salud Laboral**

Dr. Alfonso Apellániz González

### **Cuidados Paliativos**

Dr. Jacinto Batiz

### **Cardiología**

Dr. Iñaki Lekuona Goya

### **Ginecología y Obstetricia**

Prof. Dr. Javier Ausín Urizar

### **Ciencias de la Alimentación**

Prof. Dr. Javier Aranceta Bartrina

### **Radiodiagnóstico**

Dr. Arsenio Martínez Alvarez

### **Oftalmología**

Dr. Jacinto David Encinar Sanz

# GACETA MÉDICA DE BILBAO

REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

Volumen 101 liburukia

Enero-Marzo 2004 urtarrila-martxo

Nº 1

ISSN 0304-4858

## INDICE / AURKIBIDEA

### EDITORIALES

- 1 **Revisores año 2003 · ko Berrikusleak.**
- 2 **La hipertensión arterial como enfermedad metabólica.**  
J. Arrieta, R. Ortiz de Vigón, I. Moina, O. González, I. Ugarte.

### ORIGINALES

- 5 **Tumores malignos primarios de intestino delgado: Análisis de una serie.**  
M. Echenique, J. A. Amondarain, C. Lirón de Robles.

### REVISIONES

- 11 **Urgencias en oncología.**  
R. Barceló, A. Muñoz, P. Rodríguez, T. Pérez.
- 17 **Antigenicidad de las proteínas recombinantes.**  
M. López-Hoyos, G. Fernández-Fresnedo, H. López-Escribano, A.L.M. de Francisco.
- 23 **Espectro radiológico de la aspergilosis.**  
E. Vázquez-Muñoz, B. Pérez-Villacastín, A. Franco-López.

### NOTAS CLÍNICAS

- 29 **Recuperación parcial de la función renal de una nefropatía lúpica terminal de hemodiálisis.**  
A. Castejón, J. Ocharan, R.I. Muñoz, M.E. Domínguez, A. Unzurrunzaga, I. Martínez, R. Saracho, J. Montenegro.
- 33 **Hemipelvectomía ampliada: calidad de vida 20 años después.**  
M. Echenique-Elizondo, J. Corcuera, J. Usabiaga, P. Armendáriz.

### CARTAS AL DIRECTOR

- 35 **Evaluación prospectiva de la sinovectomía con Ytrio-90 en el tratamiento de la artritis de rodilla: 168 procedimientos en 105 pacientes.**  
I. Aretxabala, A. Alonso-Ruiz, M. Calabozo, F. Pérez-Ruiz, G. Ríos.

### CRÍTICA DE LIBRO

- 36 **Directrices para el tratamiento de la Hipertensión.**  
*A. Rodríguez-Fernández.*

### 37 NOTICIAS / BERRIAK

### 38 AGENDA

**SOCIEDADES CIENTÍFICAS CON SEDE EN LA ACADEMIA  
DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO**

- Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría.
- Sociedad Vasca de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular.
- Asociación Cirujanos del Norte.
- Academia Vasca de Ciencias de la Salud Mental.
- Asociación del Norte de Hematología y Hemoterapia ASOVASNA.
- Sociedad Vasco-Navarra Médicos Medicina Familiar y Comunitaria.
- Sociedad Vasca de Urología.
- Sociedad de Endocrinología y Nutrición de Euskadi.
- Sociedad Vasca de Ginecología y Obstetricia.
- Sociedad Vasca de Otorrinolaringología.
- Asociación Oftalmológica del Norte.
- Sociedad Vasco-Navarra de Traumatología, Cirugía Ortopédica.
- Sociedad Vasco-Navarra de Patología Digestiva.
- Asociación Gastroenterológica Vizcaína.
- Asociación de Radiólogos de Euskadi.
- Sociedad Vasco-Navarra de Angiología y Cirugía Vascular.

**Dirección:**  
**Secretaría de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao**

Lersundi 9 - 5.º  
48009 BILBAO.  
Teléfono 944 233 768  
Fax 944 230 111  
correo electrónico: [academiacmb@telefonica.net](mailto:academiacmb@telefonica.net)

Horario:  
mañana 11:00 - 13:30  
tarde 17:00 - 20:00

## **BASES DEL «PREMIO ONCOLOGÍA 2004»**

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao y el Laboratorio Schering Plough convocan el “Premio Oncología 2004” de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al “Premio Oncología 2004” todos aquellos artículos científicos, que expresen aspectos oncológicos, publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO, en los números correspondientes al año 2004.

El “Premio Oncología 2004” está dotado con 1.250 €. Sin embargo, el Jurado queda facultado para repartir el importe del Premio, si hubiera a su juicio más trabajos susceptibles de ser premiados.

El Jurado estará compuesto por los miembros de la Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, Consejo de Redacción de Gaceta Médica de Bilbao y Presidente de la Sección de Oncología de la Academia. Un representante del Laboratorio Schering Plough actuará como secretario, sin voto. Si alguno de ellos optara el premio quedará excluido como miembro del Jurado.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

## **BASES DEL «PREMIO MILAGROS CORCUERA 2004» DE LA SOCIEDAD VASCA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO VASCULAR**

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao y la Sociedad Vasca de Hipertensión Arterial y riesgo vascular convocan el «Premio Milagros Corcuera 2004» de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al «Premio Milagros Corcuera 2004» todos aquellos artículos científicos, que expresen aspectos sobre la hipertensión arterial, en formato Nota Clínica.

El «Premio Milagros Corcuera 2004» está dotado con 600 euros. Sin embargo, el Jurado queda facultado para repartir el importe del Premio, si hubiera a su juicio más trabajos susceptibles de ser premiados.

El Jurado estará compuesto por los miembros de la Junta de Gobierno de la Academia de las Ciencias Médicas de Bilbao, Junta Directiva de la Sociedad Vasca de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Si alguno de ellos optara al premio quedará excluido como miembro del Jurado.

Los manuscritos, en forma de Nota Clínica, de acuerdo al modelo de las normas de la Gaceta Médica de Bilbao, se enviarán a la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, calle Lersundi, 9-5º, 48009. Bilbao, a la atención del Dr. Gregorio Mediavilla Tris, Secretario de la Sociedad Vasca de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular, antes del 30 de septiembre de 2004.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante del trabajo premiado en Reunión Anual de la Sociedad citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

### **Revisores año 2003 - ko berrikusleak**

*Referees 2003*

La Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao agradecen la eficaz y desinteresada colaboración en la evaluación de los manuscritos de la Gaceta Médica de Bilbao y las sugerencias para mejorar dicha revista.

Dr. Alfredo Garcia- Alfageme

Dr. Guillermo López Vivanco

Prof. Dr. Javier Ausin Ulizar

Prof. Dr. J. J. Goirienea de Gandarias

Dr. Angel Barba Vélez

Prof. Dr. Ricardo Franco Vivanco

Dr. Adolfo Momoitio Bárcena

Dr. Rafael Olalde Quintana

Dr. Roberto San Sebastián Chueca

Dr. Gonzalo Trincado Ibáñez

Dr. Julen Ocharan Corcuera

Dra. M<sup>a</sup> Teresa Bahillo del Rio

Dr. Guillermo Barreiro García

Dr. Gorka Barrenechea Ziarrustia

Dr. Isidoro García Sánchez

Dr. Arsenio Martínez Alvarez

Dr. Gabriel Martínez Compadre

Dr. Francisco Javier Moraza Cortés

Dr. Juan Carlos Sanz Prieto

Prof. Dr. Daniel Solano López

Dr. Fernando Uresandi Romero

Dr. Jorge Ortiz de Urbina López

Dr. Federico Simón Salazar

Dr. Francisco Luis Dehesa Santisteban

Dr. Juan Ignacio Goiria Ormazabal

Dr. Lorenzo Rodríguez Gonzalez

Dra. Isabel Forcadas Berdusan

Dr. Amado Cuadrado Fernández

Dr. Iñaki Riaño Urieta

Dr. Andrés Valdivieso Lopez

Dr. Javier Zumalde Otegui

Prof. Dr. Juan José Zarranz Imirizaldu

Dr. Alfredo Rodríguez-Antigüedad

Dr. Pedro Gonzalez de Zarate

Dr. Antón Arizaga Maguregui

Dr. Fernando Torre Molinuevo.

Dra. Rosa Inés Muñoz Gonzalez

Prof. Dr. Ciriaco Aguirre Errasti

Dr. Juan José Sánchez Millán

Prof. Dr. Joaquín Losada

Dr. Luis Estrade Arluzea

Prof. Dr. José M.<sup>a</sup> Aguirre Salcedo

Dr. Valentín Antxotegi Iralagoitia

Dr. Juan Carlos Gómez Estebán

Dr. Luis Alciturri Imaz

Dr. Antonio Calderón González de Durana

Dr. Carlos de la Riva Aguinago

Dr. Santiago Eguiraun Elguezabal

Dr. Jesús M.<sup>a</sup> Ojanguren Bergaz

Prof. Dra. Carmen de la Hoz Torres

Dr. José Antonio Cearra

Dr. Isaac Fernández Martín-Granizo

Prof. Dr. J. M. Aguirre Urizar

Dra. Olatz Ybarra Barrueta

Dr. Aitor Montes Lasarte

Dra. Itsaso Bengoechea Martínez

Prof. Dr. Miguel Echenique Elizondo

Dra. Izaskun García González

Dr. José Luis Cañón

Garbiñe Apraiz Urigüen

Maite García Maruri

## La hipertensión arterial como enfermedad metabólica

*Arterial Hypertension as a metabolic disease*

Javier Arrieta, Ramón Ortiz de Vigón, Iñigo Moina, Olga González, Inmaculada Ugarte

*Servicio de Nefrología-Hipertensión.  
Hospital de Basurto. Bilbao.*

Extracto de una Ponencia presentada en la Quinta Reunión de la Sociedad Vasca de Hipertensión y Riesgo Vascular, celebrada en Bilbao el 28 de Noviembre de 2003. Palacio de Congresos Euskalduna.

La hipertensión arterial (HTA) es una entidad conocida desde hace casi un siglo. La Presión Arterial (PA) se podía determinar en clínica desde antes de 1880, gracias al esfigmomanómetro de Riva-Rocci. En 1881, Robert Ellis Dudgeon (1820-1904) fabricó el primer aparato portátil para medir la PA, ya de tipo anerode. Posteriormente Sir Leonard E. Hill (1866-1952) y Harold Barnard (1868-1908) mejoraron el esfigmomanómetro de Riva-Rocci reemplazando el manómetro de mercurio por un calibrador anerode de presión, utilizando una bomba de bicicleta para hinchar el manguito. La PA elevada se describió en varios síndromes, pero al no existir ni terapéutica ni tampoco conciencia del riesgo inherente a la mera elevación de la PA, no se le dio demasiada importancia.

Fueron las compañías de seguros norteamericanas las que alertaron de la correlación existente entre tener la PA elevada, y fallecer precozmente. Y por ello elevaron las pólizas a los hipertensos.

A los médicos no les quedó mas remedio que aceptar la evidencia, aunque partiera de instituciones tan poco (aparentemente) científicas como las compañías de seguros. La traducción del riesgo a dólares motivó que los pacientes demandaran de sus médicos una atención especial a su elevación tensional. Esto ocurría en los años 50 y 60, y desgraciadamente no existían aún medicamentos antihipertensivos manejables. Durante las décadas de los 60 y 70 se utilizaron con éxito la reserpina, la metil-dopa, las tiacidas, y los betabloqueantes, evidenciándose que la reducción farmacológica de la PA mejoraba la esperanza de vida de los hipertensos. Pero no totalmente. Los hipertensos tratados seguían teniendo un riesgo elevado. Y

en este hecho es en el que quiero centrar mi charla.

La fisiopatología de la HTA fue perfectamente explicada por Arthur G. Guyton, en los años 60. Existía un problema hemodinámico; la PA elevada condicionaba un crecimiento "compensador" del corazón y las arterias. Existían asimismo unos factores hormonales (Conn acababa de determinar el Na y el K en clínica y describió el hiperaldosteronismo primario con retención de Na y HTA). Al final, en el esquema de Guyton, todo se debía a un fallo de la autorregulación. Los hipertensos no eliminaban bien el exceso de sal, les subía la PA, y se les hipertrofiaba el corazón. La muerte se debía a arritmias, isquemia miocárdica y disfunción ventricular.

En la siguiente década, John H. Laragh complicó todo aquello que tan bien comprendíamos. Describió el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, y cómo algunos hipertensos no lo eran por retener sal. Fuera de los foros nefrológicos no se le hizo demasiado caso. El Prof. Guyton seguía pesando mucho, y aún lo seguiría haciendo si no llega a fallecer desgraciadamente en la primavera del 2003, de un accidente de tráfico, mientras continuaba ejerciendo su inestimable labor docente.

En 1980 llegó la revolución con el empleo en clínica del Captopril. Se demostró no solo que bajaba la PA, sino que John Laragh tenía razón. Pero lo malo fue que también bajaba la PA en anéfricos, que lógicamente no segregaban renina.

La década de los 80 fue agitada en Medicina. A pesar de haberse descrito el SIDA, epidemia del siglo XX, cinco de los 10 artículos más citados en la literatura científica de la década trataban sobre la protein-kinasa C, el trifosfato de inositol (IP-3) y el diacil-glicerol, implicados en los mecanismos de señal-transducción intracelular. El artículo en el que se describió el SIDA ocupó un discreto séptimo lugar, por debajo de los artículos sobre señal-transducción y superconductividad de materiales a temperaturas ultrabajas. En HTA se seguía hablando de sistemas vasodilatadores, de iones intracelulares, y se empe-

zaba a hablar del endotelio vascular, sin atisbar la importancia del IP-3, recientemente descrito.

En los 90 se intentó correlacionar la HTA esencial con un defecto de transportadores iónicos de membrana, y con el óxido nítrico endotelial, el vasodilatador más potente conocido en fisiología. Y se asociaron por primera vez los mecanismos de receptor del músculo vascular, con el IP-3 y el calcio libre citosólico, responsables de la contracción y de la mitosis del miocito vascular.

Ya en el siglo XXI seguimos correlacionándolo todo. Parece claro que la HTA no depende de un solo factor, que los mecanismos de señal-transducción, los receptores de membrana y los canales y bombas de iones tiene mucho que ver en la patogenia de la HTA pero sobre todo, **que la HTA es mucho más que la alteración hemodinámica dependiente de una elevación de la PA.**

En primer lugar, la PA no tiene valores "normales". Varía a lo largo de la vida y no existe una división clara entre normo e hipertensos (Franklin SS et al. *Circulation*. 1997;96:308-315). Además, es bien sabido que la HTA esencial es hereditaria. Y que los hijos de los hipertensos presentan anomalías subclínicas, (Tabla 1) de las que destaca el crecimiento cardiaco **antes de que les aumente la PA**, lo que motivó el Editorial de Richard B. Devereux (*Annals of Internal Medicine*, Vol 112

TABLA 1  
**Hipertensión arterial secundaria**  
**Anomalías secundarias**

<b>PRECOCES</b>
baja acidificación tubular distal
alta excreción renal de calcio
hipofunción de los linfocitos T
anomalías de adhesión plaquetaria
menor crecimiento corporal
partos de bajo peso
niveles aumentados de angiotensina II
resistencia insulínica
hiperreactividad adrenérgica
CRECIMIENTO CARDIOVASCULAR
<b>TARDÍAS</b>
ELEVACIÓN TENSIONAL

Correspondencia:  
Javier Arrieta-Lezama  
Servicio de Nefrología-Hipertensión  
Hospital de Basurto  
Avenida de Montevideo, 18. Jado  
48013 Bilbao. Bizkaia  
Tel./Fax: 944 006 045  
Correo electrónico: jarrieta@hbas.osakidetza.net

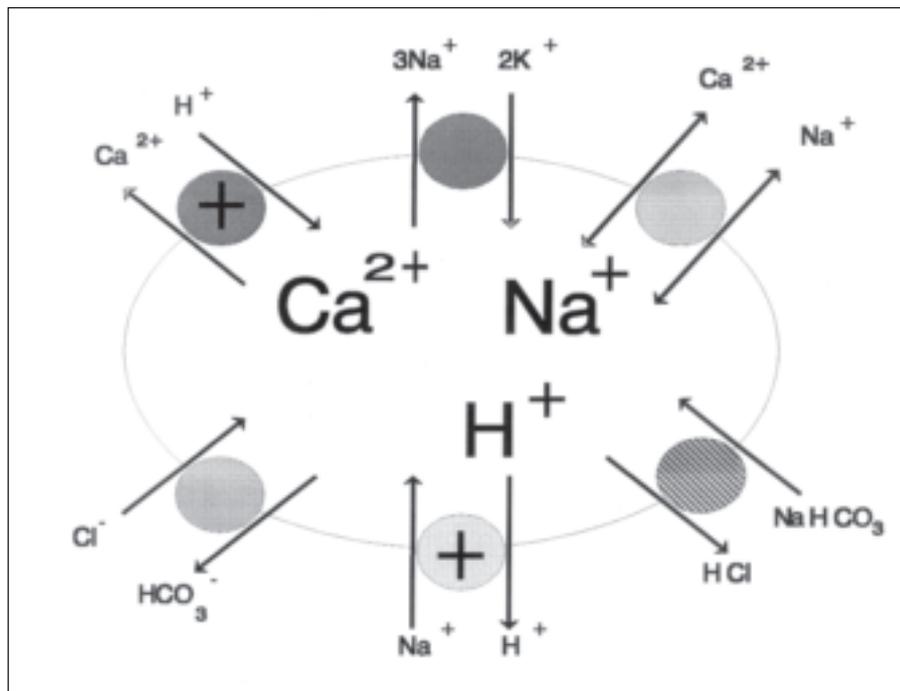


Figura 1: Fisiopatología de la hipertensión arterial a nivel celular.

(3)Feb 1990: 157 – 159) ¿La PA elevada produce hipertrofia ventricular izquierda o vice-versa?

En la 17ª Reunión bianual de la Sociedad Internacional de Hipertensión (Amsterdam, junio 1998) se definió la **Enfermedad Vascul ar Hipertensiva** como una “Enfermedad de base hereditaria, que produce o incrementa el crecimiento cardiovascular, y que habitualmente en la tercera a quinta década de la vida presenta una presión arterial elevada”. Quiero destacar las palabras “crecimiento” y “habitualmente” de la definición. Habitualmente, implica que puede existir enfermedad hipertensiva “sin PA elevada”. Pero vamos a fijarnos en la palabra “crecimiento”. Los nefrólogos habíamos visto a menudo los vasos arteriolares de las biopsias renales. Y sabíamos que en los hipertensos, el crecimiento de la pared del vaso que se observaba, dependía de multiplicación de las células del músculo liso vascular. Esto se denomina “hiperplasia”. Pero seguíamos usando el término “hipertrofia cardiovascular”, como todo el mundo. A partir de 1998, debe quedar claro que en el crecimiento cardiovascular de los hipertensos, el corazón es la excepción (los cardiomiocitos adultos no se pueden multiplicar), y lo que predomina es la hiperplasia. Y de lo que fallecen los hipertensos es de complicaciones isquémicas derivadas de que la hiperplasia de las paredes arteriolares ocluye la luz vascular. En mis trabajos experimentales (una década antes) se observaba lo mismo: los

miocitos vasculares en cultivo (y por tanto no sometidos a presión) se multiplicaban a mayor velocidad en presencia de angiotensina -2. Los oncólogos ya lo sabían desde varios años antes. La Ag-2 añadida a cultivos de células tumorales de varias estirpes no vasculares, lograba que se multiplicaran más rápido. Luego la Ag-2 es un mitógeno, y puede condicionar el crecimiento vascular en ausencia de PA elevada. Esta pudiera ser la explicación de por qué a los hijos de los hipertensos les crecía el corazón antes de que les subiera la PA (hecho inexplicable según la fisiología de Guyton).

TABLA 2  
Genes candidatos principales en la hipertensión arterial esencial

CROMOSOMA	LOCUS	FENOTIPO	ASOCIACIÓN	LIGAMIENTO
1	p36.2	PNA	H	-
1	p36.1-35	Na/H	H	-
1	q21.3-32.3	REN	H	+
1	q42-43	AGT	H	+
3	q21-25	AT2R1	H	+
4	p16.3	ADUa1	H	+
5	q31-32	ADRB2	H	+
6	p23-24	END1	H	+
7	q35-36	NOS3	H	-
10	q24-26	ADRA2A	H	+
11	p15.5	IGF2	H	-
16	q22.1	HAPT	H	+
17	q23	ECA	H	+
19	p13.2	INSR	H	+
19	p13.1-13.2	LDLR	H	+

Otros autores apuntaban a otros mecanismos: la sal tiene mucho que ver con la HTA. El intercambiador Na/H de las células (inhibido por amiloride) introduce sodio en el citosol, y además estimula la mitosis. En las células de los hipertensos hay más sodio que en las de los normotensos, Luego una anomalía del intercambiador pudiera tener que ver con la HTA.

También el calcio intracelular está elevado en los hipertensos. La bomba de calcio, que lo saca de la célula, pudiera ser genéticamente defectuosa y producir la HTA. Los hijos de hipertensos eliminan mas calcio urinario y esto aumenta si comen con más sal.

Al final, casi todos los que estudiamos sobre el tema, incluyendo a los genetistas, llegamos a la conclusión final de que no existía una anomalía genética de los transportadores de iones (Figura 1) de la membrana celular, y que las alteraciones observadas en el transporte de iones eran funcionales, y dependían de una anomalía (o varias) “precoz”, y que pudiera radicar en canales de iones, tanto de la membrana celular externa como de la del retículo sarcoplásmico.

Probablemente una de las anomalías “precozes” sea la mayor acidosis intracelular que se observa en los hipertensos, y que condiciona un mayor calcio y sodio intracelular (Intracellular acidification associated with changes in free cytosolic calcium: evidence for Ca2+/H+ exchange via a plasma membrane Ca2+ ATPase in vascular smooth muscle cells. J. Daugirdas, J. Arrieta, M. Ye, G. Flores, D.C. Battle. Journal of Clinical Investigation, 1995; 95: 1480-1489)

En Genética, las investigaciones en busca de “Gen de la HTA” no aportan resultados claros. Pero ¿no se ha secuenciado ya todo el genoma humano? Esta ha sido una

afirmación demasiado periodística. Es cierto que ya conocemos unos 20 genes “candidatos” de la HTAE (Tabla 2), pero estos genes condicionan más de 120 proteínas “candidatas”, y en ellas más de 500 polimorfismos que pudieran motivar las anomalías que, con el paso de los años condicionan una subida de la PA en el adulto. Por ello, durante las primeras dos décadas del milenio va a ser aún necesario investigar sobre fisiopatología de la HTA, en espera de que los estudios genéticos se correlacionen con las anomalías precoces encontradas.

En la actualidad, los estudios más prometedores se refieren al gen del Angiotensinógeno (cromosoma 1 q42-43), y el de la alfa-1-antitripsina (cr 4 p16,3).

No quisiera olvidar a los recientes Premios Nóbel de Química, Dres. P. Agre y R. Mackinnon, cuyos estudios sobre los canales de cloro y de agua darán probablemente mucho que hablar en la fisiopatología de la HTA en los próximos años. Es cierto que todo está en los genes, pero que de momento, desconocemos bastante sobre los mecanismos intermedios entre los genes y la patología.

En resumen, apreciarán que apenas he hablado de presiones. La HTA es mucho

más que la elevación tensional. La mera reducción de la PA no es suficiente para garantizar el que un hipertenso llegue a centenario. La terapia precoz y la terapia génica parecen ser las claves. ¿debemos tratar la fase prehipertensiva? ¿el tratamiento antihipertensivo tiene efectos génicos? Intentaré dar unas pinceladas sobre el tema:

–Parece que en ratas SHR (espontáneamente hipertensivas) el tratamiento con IECAs antes de la 10ª semana de vida, durante 4 semanas, reduce la PA y su efecto se mantiene tras la supresión del tratamiento (Harrap SB et al. Hypertension 1990; 16:603-614)

–IECAs, DHP y Betabloqueantes reprimen completamente el fenotipo hipertensivo en etapas precoces del desarrollo. (Freis ED. En Laragh y Brenner (eds): Hypertension, 1995: 2741-2751)

–Los IECAs administrados precozmente a SHR, reducen la TA y este efecto se transmite a la prole. (Wu JN, Berecek KH. Hypertension 1993; 22:139-146)

Es bien sabido que los IECAs actúan sobre protooncogenes c-fos y c-myc. Pero no sabemos mucho más, y además no todo va a depender de fármacos:

–Sabemos que la obesidad abdominal actúa sobre genes de la apoptosis vascular, y que el stress estimula la expresión del gen del TNF-alfa.

–Factores tan “ambientales” como la temperatura ambiental elevada corrigen la HTA en ratas SHR (Malo D et al. Am J Hypertens 1990; 3:400-404).

Lo de la obesidad abdominal parece fácil de solucionar, aunque los afectados opinen lo contrario, pero no creo que nuestras Autoridades Sanitarias incluyan en su Catálogo de Prestaciones las terapias de reposo “anti-stress” en climas cálidos como tratamiento de la HTA. Esto de momento solo se puede aplicar a las felices ratas SHR.

Como recomendaciones finales, unas pocas frases con las que meditar:

–El hipertenso no se hace – Nace.

–Los hijos de hipertensos, también lo son. No esperemos a que lo demuestren con una subida de PA, o algo peor.

–Tratemos a los hipertensos, y no a su tensión.

–El objetivo de la terapia es que el hipertenso llegue a centenario, no que tenga sus parámetros normales.

## **PUBLICIDAD ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO**

### **ASOCIACIÓN GASTROENTEROLÓGICA VIZCAÍNA**

#### **Sesiones previstas año 2004**

**29 de Enero de 2004 jueves**

#### **Tema “ECOENDOSCOPIA EN PATOLOGÍA BILIOPANCREÁTICA**

Ponente: Dr. Barturen. Servicio de Digestivo. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

**Día 26 de Febrero de 2004, jueves**

#### **Tema: “LINFOMA GÁSTRICO MALT”**

Ponente: Dr. Gomollón. Sº Digestivo Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

**Día 25 de Marzo de 2004, jueves**

#### **Tema: “DISFAGIA OROFARINGEA. MANEJO”.**

Ponente: Dr. P. Clavé Civit. Servicio Digestivo. Hospital de Mataró. Barcelona

**Día 3 de Abril de 2004 SABADO**

**Asamblea Extraordinaria de la Sociedad Vasco-Navarra de Patología Digestiva**

#### **Tema: “CÁNCER DE COLON FAMILIAR. DIAGNÓSTICO Y PAPEL DEL ESTUDIO GENÉTICO”**

Ponente: Dr. Castell. Sº Digestivo. Hospital Clinic Barcelona.

**Día 27 de Mayo de 2004, jueves.**

#### **Tema “TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA VHB”**

Ponente: Dr. Manuel García-Bengoechea Sº Digestivo Complejo Hospitalario Donostia .San Sebastián.

Todas las actividades se desarrollarán en el Salón de Actos de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.  
Información: Secretaría de la Academia: Tel.: 944 233 768 - Fax: 944 230 111

## **Tumores malignos primarios de intestino delgado: Análisis de una serie**

*Malignant neoplasms of the small bowel: Analysis of a series*

M. Echenique-Elizondo, J. A. Amondarain-Arratibel, C. Lirón-de-Robles-Sanz

Hospital Donostia. Departamento de Cirugía.  
Universidad del País Vasco. UD Medicina-EHU. Donostia-San Sebastián

### RESUMEN

**Objetivos:** Analizar las características de tumores malignos de intestino delgado tratados quirúrgicamente y su evolución posterior.  
**Material y Métodos:** Se han revisado retrospectivamente 24 casos de pacientes afectados de tumores primarios en un nuestro Hospital, entre los años 1977 y 2002.  
**Resultados:** Los tumores encontrados correspondieron a: adenocarcinoma, carcinoides, leiomiomas, leiomiomas, linfoma. Clínicamente se manifestaron por dolor abdominal, cuadro obstructivo, hemorragia digestiva.  
**Conclusiones:** Los tumores malignos de intestino delgado son procesos poco frecuentes, que generalmente se diagnostican en la presencia de alguna complicación evolutiva.  
**Palabras clave:** Intestino delgado, tumor, maligno.

### SUMMARY

**Hypothesis:** Study a series of patients treated for malignant neoplasm of the small bowel and outcome.  
**Methods:** 24 cases attended at the same hospital in the last 20 years are studied in retrospective.  
**Results:** Neoplasms were: adenocarcinoma, carcinoid, leiomyosarcoma, lymphoma. Abdominal pain, bowel obstruction and hemorrhage were the leading presenting symptoms.  
**Conclusions:** Primary small bowel neoplasms are rare and usually diagnosed after complications on its evolution.  
**Key words:** Small-bowel, neoplasm, malignant.

### LABURPENA

**Emaitzak:** Aurkitutako tumoreak hauexenak ziren: adenokartzinoma, kartzinoidea, leiomiomas, leiomiomas eta linfoma. Klinikoki, sabelaldeko mina, buxaduragatiko koadroa eta digestio-odoljarria diagnostikatu dira.  
**Ondorioak:** Heste meharreko tumore gaiztoak gutxitan agertzen dira eta, oro har, konplikazio ebolutiboetan diagnostikatu dira.  
**Hitz gakoak:** Hester mehar, tumore, gaizto.

Correspondencia:  
Miguel Echenique-Elizondo  
Unidad Docente de Medicina. UPV-EHU  
P. Dr. Begiristain, 105  
20014 Donostia-San Sebastián  
Tel.: +34 943007319  
Fax.: +34 9430073300  
Correo electrónico: gepecelm@sc.ehu.es  
Recibido: 22-10-02  
Aceptado: 1-10-03

### Introducción

Los tumores malignos de intestino delgado representan entre el 1 y el 2% de todas las neoplasias de tumores de origen gastrointestinal y menos del 0,1% de los tumores totales que afectan al organismo (1, 2, 3). Por ello su diagnóstico puede verse dificultado al no ser considerados en el diagnóstico diferencial de procesos abdominales de manifestación sindrómica o inespecífica (4, 5).

### Material y Métodos

Hemos procedido a revisar, de forma retrospectiva, los casos de tumores malignos primarios de intestino delgado atendidos en el Hospital Donostia entre los años 1977 y 2000. Se han estudiado aquellos tumores que fueron intervenidos, no incluyendo casos de sospecha diagnóstica, ni hallazgos autópsicos.

Han sido excluidos del estudio:

- 1.- Lesiones polipoideas, tumores y procesos de naturaleza benigna en el momento del diagnóstico.
- 2.- Tumores ampulares y periampulares.
- 3.- Tumores malignos secundarios y metastásicos.

El propósito del trabajo ha sido el determinar:

- a) Tipos tumorales observados en el período considerado
- b) Tratamiento realizado.
- c) Resultados a largo plazo

### Resultados

Hemos encontrado un total de 24 casos de tumores intestinales malignos primarios intervenidos. Los tipos histológicos aparecen reflejados en la Tabla I. La distribución por sexos fue: varones 14 (58,3%), mujeres 10 (41,6%). La edad media global de la serie fue de 51+/-16,7 años. El diagnóstico fue preoperatorio en 9 (37,5) casos, siendo en 15 (62,5%) con-

**TABLA I**  
**Tipos histológicos**

TIPOS HISTOLOGICOS	N	%
Adenocarcinoma	10	41,6
Carcinoide	3	12,5
Linfoma	5	20,8
Leiomiomasarcoma	3	12,5
Liposarcoma	1	4,1
Fibrosarcoma	1	4,1
Angiosarcoma	1	4,1

secuencia de hallazgos operatorios por indicación quirúrgica sintomática. Las localizaciones de los tumores fueron: Tabla II. Presentaron evidencia de enfermedad metastásica en el momento de la intervención (Tabla III). Pudieron ser tratados quirúrgicamente con finalidad curativa 16/24 (66,6%). (Tabla IV).

**TABLA II**  
**Localización tumoral**

LOCALIZACION	DUODENO	YEYUNO	ILEON
Adenocarcinoma	3	5	2
Carcinoide	-	-	3
Linfoma	-	1	4
Leiomiomasarcoma	1	1	1
Liposarcoma	1	-	-
Fibrosarcoma	-	-	1
Angiosarcoma	1	-	-

**TABLA III**  
**Afectación a distancia en el momento del tratamiento**

ENFERMEDAD METASTASICA AL DIAGNOSTICO	N	%
Adenocarcinoma	3	5
Carcinoide	-	-
Linfoma	-	1
Leiomiomasarcoma	1	1
Liposarcoma	1	-
Fibrosarcoma	-	-
Angiosarcoma	1	-

**TABLA IV**  
**Tipo de finalidad de la intervención**

	N RESECABLES FINALIDAD CURATIVA	%
Adenocarcinoma	7	70
Carcinoide	1	33,3
Linfoma	3	60
Leiomiomasarcoma	2	66,6
Liposarcoma	1	100
Fibrosarcoma	1	100
Angiosarcoma	0	0

No ha sido posible realizar seguimiento a largo plazo a 15 casos por lo que no hemos podido obtener resultados fiables de supervivencia.

**Discusión**

Dependiendo de la histología, el cáncer del intestino delgado es tratable y a veces

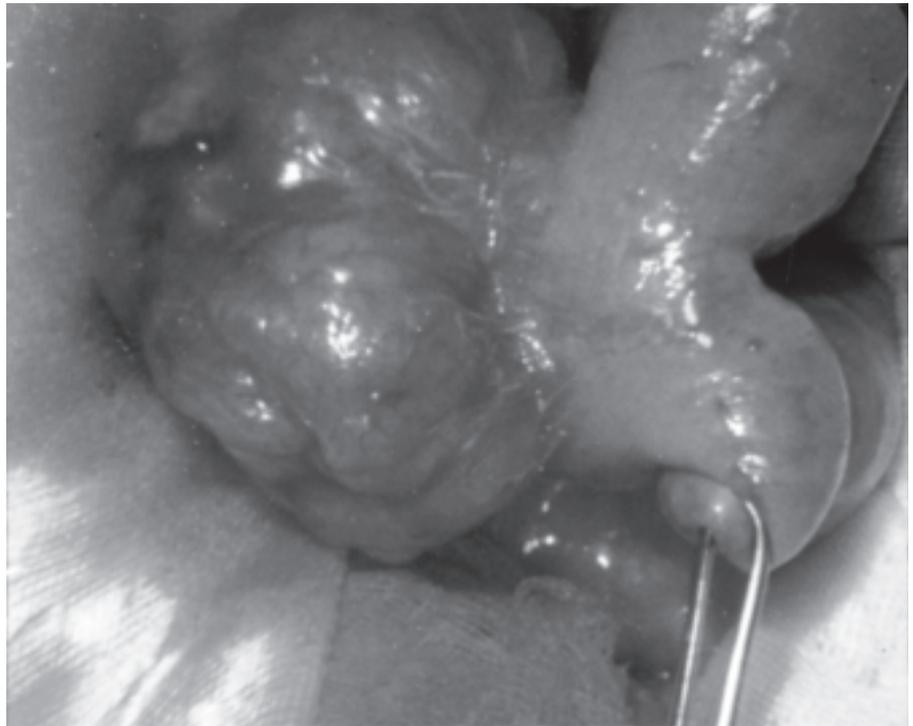


Figura 1. Leiomiomasarcoma duodenal.

curable (2). Los adenocarcinomas, linfomas, sarcomas y tumores carcinoides representan la mayoría de las neoplasias malignas del intestino delgado que, en su totalidad, representan sólo del 1% a 2% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales (6, 7).

La clasificación celular de tumores malignos del intestino delgado es (6):

- 1.- Adenocarcinoma (mayoría de casos)
- 2.- Linfoma primario intestinal (poco común) generalmente de tipo no Hodgkin
- 3.- Sarcoma (más comúnmente leiomiomasarcoma y, rara vez, angiosarcoma o liposarcoma)
- 4.- Carcinoide
- 5.- Tumores del estroma gastrointestinal (6, 8, 9)

El carcinoma primario del intestino delgado se origina de preferencia en el duodeno (en la vecindad de la papila de Vater) y en el yeyuno. El ubicado cerca de la papila tiende a ser poliposo; los otros son ulcerados, en general anulares. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma tubular (10). El carcinoma del intestino delgado puede ser una complicación rara de la enfermedad de Crohn (11) o de la enfermedad celíaca, duplicaciones intestinales (12) o divertículo de Meckel (13). La existencia de afectación metastásica ha sido descrita hasta en el 70% de los casos en el momento del diagnóstico, siendo el adenocarcinoma el más fre-

cuento en producirlo, con afectación linfática mesentérica y hepática (14).

Lo mismo sucede en los carcinoides intestinales en los que existe una relación directa entre el tamaño tumoral y la existencia de metástasis (ganglionares y hepáticas), estando el síndrome carcinoide clínico relacionado con dicho proceso metastático, sobre todo a nivel hepático. El carcinoide es una neoplasia de células endocrinas intraepiteliales. Se localiza, en orden de frecuencia, en: apéndice cecal, íleon, y otros segmentos del tubo gastrointestinal (15). La mayoría de ellos son pequeños en el momento del diagnóstico, particularmente en el apéndice cecal, donde constituyen un hallazgo. Cuando miden menos de 1 cm. en el momento de la extirpación no presentan recidiva ni metástasis (7).

Los sarcoma de fibra muscular lisa producen metástasis fundamentalmente por contigüidad y por vía hematógena, con siembras peritoneales e invasión de estructuras vecinas (16).

Los linfomas primarios del intestino delgado se originan en el tejido linfoide de la mucosa (17). Se trata de linfomas no-Hodgkin, la mayoría de linfocitos B. Se reconocen dos formas principales de linfoma del intestino delgado: a) Linfoma de tipo mediterráneo (frecuente en el Medio Oriente y en las costa sudoriente del Mediterráneo). Se presenta en regiones con bajo nivel socio-económico, general-



Figura 2. Fibrosarcoma ileal.

mente en hombres menores de 30 años. Afecta predominantemente el duodeno o yeyuno proximal, con infiltración extensa o difusa de la mucosa y submucosa: puede manifestarse clínicamente por malabsorción. Citológicamente es un linfoma linfoplasmocítico; algunos secretan cadena alfa de inmunoglobulina A (enfermedad de cadena alfa). b) Linfoma de tipo occidental. Afecta a niños menores de 10 años o adultos mayores de 40 años. Se presenta como una masa tumoral, más común en el íleon y se manifiesta clínicamente por obstrucción y hemorragia.

Las neoplasias malignas del intestino delgado son principalmente (> o = 50%) adenocarcinomas, y son más comunes en el duodeno y en el yeyuno que en el íleon. Los carcinomas del intestino delgado pueden ocurrir sincrónica o metacrónicamente en sitios múltiples. Los leiomiomas

ocurren con mayor frecuencia en el íleon. Es poco común encontrar un linfoma maligno como una lesión solitaria del intestino delgado. El linfoma maligno primario localizado intestinal es raro. Representa el 5% de todos los linfomas. Se ha determinado su multicentricidad en el 20% de los casos y guarda relación directa en su origen en el tejido linfoide propio intestinal (18).

El Comité Americano Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) ha recomendado la clasificación TNM para el stadaje de éste tipo de neoplasias (19).

El diagnóstico radiológico es el procedimiento más comúnmente empleado en aquellos casos de diagnóstico preoperatorio, habiéndose registrado series que lo consiguen en el 50% de los casos. La endoscopia es de utilidad en tumores de localización alta, que permiten apoyar en diagnóstico etiológico mediante biopsia y/o estudio citológico (20). La angiografía ha sido útil en caso de tumores muy vascularizados, como el leiomiomasarcoma. La ecografía, tomografía axial computadorizada y la resonancia magnética, si bien tienen poco valor en el diagnóstico del tumor primario son de gran valor para realizar estudios de extensión en los procesos metastásicos y diferenciar si se trata de un tumor primario intestinal ó afectación secundaria a otros procesos neoplásicos de diferente localización (21).

Las complicaciones evolutivas incluyen cuadros obstructivos de intestino delgado

–bien mecánica simple, por enfermedad metastásica local, ó procesos de invaginación (22, 23) sobre el núcleo tumoral primario (24), hemorragia digestiva y perforación (25).

Como en otras neoplasias malignas gastrointestinales, la modalidad predominante de tratamiento es la cirugía, cuando la resección es posible, y la curación se relaciona con la posibilidad de resección quirúrgica completa. La supervivencia general a 5 años para adenocarcinoma resecable es de sólo 20%. La supervivencia a 5 años para leiomiomasarcoma resecable, el sarcoma primario más común del intestino delgado, es de aproximadamente 50%. Un 20% de las lesiones malignas del intestino delgado son tumores carcinoides, los cuales ocurren con más frecuencia en el íleon que en el duodeno o el yeyuno y pueden ser múltiples.

El tratamiento es esencialmente quirúrgico, con resección tumoral y afectación de vecindad si bien es posible realizarla en la mitad de los casos tratados. La resección entero-mesentérica suele ser suficiente en tumores de yeyuno e íleon. En aquellos de localización duodenal procedimientos más amplios, incluyendo la duodenopancreatectomía cefálica –Kausch-Whipple– (26, 27) pueden estar indicadas. La localización ileal distal en las proximidades de la válvula de Bauhin son subsidiarias de hemicolectomía derecha sobre la base de la vascularización ileocólica. Procedimientos derivativos pueden tener su indicación en tumores metastásicos con fenómenos obstructivos con fin exclusivamente paliativo (28).

Solamente los linfomas intestinales son radiosensibles, por lo que su indicación fundamental, sola ó combinada con quimioterapia puede ser empleada en tumores metastásicos irreseccables. El resto de los tipos histológicos son radioresistentes.

El pronóstico global está influenciado por factores tales como: extensión local de la enfermedad, grado de invasión linfática, diferenciación celular y la existencia de metástasis a distancia. En resecciones de finalidad curativa se obtienen supervivencias globales en torno al 45%, siendo de peor pronóstico los tumores de estroma conectivo-vascular, adenocarcinomas, el linfoma, el leiomiomasarcoma y el carcinóide, por éste orden.

Considerando los diferentes tipos histológicos las opciones de tratamiento son las siguientes:

Para el adenocarcinoma: a) Para enfermedad primaria resecable: resección quirúrgica radical (6). b) Para la enfermedad primaria irreseccable: desvío quirúrgico de la lesión obstructora radioterapia paliativa. Se encuentran en fase de evaluación clí-

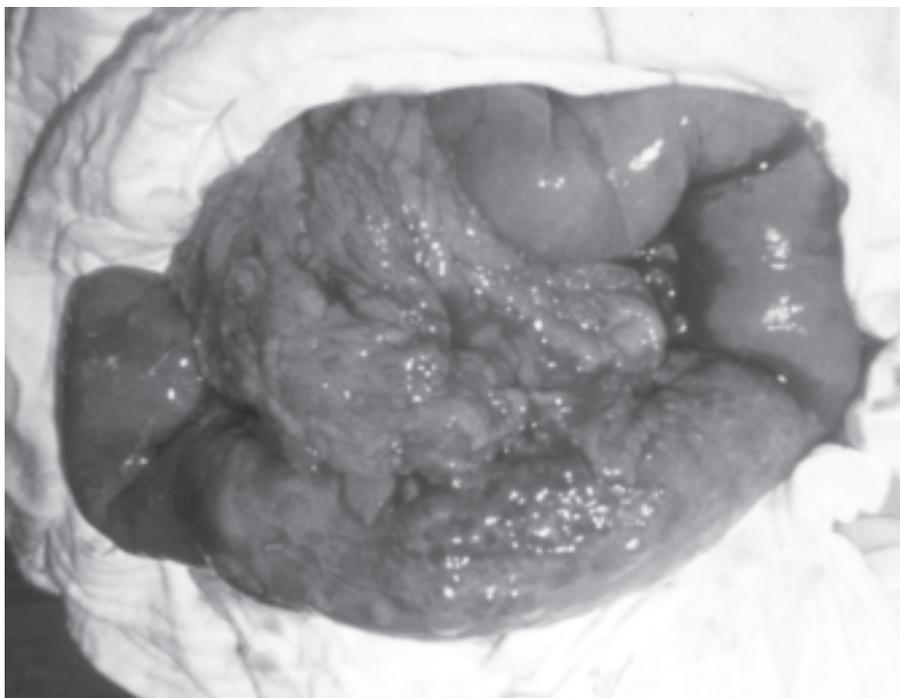


Figura 3. Linfoma primitivo intestinal.



Figura 4. Invasión ileo-cólica por linfoma primitivo intestinal localizado.

nica: 1. Para la enfermedad primaria irresecable: pruebas clínicas que evalúan métodos para mejorar el control local, tales como el uso de radioterapia con radiosensibilizadores con o sin quimioterapia sistémica. c) Para la enfermedad metastática irresecable: pruebas clínicas que evalúan el valor que tienen los fármacos anticancerosos nuevos y productos biológicos (estudios en fase I y II).

Para el linfoma primario intestinal: a) Para la enfermedad localizada en la pared intestinal (etapa IE): resección quirúrgica sola puede bastar si 12 o más ganglios linfáticos son resecaados y se demuestra que no están invadidos. Debe considerarse agregar poli-quimioterapia. b) En el caso de extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos regionales: resección quirúrgica al momento del diagnóstico. La quimioterapia de combinación es entonces el tratamiento de elección. c) Para la enfermedad irresecable y extensa: la quimioterapia de combinación es el tratamiento preferido la radioterapia a menudo se emplea para reducir el riesgo de recidiva en la base del tumor.

Para el leiomiomasarcoma de intestino delgado: a) Para la enfermedad primaria rese-

cable: resección quirúrgica radical. b) Para la enfermedad primaria irresecable: derivación quirúrgica en caso de lesión obstructiva y radioterapia complementaria. c) Para la enfermedad metastática irresecable: cirugía paliativa, radioterapia paliativa ó quimioterapia paliativa.

En el caso de enfermedad recurrente del intestino delgado: a) Para adenocarcinoma metastático o leiomiomasarcoma, no hay una quimioterapia eficaz estándar para adenocarcinoma metastático recidivante o leiomiomasarcoma del intestino delgado. Todos los pacientes deben ser considerados candidatos para pruebas clínicas que estén evaluando el uso de nuevos fármacos anticancerosos o productos biológicos en ensayos en fase I y II. b) Para la enfermedad

localmente recidivante:

- Cirugía
- Radioterapia paliativa
- Quimioterapia paliativa
- Ensayos clínicos evaluando las formas de mejorar el control local, tales como el

uso de radioterapia con radiosensibilizadores con o sin quimioterapia sistémica.

### Referencias bibliográficas

1. Chow JS, Chen CC, Ahsan H, et al.: A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973-1990. *International Journal of Epidemiology* 1996, 25: 722-8.
2. Prieto Nieto, I.; Pérez Robledo, J.P.; Rodríguez Montes, J.; Alvarez, J.; D.Hardisson, J.; Larrauri Martínez, L.; García Sancho Martín, L. Tumores malignos primarios del intestino delgado. *Cir Esp* 1.999, 65: 500-3.
3. Chow, W.; Linet, M.; MaLaughlin, J.; Hsing, A.; CoChien, H.; Blot, W. Risk factor for small intestine cancer. *Cancer Causes Control* 1.993, 4: 163-9.
4. Kusumoto, H.; Takahashi, I.; Yoshida, M.; Maehara, Y.; Watanabe, A.; Oshiro, T. Primary malignant tumors of the small intestine. Analysis of 40 japanese patients. *J Surg Oncol* 1.992, 50: 139-43.
5. Maglente, D.; O'Connor, K.; Basette, J.; Chernish, S.; Kelvin, F. The role of the physician in the diagnosis of primary malignant tumors of the small intestine. *Am J Gastroenterol* 1.991, 86: 304-8.
6. Coit DG: Cancer of the small intestine. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997, pp 1128-1143.
7. Matsuo S, Eto T, Tsunoda T, et al.: Small bowel tumors: an analysis of tumor-like lesions, benign and malignant neoplasms. *European Journal of Surgical Oncology* 1994, 20: 47-51.
8. Shek T W, Chan G C, Khong P L, Chung L P, Cheung A N. Ewing sarcoma of the small intestine. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001, 23: 530-2.
9. Carip C, de Beaumont T. Malignant histiocytotofibroma of the small intestine in a young immune deficient patient. *Presse Med* 2002, 31: 214-6.

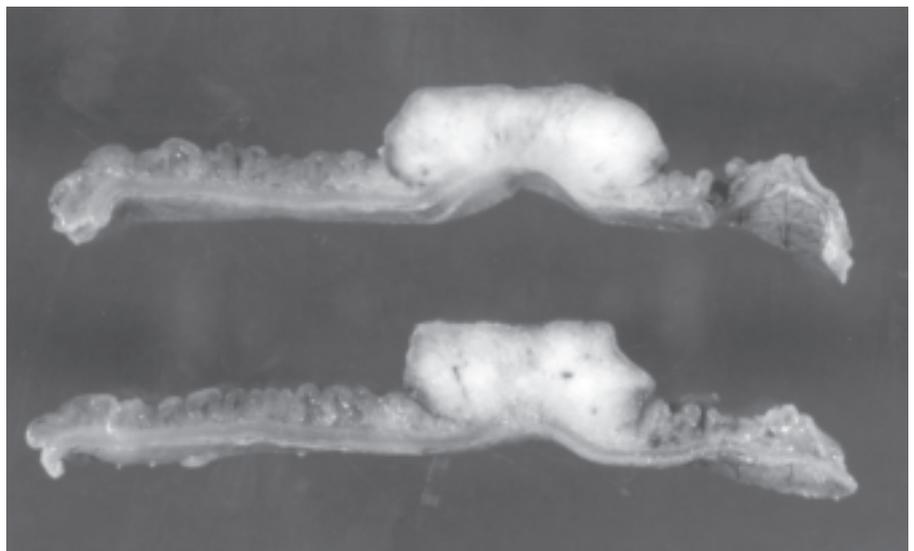


Figura 5. Pieza de resección. Caso de la Figura 4.

10. Martín Fernández, J.; García Rojo, M.; Sancho Calatrava, E.; Santos Blanco, J.M.; González García, J.; Padilla Valverde, D. Adenocarcinomas yeyunoileales. *Cir Esp* 1.997, 61: 302-5
11. Richards, m.; Rickett, R.; Nance, F. Crhon's disease-associated carcinoma. *Ann Surg* 1.989, 209: 764-73.
12. Fletcher DJ, Goodfellow PB, Bardsley D. Metastatic adenocarcinoma arising from a small bowel duplication cyst. *Eur J Surg Oncol* 2002, 28: 93-4.
13. Kusumoto, H.; Yoshitake, H.; Mochida, K.; Kumashiro, R.; Sano, C.H.; Inutsuka, S. Adenocarcinoma in Meckel's diverticulum. *Am J Gastroenterol* 1.992, 87: 910-3.
14. Serour F, Dona G, Birkenfeld S, et al.: Primary neoplasms of the small bowel. *Journal of Surgical Oncology* 1992, 49: 29-34.
15. Thompson, G.B.; VanHeerden, J.A.; Martin, J.K.; Schutt, A.J.; Ilstrup, D.M.; Carrey, J.A. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Presentation, management and prognosis. *Surgery* 1.985, 98: 1054-63.
16. Takagi Y, Katada M, Mori S, Saji S, Shimokawa K, Yosikawa T, Moriwaki H. Leiomyosarcoma of the small intestine presenting with bacterial overgrowth syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2002, 34: 104-5.
17. Shia J, Teruya-Feldstein J, Pan D, Hegde A, Klimstra DS, Chaganti RS, Qin J, Portlock CS, Filippa DA. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a clinical and pathologic study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 2002, 26: 216-24.
18. Smejkal P, Pazdro A, Smejkal M, Polanecky O, Soukup J. Lymphoma of the small intestine. *Rozhl Chir* 2002, 81: 37-9.
19. Small intestine. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997, pp 77-81.
20. Pennington, L. Neoplasias del intestino delgado. En Zuidema, G. ed. *Cirugía del aparato digestivo*. Buenos Aires: Panamericana. 1.997, pp 523-550.
21. DeCastro Gutiérrez, J.; Estol Pérez, N.; Verge Shulte-Eversum, J. Leiomiosarcomas intestinales. *Cir Esp* 1.994, 55: 25-8.
22. Galati G, Bononi M, Fiori E, De Cesare A, Sammartino F, Tiziano G, Cangemi V. Lipoma of the small intestine: a rare cause of intestinal invagination. *G Chir* 2001, 22: 349-51.
23. Trca S, Gurlich R, Vernerova Z, Krska Z. Invagination—the first manifestation of leiomyosarcoma. *Rozhl Chir* 2002, 81: 123-6.
24. Ogawa S, Minowa O, Ozaki Y, Kuwatsuru R, Sumi Y, Maehara T. Small bowel intussusception caused by intestinal angiosarcomatosis: usefulness of MR enteroclysis with infusion of water through a nasojejunal catheter. *Eur Radiol* 2002, 12: 534-6.
25. Octavio de Toledo, J.m.; Gómez Lorenzo, F.; Domingues, J.M.; Bernardes, J.; Trillo, P.; Castillo, E. Cirugía de urgencia por tumores de músculo liso gastrointestinales. *Cir Esp* 1.994, 55: 112-5.
26. Rose DM, Hochwald SN, Klimstra DS, et al.: Primary duodenal adenocarcinoma: a ten-year experience with 79 patients. *J Am C Surg* 1996, 183: 89-96.
27. Varma D, Prakash K, Augustine P, Mahadevan P, Ramesh H. Brunner's gland adenoma with circumferential duodenal involvement. *Indian J Gastroenterol* 2001, 20: 243-4.
28. Marchettini P, Sugarbaker PH. Mucinous adenocarcinoma of the small bowel with peritoneal seeding. *Eur J Surg Oncol* 2002, 28: 19-23.

## PUBLICIDAD - ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

### Comentario artístico



Antonio Moro (Anthonius van Dashort). Utrecht, Holanda, c. 1516/1520-Amberes, Bélgica, 1576/1577

**RETRATO DE FELIPE II**, c. 1549-1550

Óleo sobre roble, 107,5 x 83,3 cm

Inscripción en la parte superior izquierda: *Phillip 2<sup>o</sup>, King of Spain. / Ant More. P<sup>t</sup>*

Adquirido en 1992

Nos encontramos ante uno de los más sobresalientes retratos de Felipe II pintado por Antonis Mor, llamado en España Antonio Moro. Nació en Utrecht donde tuvo como maestro al pintor italianizante Jan Van Scorel, estableciéndose poco después en Amberes. Protegido por Granvela, es introducido en la corte de Bruselas en 1549. Fue pintor de corte de María de Hungría y de su sobrino Felipe II. En España, en contacto con la rigurosa etiqueta de los Austria, desarrolló las claves de su inigualable maestría en el género del retrato, llegando a ser el retratista más famoso de su tiempo. También influyó notablemente en su discípulo Alonso Sánchez Coello, quien realizó algunos magníficos retratos, como el de doña Juana de Portugal conservado en la colección de nuestro Museo.

Esta obra retrata a Felipe II (1527-1598) cuando aún era príncipe antes de heredar el trono tras la abdicación de su padre Carlos V en 1556. Hay tres ocasiones en las que Moro pudo pintar al futuro monarca, entre 1549 y 1555. Lo más probable es que lo pintase entre abril de 1549 y mayo de 1550, cuando inició su contacto con la corte de los Habsburgo y tal vez coincidió con el príncipe al realizar éste un viaje a los Países Bajos a instancias de su padre el emperador. Felipe tendría entonces veintidós años de edad.

El príncipe aparece vestido con un rico traje del que asoman las mangas acuchilladas de seda; lleva en el cuello el Toisón de Oro y a la cintura una lujosa espada. Apoya su mano derecha sobre una mesa cubierta con un tejido cuyo color se proyecta hacia nosotros. La vestimenta negra y el fondo neutro, muy oscuro, hacen que se destaque su rostro pintado con sutiles veladuras, según la tradición flamenca. Felipe, aparece como un aristócrata y distinguido joven y se dirige al espectador con una mirada incisiva y un tanto inquietante. Moro destaca por captar en sus retratos la psicología de los personajes representados pero sobre todo, porque logra transmitir la sensación de vida como ningún artista. La inscripción que presenta, con el nombre del artista, es posterior a la fecha de realización de la obra.

**BILBOKO ARTE EDER MUSEOA**  
**MUSEO DE BELLAS ARTES DE BILBAO**  
 Museoko Plaza, 2 - Tel.: 944 396 137  
 Internet: [www.museobilbao.com](http://www.museobilbao.com)

**ANUNCIO  
SCHERING  
PLOUGH  
[16]**

## Urgencias en oncología

### *Urgencies in oncology*

R. Barceló, A. Muñoz, P. Rodríguez<sup>§</sup>, T. Pérez.

Servicio de Oncología Médica  
Hospital de Cruces. Osakidetza. Barakaldo. Bizkaia  
§ Médico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria

#### Introducción

Podemos definir como urgencias aquellas situaciones agudas que requieren una actuación médica rápida y no demorable, bien para diagnóstico, bien para tratamiento.

En Oncología, más que en otros casos, la consulta urgente suele venir determinada por la percepción subjetiva del paciente y familia ante síntomas nuevos o variación en los ya existentes.

Esa subjetividad nos puede llevar a los dos extremos: no consultar ante situaciones urgentes y graves, o consultar repetidamente ante el mínimo motivo.

En la valoración inicial, si se conoce la existencia subyacente de una neoplasia se deberá individualizar, teniendo en cuenta todos los datos al alcance de la mano en ese momento acerca del tumor, acerca del paciente y acerca del tratamiento antitumoral realizado o en desarrollo. De la interacción de los tres parámetros se elegirá la pauta individual para ese paciente, ni más ni menos agresiva de lo indicado. Es decir, la decisión de medidas más o menos heroicas tienen que apoyarse en datos como si el tumor está activo o en remisión, si la intención del tratamiento es curativa o paliativa, si ya falló alguna línea de tratamiento antitumoral, o si el paciente tiene enfermedades concomitantes graves.

También puede no estar diagnosticado el cáncer subyacente, y bien debutar en ese episodio o incluso, no tener nada que ver la consulta urgente con ese cáncer no conocido.

Si se conoce la existencia de un cáncer y la consulta urgente es debida a él, estamos ante una manifestación de la historia natural de ese cáncer. Es el caso del paciente con cáncer de pulmón ya tratado que consulta por disnea o dolor no controlado, o el paciente con cáncer de riñón no reseccable que consulta por hematuria.

Si no se conoce la preexistencia de cáncer y la consulta se debe a él, estaremos ante el síntoma de debut, lo cual exige alto grado de sospecha para llegar al diagnóstico en situaciones urgentes. Es el caso de la compresión medular de debut en un paciente que tenga un solapado cáncer de próstata o de pulmón no conocido, o el caso del paciente al que una hematemesis lleve a diagnosticar un cáncer de estómago. También puede darse que aún teniendo el paciente un cáncer diagnosticado, la consulta urgente no se deba a él, y sí a complicaciones de los tratamientos, por ejemplo, una hemorragia digestiva por gastritis aguda en paciente polimedicado, o a veces, sin relación, como apendicitis, episodios vasculares agudos coronarios o cerebrales. Por último, algunas veces, la consulta por otro motivo lleva al descubrimiento casual de una neoplasia, por ejemplo, relativamente frecuente, en pacientes con cáncer de riñón silente hallado en una exploración de imagen abdominal indicada por otro motivo (tabla 1).

Las situaciones clásicas de urgencias en Oncología las podemos clasificar por aparatos y sistemas. A continuación esbozamos algunos datos de las urgencias más comunes cardiovasculares, respiratorias, gastrointestinales, urológicas, ortopédicas, neurológicas y metabólicas.

#### Cardiovasculares

Nos referiremos brevemente a la enfermedad coronaria, el taponamiento, el fallo

cardíaco, las valvulopatías, las endocarditis, las arritmias y bloqueos, y las trombosis (1).

- **Enfermedad coronaria:** Muchas veces pasa desapercibida entre el cortejo de síntomas de un paciente con cáncer. Muchos pacientes presentan causas típicas para desarrollarla, como tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión arterial o diabetes mellitus. Otras veces se añade el efecto de los tratamientos, como la radioterapia en área precordial, con latencias a veces de hasta 15-20 años, o citostáticos relacionados con espasmo coronario, como el 5fluoro-uracilo. A la hora de plantear el tratamiento, común con la enfermedad coronaria de pacientes sin cáncer, se debe individualizar según la gravedad del episodio agudo coronario y el pronóstico de la neoplasia en ese paciente. Según eso, se indicarán betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antiplaquetares, analgesia, soporte hemodinámico, cateterismo o incluso otras medidas quirúrgicas de derivación.

- **Taponamiento cardíaco:** Puede cursar de manera más o menos aguda con síntomas neurológicos o torácicos, simulando un fallo cardíaco. Muchas veces la afectación tumoral pericárdica cursa silente, y suele ser un evento que ocurre en un contexto preterminal. La clínica típica, con pulso paradójico, distensión venosa cervical, tonos apagados, roce pericárdico, crepitantes, hepato-esplenomegalia o ascitis puede orientar. Entre los tumores que lo causan están el cáncer de pulmón, cáncer

TABLA 1  
**Causa de consulta urgente y diagnóstico de cáncer**

	URGENCIA DEBIDA AL CANCER	CONSULTA POR OTRO MOTIVO
Cáncer ya diagnosticado Cáncer no conocido	<b>HISTORIA NATURAL DEBUT</b>	<b>INTERCURRENCIA HALLAZGO CASUAL</b>
<p><b>HISTORIA NATURAL:</b> Individualizar el tratamiento urgente según el tumor, el paciente, el tratamiento antineoplásico y la urgencia actual</p> <p><b>INTERCURRENCIA:</b> Ponderar más el episodio agudo, y valorar las posibilidades de volver a la situación clínica previa al episodio</p> <p><b>DEBUT:</b> Exige un alto índice de sospecha para anticiparse a la aparición de complicaciones</p> <p><b>HALLAZGO CASUAL:</b> Prima resolver el cuadro agudo, independiente del tumor.</p>		

Correspondencia:  
Dr. R. Barceló  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital de Cruces  
Osakidetza-Servicio Vasco de Salud  
48960 Barakaldo. Bizkaia  
Recibido: 09-04-02  
Aceptado: 05-05-03

de mama, leucemias, linfomas o melanoma. Se diagnostica con estudios de imagen, típicamente con ecocardiograma. El tratamiento mejor es el de la neoplasia de base, si es posible. La evacuación por drenaje subxifoideo, las instilaciones con citostáticos o sustancias esclerosantes, la ventana pericárdica o la pericardiectomía subtotal en casos seleccionados pueden ofrecer beneficio sintomático frecuente, a veces mantenido en el 85% de los casos a los seis meses (2).

- **Fallo cardíaco:** Además de los factores predisponentes para miocardiopatía, como la hipertensión arterial evolucionada, se citan factores específicos en algunas ocasiones, como la toxicidad acumulativa por antraciclinas o la necrosis miocárdica por ciclofosfamida a dosis altas. La valoración será clínica –taquicardia, tos, galopeo, edemas, oliguria- y de fracción de eyección por gammagrafía o ecocardiografía. El tratamiento, con inotrópicos, diuréticos, etc...

- **Arritmias y bloqueos:** Los trastornos del ritmo, a veces en relación con el tratamiento citostático, como el paclitaxel, se diagnostican con el trazado electrocardiográfico y se tratan con medicación como diltiazem, amiodarona, betabloqueantes, verapamil, anticoagulantes, cardioversión, o inserción de marcapasos provisional o definitivo, según los pronósticos individuales.

- **Trombosis:** Es clásica la predisposición de cánceres como el de páncreas, estómago, colon, pulmón u ovario a desarrollar trombosis profundas venosas. Un 10-15% de los pacientes con cáncer desarrolla trombosis, y en un 3% los casos de trombosis venosas idiopáticas se declara un cáncer en los seis meses siguientes. También las situaciones de postoperatorio o encamamiento, coagulopatías, tratamientos hormonales, o infecciones pueden predisponer. El tratamiento anticoagulante, y en trombosis agudas arteriales, la trombectomía, pueden dar alivio y prevenir trombosis recurrentes.

En raras ocasiones se podrán presentar valvulopatías o endocarditis, siendo típicas aunque infrecuente, las debidas a aminas biológicas por tumor carcinoide.

## Respiratorias

Obstrucción de laringe, tráquea y bronquios, síndrome de vena cava superior, hemoptisis, trombo-embolismo pulmonar, e infiltrados pulmonares (3).

- **Obstrucción de laringe, tráquea y bronquios:** La causa más frecuente es la afectación tumoral directa de la vía respiratoria a dichos niveles. El tratamiento específico

antitumoral de cada situación es lo ideal; cuando no es factible o ya se ha agotado, las medidas sintomáticas locales con laser o endoprótesis autoexpandibles, el oxígeno, la morfina y los esteroides, pueden mejorar algo la calidad de vida.

- **Síndrome de vena cava superior:** La delgada pared de la vena cava superior la hace susceptible de compresión por el crecimiento de estructuras vecinas. En el 95% de los casos la causa será un cáncer de pulmón o un linfoma, seguido de cáncer de mama. El tipo histológico de cáncer de pulmón más frecuentemente implicado es el microcítico. A veces, la causa será no maligna, infección granulomatosa, bocio, aneurismas aórticos o mediastinitis fibrosante.

La clínica dependerá de la velocidad de instauración, del desarrollo de flujo colateral y de la presencia de válvulas venosas competentes que limiten el reflujo venoso a SNC. Los síntomas incluyen disnea, dolor torácico, tos, disfagia, cefalea o convulsiones. Se puede objetivar hinchazón de cara, cuello y brazos, distensión venosa, cianosis o disfonía. En ausencia de clínica neurológica o de obstrucción traqueal se puede demorar el tratamiento hasta la obtención de una muestra diagnóstica, si se carece de ella. El tratamiento específico de la neoplasia se apoya además en el uso de esteroides y diuréticos. La paliación con medidas locales como prótesis expansibles da alivio rápido, en uno o dos días, en el 65-100% de los casos, con recurrencias en el 4-45%. En un 30-50% de los casos hay trombosis asociada, y se aconsejan trombolíticos y retirada de catéteres, si la trombosis está en relación con catéter (4).

- **Hemoptisis:** Suele deberse a bronquitis, carcinoma broncogénico, tuberculosis o neumonía, fundamentalmente por aspergillus. La hemoptisis masiva, definida como sangrado a un ritmo que comprometa la vida o más 600 mL en un periodo de 24 horas, ocurre en un 3-5% de las veces. Se relaciona sobre todo con carcinoma epidermoide, cavitado, y de localización central. Suele ir precedida de sangrados menos aparatosos en las semanas anteriores. El tratamiento conservador se basa en sedación moderada, antitusígenos y decúbito lateral sobre el lado sangrante. La broncoscopia, flexible o sobre todo, rígida, la irradiación y el láser, los taponamientos endobronquiales, la embolización de la arteria bronquial, la resección quirúrgica, son opciones con utilidad variable a corto y a largo plazo, entre el 50 y el 100%, con riesgos y mortalidad que en el caso de la cirugía puede llegar a ser del 50%, y que habrá que individualizar en cada paciente.

- **Trombo-embolismo pulmonar:** Complicación de la trombosis venosa profunda, se sospechará en casos de crisis de disnea brusca o dolor torácico no explicados. La prevención con heparina de bajo peso molecular reduce la incidencia. El diagnóstico se hace por angiografía o por TAC helicoidal y el tratamiento con anticoagulación es seguro y efectivo. En caso de embolismo masivo, con inestabilidad hemodinámica, la mortalidad es del 85% en las seis primeras horas. Es una de las pocas indicaciones de trombolíticos, aunque con un riesgo aumentado de hemorragia, y en la práctica, pocos pacientes con cáncer en situación de embolismo masivo se benefician de dicho tratamiento

- **Infiltrados pulmonares:** Más o menos sintomáticos, los infiltrados pulmonares en pacientes con cáncer pueden ser infecciosos, yatrogénicos, por bleomicina, BCNU o mitomicina C, neoplásicos, mixtos o no relacionados con el caso, como por ejemplo, una sarcoidosis concomitante, o una artritis reumatoide.

El tratamiento, en relación con la insuficiencia respiratoria, podrá ser empírico, incluyendo antibióticos, cubriendo pneumocistis carinii y citomegalovirus, esteroides, oxígeno, etc., podrá requerir otras veces estudios diagnósticos invasivos como broncoscopia o biopsia pulmonar, y raras veces, medidas de soporte vital con ventilación artificial si se prevé que el cuadro puede ser reversible.

## Gastrointestinales

Los pacientes con cáncer consultan con frecuencia por problemas gastrointestinales, y con mucha frecuencia, la causa de dichas alteraciones no es la neoplasia. Consideraremos brevemente la hemorragia digestiva alta, la hemorragia digestiva baja, el íleo, la perforación y el fallo hepático (5).

- **Hemorragia digestiva alta:** El sangrado digestivo alto es muy frecuente en los enfermos de cáncer, si bien sólo en un 15% de los casos la causa es la neoplasia directamente. Se debe sobre todo a causas benignas: gastritis hemorrágica, úlcera péptica, varices esofágicas, desgarros de Mallory-Weiss y esofagitis. Se diagnostica por endoscopia en el 90-95% y suele ser autolimitada en el 80-85%. El tratamiento puede incluir soporte transfusional y medidas locales como escleroterapia. El pronóstico depende de la naturaleza de la lesión sangrante, la edad y las enfermedades concomitantes, la severidad del sangrado y su evolución. Aunque el criterio de operar se individualizará a cada caso, la

cirugía se recomienda reservarla a pacientes inestables que tengan un pronóstico de supervivencia basal de más de dos meses.

- Hemorragia digestiva baja: En más del 90% de los casos es autolimitada y rara vez grave. Su riesgo aumenta con la edad, y se suele deber a patología benigna como diverticulosis, angiodisplasia, pólipos, isquemia, colitis infecciosa, coagulopatía, o patología anorectal. A veces se debe a sangrado alto con tránsito acelerado. Es raro que se requieran medidas de soporte e invasivas.

- Íleo, obstrucción: En pacientes graves, son frecuentes la gastroparesis y el íleo de intestino delgado sin obstrucción. Se presenta con abdomen distendido, timpánico, en relación con sepsis, ventilación mecánica, narcóticos, fenotiacinas o alteración de electrolitos. El tratamiento corrigiendo los electrolitos, la sonda nasogástrica y la reducción de medicaciones pueden resolver el cuadro. A veces se produce íleo de intestino grueso, o pseudo-obstrucción colónica aguda, con riesgo de perforación sobre todo si el ciego se distiende más de 14 cm. La descompresión con colonoscopia puede dar alivio temporal en el 80% de los pacientes, pero es común la recurrencia.

Entre el 20 y el 40% de los pacientes con cáncer desarrolla una obstrucción intestinal, pero en un tercio, la causa es benigna. Puede deberse a hernias, bridas, sobre todo en intestino delgado, o a neoplasia, sobre todo en intestino grueso. Entre los tratamientos se considerará la cirugía, resolutive o derivativa, y otras medidas más o menos paliativas, según las situaciones.

- Perforación: En casos de intenso dolor abdominal se tendrá en cuenta su posible presencia. A nivel de esófago la mayoría son iatrogénicas, y pueden cursar con dolor, fiebre, enfisema, dolor cervical, disfagia, enfisema subcutáneo y derrame pleural. El tratamiento, dependiendo del tamaño del desgarro y de la situación del tumor y del paciente podrá ser conservador, con reposo digestivo, nutrición parenteral y aspiración nasogástrica, antibióticos de amplio espectro, o agresivo con drenaje, reparación quirúrgica o una prótesis expandible. La perforación gástrica, con dolor abdominal, náuseas y fiebre, se suele relacionar con úlcus o neoplasias gástricas. La mayoría requiere cirugía además de antibióticos, antagonistas antiH2 y sonda de aspiración. Las perforaciones de intestino delgado ocurren sobre todo en duodeno, y pueden ser yatrógenas, por neoplasia, divertículos, úlcus, infección, isquemia, o enfermedad inflamatoria intestinal. Las de colon son debidas a neopla-

sia o a divertículos y requieren toda exploración quirúrgica si no mejoran con tratamiento conservador, la perforación es grande o hay signos de peritonitis.

- Fallo hepático: Puede deberse a enfermedades virales, a reacciones idiosincrásicas a drogas, a toxinas, incluidas vitaminas, remedios a base de hierbas o productos dietéticos, a fallo cardiovascular, o a trastornos metabólicos. Es poco frecuente en situaciones de metástasis, aunque puede aparecer tardíamente. La obstrucción de vía biliar con ictericia puede mejorar con drenaje externo o interno. Según las situaciones se podrá ofrecer tratamiento de soporte, dieta sin proteínas, lactulosa y neomicina. Es improbable poder ofrecer medidas agresivas como el trasplante hepático a este grupo de pacientes.

### Urológicas

Hematuria, obstrucción, infección

- Hematuria: Debida a distintas causas, puede provenir de diferentes niveles del aparato urinario. El riñón puede sangrar por hipernefoma o por malformaciones arterio-venosas renales o por angiomiolioma renal. La vejiga por cistitis hemorrágica quimioinducida, radioinducida o viral. También puede haber de base alteraciones de la coagulación como trombopenia o coagulación intravascular diseminada, y a veces concurre más de un factor. La patología prostática benigna o tumoral también puede causar sangrado en orina. El diagnóstico se dirigirá a detectar el punto y la causa del sangrado, y según ello se indicará el tratamiento conservador o agresivo según proceda.

- Obstrucción: Los uréteres se pueden obstruir por afectación tumoral directa, desde ganglios retroperitoneales, o pélvicos, o raramente, por metástasis en el propio uréter. El 70% se debe a primarios genito-uritarios, cervix, vejiga o próstata. El resto, a mama, gastrointestinales o linfoma. A veces, la causa es benigna, fibrosis tras los tratamientos de cirugía y radioterapia. El tratamiento derivativo es factible, pero habrá que sopesarlo en el contexto del pronóstico del paciente. La retención urinaria y la obstrucción al flujo de salida de la vejiga puede ser por medicación, por tumoración, por estenosis uretral o por hiperplasia benigna de próstata. Inicialmente se descomprimirá con sonda, posteriormente se evaluará si proceden medidas más agresivas.

- Infección: Muy a menudo en relación con sondas de orina, a veces por sobreinfección de tumores de la esfera urológica, por

cálculos en vía urinaria, en ocasiones en pacientes inmunosuprimidos o neutropénicos, se considerarán todos estos factores a la hora de plantear una estrategia de tratamiento.

### Ortopédicas

- Fractura patológica: Requieren prevención con cirugía de soporte y tratamiento local agresivo para aliviar el dolor y restaurar la estabilidad del esqueleto, además de filiar la estirpe histológica, si se desconocía previamente la existencia de un tumor. Se considerará además la posibilidad de que sea un primario de hueso. Ante fracturas, como regla general se estima que merece la cirugía una fractura de fémur si la supervivencia esperada excede el mes, y una fractura de huesos que no son de carga si la supervivencia excede los tres meses. Se actuará en lesión lítica dolorosa que afecte a más del 50% de la sección ósea, lesión cortical de más de 2,5 cm, o una lesión que siga dolorosa tras la RT. A veces la RT podrá ser el tratamiento de elección, en ausencia de desplazamiento y en tumores sensibles como mieloma o linfoma.

Los tumores que causan fracturas patológicas con mayor frecuencia son el cáncer de mama, el de próstata, el de riñón y el de pulmón. Se tendrá en cuenta también la posibilidad de tratamiento antineoplásico y la analgesia en cada caso.

### Neurológicas

- Compresión medular: Urgencia típica, sobre todo por afectación epidural. La compresión epidural puede deberse también a absceso, hematoma, hernia discal, hemangioma vertebral. Los procesos intramedulares pueden ser metástasis, absceso, hematoma o siringomielia. La mielopatía, por radiación, por quimioterapia intratecal o paraneoplásica. También puede haber aracnoiditis o metástasis leptomeningeas. La clínica se suele iniciar con dolor, entre horas y meses antes de otros síntomas neurológicos. Típicamente luego aparece debilidad, más marcada proximalmente, que puede progresar a paraplejía, con nivel sensitivo y disfunción autonómica.

El diagnóstico se basa en la resonancia magnética. La mayor parte de las veces la lesión es en una vértebra torácica aunque puede haber afectación en múltiples puntos. El tratamiento urgente se basa en corticoides, radioterapia, y a veces citostáticos y hormonas y ha de ser rápido para

prevenir o corregir déficits motores que no revierten una vez establecidos. La cirugía se reserva a los casos en los que es necesario determinar la estirpe histológica de la masa compresiva, hay inestabilidad o compresión ósea, o la zona ya ha sido radiada anteriormente (6).

- **Hipertensión intracraneal:** Debida a efecto masa intracraneal o a obstrucción del flujo de líquido cefalo-raquídeo. Entre las causas están las metástasis cerebrales, la hemorragia, la trombosis de senos venosos, la meningitis, los traumatismos, los infartos o los abscesos. El cuadro clínico suele cursar con dolor y se deben buscar signos de herniación como alteraciones de consciencia, papiledema, anomalías pupilares, movimientos oculares anormales, náuseas y vómitos, o rigidez cervical. Tardíamente pueden aparecer hipertensión arterial y bradicardia. Tras la evaluación con estudios de imagen, sobre todo RMN, se plantea el tratamiento con hiperventilación en paciente sedado e intubado, manitol y esteroides. A veces se puede considerar la cirugía como por ejemplo en evacuación de hematomas o abscesos, resección de metástasis o ventriculostomía. Las medidas de emergencia ofrecen un beneficio temporal, que se valorará consolidar con tratamiento específico, como radioterapia en metástasis, antibióticos en infecciones, plaquetas en hemorragias en paciente con trombopenia, o anticoagulación en trombosis de senos venosos.

- **Convulsiones:** El estatus epiléptico, definido como más de 30 minutos de actividad convulsiva continuada o dos o más convulsiones sin recuperar la conciencia del todo, constituye una emergencia que requiere diagnóstico y tratamiento sin demora. De hecho se recomienda parar cuanto antes las convulsiones, ya que el deterioro neurológico se relaciona con la duración del estado convulsivo. Entre las causas están la infiltración tumoral del SNC, cerebral o meníngea, condiciones metabólicas como hiponatremia, hipomagnesemia, hipoxia, hipocalcemia, hipoglucemia o hiperglucemia, infarto cerebral, hemorragia, infecciones (listeria, citomegalovirus, herpes, criptococo, aspergillus, candida, toxoplasma), o toxicidad de medicación (metotrexato, citarabina, alcaloides de la vinca, interferón, opioides, antieméticos o antibióticos) o de la radioterapia. El tratamiento, según las pautas cronológicas del grupo de trabajo sobre estatus epiléptico de la Fundación Americana de Epilepsia, se inicia con el soporte cardiopulmonar necesario, la toma de muestras sanguíneas y la canalización venosa, se aporta glucosa y oxígeno, y progresivamente lorazepam o diazepam, y de ser

necesario fenitoína, fenobarbital hasta llegar a intubación, ventilación asistida, anestesia general con pentobarbital, midazolam o propofol si en una hora no se ha controlado el cuadro (7).

- **Hemorragia:** Las causas más comunes son metástasis, trombocitopenia y leucostasis. La hemorragia hipertensiva, común en la población general, se ve raramente. Los tumores que sangran con mayor facilidad son melanoma, coriocarcinoma y cáncer de riñón, si bien las metástasis de cáncer de pulmón, aunque no tienden a la hemorragia, son la causa más frecuente de hemorragia intrametastática, por su elevada incidencia. Las leucemias agudas, sobre todo las mieloides, la trombopenia por debajo de 10.000 plaquetas/microlitro, la policitemia, las discrasias de células plasmáticas, y la leucocitosis de más de 100.000 / microlitro en leucemia mielóide aguda o de 400.000 /microlitro en linfóide, también pueden cursar con sangrado.

El tratamiento incluye soporte respiratorio y prevención de la aspiración de vía digestiva, tratamiento de la hipertensión, de la coagulopatía y de la elevación de presión intracraneal. En algunos casos puede estar indicada la cirugía.

### Metabólicas

- **Lisis tumoral:** Puede provocarla el tratamiento antineoplásico de tumores muy sensibles, pero también puede ocurrir espontáneamente en tumores de muy rápido crecimiento. Se caracteriza por hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, azotemia y fracaso renal.

Son situaciones de riesgo de su desarrollo los linfomas y leucemias, los tumores con afectación masiva retroperitoneal, intra-abdominal o mediastínica, la elevación de LDH o la leucocitosis, la oliguria y la función renal alterada. Se recomienda hiperhidratación, eliminación de úrico con allopurinol o con rubicase, alcalinización. En cuanto al tratamiento se dirige a corregir los trastornos metabólicos y a mantener la función renal.

- **Hipercalcemia:** Es muy frecuente, entre el 10 y el 20% de todos los pacientes con cáncer la presentan. Los tumores más comúnmente asociados son cáncer de mama, pulmón, mieloma, linfomas, tumores ORL, de tracto urinario, e hipernefoma. La clínica suele ser inespecífica, con astenia, anorexia, náuseas, estreñimiento, poliuria, polidipsia, clínica neurológica que puede llegar al coma y deshidratación que puede llevar a fracaso renal. El

tratamiento específico del tumor subyacente resuelve la hipercalcemia, pero además son necesarias hidratación, furosemida, y pueden ser útiles los bifosfonatos y la calcitonina, y a veces, el nitrato de galio y en situaciones excepcionales, la diálisis (8).

- **Hiponatremia:** Los estados edematosos, la depleción de volumen o la secreción inadecuada de ADH pueden llevar a hiponatremia. Los primeros se dan en hepatopatías, insuficiencia cardíaca, ascitis, con exceso de aporte y frecuentemente oliguria. La depleción de volumen se suele dar en diarrea, sangrado, vómitos o acumulación de líquido en tercer espacio. También cursa con oliguria y con hiponatremia en orina. Otras causas de hiponatremia son las pérdidas renales de sodio. Debidas a tóxicos como el cisplatino, a insuficiencia suprarrenal o a hemorragia cerebral, no cursan con oliguria y en orina hay hipernatremia.

La secreción inadecuada de ADH cursa con retención de agua y pérdida de sodio en orina, sin edemas. La causa puede ser tumoral, como el cáncer de células pequeñas de pulmón, pero también puede deberse a enfermedades del sistema nervioso, patología pulmonar o drogas como la morfina o la ciclofosfamida. Cursa con anorexia, astenia y malestar, síntomas neurológicos, que pueden llegar a convulsiones y coma.

El tratamiento de la hiponatremia con edemas se basa en restricción de sodio y agua. A la inversa, si la hiponatremia es por depleción de volumen extracelular se repondrá salino isotónico y se corregirá el déficit de potasio. En el SIADH asintomático se restringe el agua. Si hay clínica neurológica se añade salino hipertónico con o sin furosemida y/o demeclocilina para elevar lentamente el nivel de sodio, 10-15 mEq al día, para evitar el edema cerebral. El tratamiento causal puede revertir el síndrome (9).

- **Acidosis láctica:** Se suele asociar a hipoperfusión e hipoxia tisular, como ocurre en situaciones de sepsis o de shock, fallo cardíaco o anemia severa. También se ha descrito en alcoholismo, diabetes mellitus o cánceres con afectación extensa hepática, linfomas o leucemias. Cursa con elevación del lactato y aumento del anión gap. El tratamiento antineoplásico revierte el cuadro.

- **Diabetes mellitus:** Se presentan con frecuencia en los pacientes con cáncer tanto intolerancia a la glucosa como todo tipo de trastornos relacionados con diabetes mellitus, sobre todo no insulín dependiente. Esto se debe sobre todo a la alta frecuencia de la enfermedad en la población de mediana y avanzada edad y

por el uso de corticoesteroides sistémicos en pacientes con cáncer. En general, el tratamiento será similar al de todos los diabéticos, pero a menudo, con una menor importancia del control estricto si no tiene expresión clínica, y procurando resolver sobre todo las complicaciones que afecten a la calidad de vida en el corto plazo.

### Conclusión

Ante toda consulta urgente de cualquier paciente se valorará si puede haber un cáncer subyacente, sobre todo en enfermos que tengan dolor dorsal, con o sin síntomas neurológicos, buscando diagnosticar pronto la compresión medular y prevenir sus consecuencias. En pacientes con clínica grave, mal definida se buscarán alteraciones metabólicas o hidroelectrolíticas que explique el cuadro.

Los pacientes con cáncer consultan con frecuencia de manera urgente. En general la toma de decisiones se tiene que basar en la situación pronóstica de la neoplasia subyacente para adecuar la agresividad

de las medidas de soporte y resucitación, pero dada la mejoría de resultados en el tratamiento de ciertos cánceres, aconsejamos una actitud intervencionista siempre que quepa la duda de si el paciente parece tener antes del episodio urgente una supervivencia aproximada de varios meses, con cierta calidad de vida (tema que es extremadamente subjetivo). En concreto, las urgencias digestivas se aconseja enfocarlas como en los pacientes sin cáncer, ya que con mucha frecuencia son ajenas a la neoplasia subyacente.

También aconsejamos los tratamientos medicamentosos de inicio, como esteroides, analgésicos, diuréticos, antibióticos, insulina, anticonvulsivos, antiarrítmicos, según se necesite, para ver como evoluciona la situación, mientras se sopesa la indicación de actitudes más agresivas, como soporte respiratorio, vasopresores, punciones, marcapasos. La decisión de proceder a intervenciones de cirugía mayor requiere tener los datos completos de diagnóstico y pronóstico del paciente (salvo situaciones excepcionales extremas).

### Referencias bibliográficas

1. Keefe DL. Cardiovascular emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 244-55.
2. Girardi L, Ginsberg R, Burt M. Pericardiocentesis and intrapericardial sclerosis: Effective therapy for malignant effusions. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1422-8.
3. Aurora R, Milite F, Els NJV: Respiratory emergencies. *Semin Oncol* 2000; 27:256-69.
4. Hochrein J, Bashore TM, O'Laughlin MP. Percutaneous stenting of superior vena cava syndrome: A case report and review of the literature. *Am J Med* 1998; 104:78-84.
5. Schnoll-Sussman F, Kurtz RC. Gastrointestinal emergencies in the critically ill cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27:270-83.
6. Quinn JA, DeAngelis LM. Neurologic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 311-21.
7. Epilepsy Foundation of America. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854-59.
8. Warrell RP. Metabolic emergencies. En DeVita JR, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and practice of oncology*. Lippincott Williams Wilkins Philadelphia 2001.
9. Hainsworth JD, Workman R, Greco FA. Management of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in small cell lung cancer. *Cancer* 1983; 51: 161-5.



**VI EXPO. FILATELICA  
BILBAO 1979**  
Actividades Estivales  
Curso 1978/79

**VENTA DE SOBRES TIMBRADOS:**

**SECRETARÍA GENERAL  
ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS  
DE BILBAO**

Calle Lersundi, 9-5º  
48009 BILBAO  
Tel.: 944 233 768  
Fax: 944 230 111

---

**DR. JOSÉ CARRASCO PÉREZ-PLAZA  
(1850-1942)**

Nace en Toledo en 1850, muere en Bilbao en 1942 a los 92 años. De carrera brillantísima, interno y profesor agregado en San Carlos. Premio extraordinario de Alfonso XII. Presenta una tesis doctoral en Madrid en 30-6-1877, titulada "De la Anestesia en Cirugía". Con aportaciones personales sobre el éter y el cloroformo. Cirujano Director en el Hospital de Achuri, pasa después en 1908 al Hospital de Basurto. Por iniciativa del Dr. D. Carmelo Gil Gorroño, se funda el 19 de enero de 1895 la "Academia de Ciencias Médicas de Bilbao", siendo designado su primer Presidente hasta 1896.

# PAGINA 25

# FICHA TECNICA

# SUTRIL

## Antigenicidad de las proteínas recombinantes

### Antigenicity of recombinant proteins

M. López-Hoyos\*, G. Fernández-Fresnedo\*\*, H. López-Escribano\*, A.L.M. de Francisco\*\*

\*Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio Cántabro de Salud. Santander

\*\*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio Cántabro de Salud. Santander

La aplicación de la biotecnología en Medicina ha experimentado un desarrollo espectacular en los últimos años. Ejemplos de máxima actualidad son la terapia génica y el empleo de células madre totipotenciales en terapias celulares y tisulares, potenciados todos ellos por el desarrollo del Proyecto del Genoma Humano (1,2). Otros casos más conocidos y de aplicación práctica más extendida son las proteínas, especialmente los enzimas, los factores de crecimiento y los anticuerpos (Acs) monoclonales. El mayor empleo de las proteínas se debe en parte al progreso en el conocimiento de sus funciones y a la capacidad de producir proteínas recombinantes (3). Estas proteínas no sólo se pueden fabricar a gran escala, sino que es posible diseñar proteínas con propiedades mejoradas de forma específica para alcanzar el efecto perseguido como, por ejemplo, los Ac quiméricos o humanizados (4). El uso extendido de las proteínas recombinantes es paralelo al desarrollo simultáneo de dianas diagnósticas y terapéuticas motivado por el mejor conocimiento de las funciones de las proteínas, gracias a la genómica y la proteómica (5). Sin embargo, esta tecnología y el conocimiento derivado de ella se adelantan muchas veces a la redacción de las leyes, por lo que su aplicación ocasiona múltiples problemas éticos (6). Por otro lado, la producción de forma individual de las proteínas recombinantes origina muchos problemas de consistencia del producto y cambios en la manufactura. Todo ello puede dar lugar a problemas de inmunogenicidad, a los cuales no se les presta atención en principio, dado que el objetivo perseguido suele ser reemplazar la función de una proteína deficitaria o no funcional (7). De hecho, son escasos los

trabajos publicados que investiguen la capacidad inmunogénica de las proteínas recombinantes empleadas en terapéutica (8,9). A lo sumo, sólo se demuestra la producción de Acs dirigidos frente a dichas proteínas. Estos Acs pueden tener capacidad neutralizante o inhibitoria de la función proteica, aunque en otras muchas ocasiones no tienen ningún efecto. No obstante, no hay prácticamente artículos en los que se demuestre donde reside la capacidad inmunogénica de la proteína recombinante cuando induce la producción de Acs.

Con el término de inmunogenicidad se describe la capacidad que tiene una molécula de inducir una respuesta inmunitaria. Los elementos específicos del sistema inmunitario originados como consecuencia de esa respuesta reconocerán dichas moléculas inductoras, conocidas como antígenos. Como norma general, cualquier molécula puede ser antígeno, es decir, ser reconocida por los elementos del sistema inmunitario. Sin embargo, no todos los antígenos son inmunógenos, es decir, no desencadenan una respuesta inmunitaria. Además, hay antígenos que son excesivamente pequeños para inducir este tipo de respuestas por sí solos. Necesitan unirse a otra molécula de mayor tamaño, denominada "carrier" o transportador. Ese antígeno, que es inmunógeno únicamente cuando se une a un transportador, se denomina hapteno (10). En el caso de las proteínas recombinantes, algunas de ellas serán inmunógenas mientras que otras serán únicamente antígenos sin capacidad de generar una respuesta inmunitaria (Figura 1).

Atendiendo a la inmunogenicidad de las proteínas recombinantes, las podemos dividir en vacunas y proteínas sustitutivas (enzimas y factores de crecimiento). En el primer caso, la inmunogenicidad es el objetivo buscado (11). Por el contrario, con las proteínas sustitutivas la inmunogenicidad es un efecto adverso que puede alterar el efecto sustitutivo perseguido con ellas (12).

La presente revisión pretende analizar cuando una sustancia recombinante es

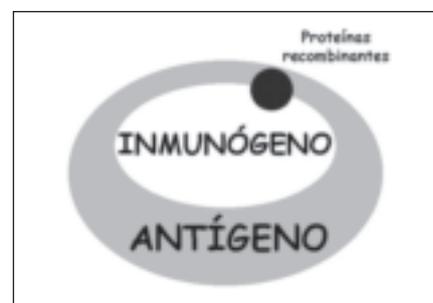


Fig. 1: Una proteína recombinante puede comportarse como antígeno y/o inmunógeno. Cualquier molécula puede ser reconocida por el sistema inmunitario (antígeno), pero no todos los antígenos tienen capacidad de inducir una respuesta inmune (inmunógeno).

inmunógena y qué factores distintos a la molécula por sí misma contribuyen en la inducción de una respuesta inmunitaria. Gran parte de los datos se referirán a los antígenos convencionales debido a la escasez de trabajos referidos a las proteínas recombinantes.

#### Factores determinantes de la inmunogenicidad de una proteína recombinante

Existen tres tipos de factores que pueden contribuir a la inducción de una respuesta inmunitaria por parte de una molécula recombinante (8):

- Factores propios del antígeno: filogenia, diferentes patrones de glicosilación, contaminantes, etc.
- Factores intrínsecos del huésped: genéticos, infecciones concomitantes, etc.
- Factores relativos a la administración del antígeno: dosis, ruta de administración, duración del tratamiento, intervalo entre dosis, etc.

Además, es probable que en el caso de las proteínas recombinantes participen otros factores desconocidos hasta el momento y que sean propios de este tipo de moléculas.

Correspondencia:  
Dr. Marcos López Hoyos  
Servicio Inmunología  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla  
39008, Santander  
Tfno./Fax: 942203453  
Correo electrónico: inm1hm@humv.es  
Recibido: 28-02-03  
Aceptado: 16-04-03

# PAGINA 24

# ANUNCIO SUTRIL

### Factores propios del antígeno

Es lógico pensar que la diferencia filogénica existente entre la fuente de donde se obtiene la proteína administrada y el ser humano sea uno de los determinantes más importantes de la inmunogenicidad de una proteína recombinante. Así, toda molécula extraña al ser humano originará una respuesta inmunitaria, tanto más potente cuanto mayor sea la diferencia en la escala filogénica respecto a la especie humana. Las primeras evidencias al respecto provienen del empleo de sustancias de origen animal como la calcitonina de salmón (13) o la adenosina deaminasa bovina (14). Sin embargo, existen casos de proteínas de origen humano que, a pesar de la igualdad de secuencia, al ser administradas han producido fuertes respuestas de Acs, como el interferón- $\beta$  (15) o la hormona de crecimiento (16). Es más, proteínas recombinantes producidas con secuencias prácticamente idénticas a las humanas han mostrado capacidad inmunogénicas. El ejemplo más reciente es el de producción de Acs anti-eritropoyetina (tanto endógena como exógena) tras la administración de la proteína recombinante (17). Sin embargo, no existe una regla fija respecto a la importancia de la igualdad de secuencia aminoacídica puesto que existen casos de proteínas recombinantes producidas con cambios sustanciales de secuencia que no incrementa su capacidad inmunogénica, como el IFN- $\alpha$ 2A (18).

Además de la similitud de la secuencia de la proteína recombinante con la molécula humana, existen otros factores propios de la estructura del antígeno recombinante que pueden afectar a su inmunogenicidad, que se explican a continuación.

#### Tamaño

Las moléculas de un tamaño mayor de 10 Kd son más inmunogénicas que aquellas con un tamaño más pequeño. El ejemplo más claro de molécula que no induce una respuesta inmunitaria por su tamaño pequeño es el de los haptenos (10).

#### Naturaleza química

En principio, todas las proteínas son antigénicas y la gran mayoría inmunogénicas. La capacidad de inducir respuestas inmunes aumenta cuanto más compleja es la estructura de la proteína como, por ejemplo, cuando se compone de aminoácidos aromáticos (19,20).

Los polisacáridos inducen respuestas inmunes en unas especies (humano, ratón) y no en otras (conejo, cobaya). Por otro lado, el grado de glicosilación de las proteínas recombinantes induce cambios conformacionales que modifican las propiedades de solubilidad de la molécula o que induce la exposición de epítomos crípticos o escondidos (20). Así, el IFN- $\beta$  producido en *E. Coli* posee mayor capacidad inmunogénica que el producido en células de cobaya porque la bacteria es incapaz de glicosilar la proteína recombinante y, de este modo, se reduce su solubilidad (21). Sin embargo, no se ha demostrado hasta la fecha que la hiperglicosilación sea capaz de aumentar la inmunogenicidad de una proteína.

Los lípidos y ácidos nucleicos por sí mismos no son capaces de desencadenar respuestas inmunitarias, pero sí funcionan como haptenos. Los ejemplos más conocidos están relacionados con la producción de autoanticuerpos frente a un lípido como la cardiolipina, que se mezcla con la beta-2 glicoproteína I para inducir una respuesta inmune frente a ella (22), o frente a un ácido nucleico como el ADN nativo o de doble cadena, en el que la respuesta humoral frente a él se desencadena al formar complejos con proteínas como las histonas (23).

#### Configuración

Las moléculas complejas pueden inducir respuestas inmunitarias con más facilidad que las simples. De este modo, las proteínas globulares o policatenarias presentan muchos más epítomos inmunogénicos que las proteínas lineales, más simples (19,20).

#### Accesibilidad

Para que se genere una respuesta inmunitaria frente a un antígeno se precisa que dicho antígeno se presente a los elementos del sistema inmunitario. Por ello, se entiende que los antígenos superficiales en la estructura de una proteína tengan mayor poder inmunogénico que los antígenos escondidos (24).

#### Carga

Los antígenos que contengan un mayor número de residuos ácidos o básicos inducirán respuestas inmunitarias con más facilidad que los que tengan mayor propor-

ción de residuos neutros o los que su carga total sea neutra (19,20).

### Factores propios del huésped

El desencadenamiento de una respuesta inmune frente a cualquier antígeno va a estar determinado por las características del huésped que se enfrenta a dicho antígeno. La mejor manera de entender la importancia del huésped la encontramos al considerar las enfermedades autoinmunes (25). Estas enfermedades se producen por una respuesta del sistema inmune frente a los antígenos propios o autoantígenos que, lógicamente, son todas las moléculas de nuestro organismo. Sin embargo, sólo un porcentaje relativamente bajo de sujetos va a responder frente a esos autoantígenos y desarrollar una enfermedad autoinmune. Esta situación está motivada en gran medida por las características intrínsecas del individuo, además de factores ambientales y extrínsecos (25). Entre las características del huésped que condicionan que un sujeto sufra una enfermedad autoinmune por una respuesta inmune inapropiada y otro no destaca la carga genética, con una clara influencia del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) (26).

El ejemplo de la reacción frente a un antígeno propio se puede trasladar a los antígenos recombinantes. Las moléculas HLA expresadas en las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos) son las encargadas de presentar el antígeno a los linfocitos T CD4+ que son el eje central de toda la respuesta inmunitaria mediante la secreción de citocinas y la interacción con otras células del sistema inmunitario. Como resultado final se producirá una respuesta humoral, mediada por Acs, o una respuesta celular (27).

Por otra parte, un defecto genético para una molécula puede ser la causa del desencadenamiento de una respuesta inmunitaria frente a la proteína recombinante que se administra para suplir su ausencia. Así, se ha demostrado la producción de Acs anti-eritropoyetina (EPO) en pacientes con una mutación para el gen de la EPO (28). De este modo, los linfocitos B, que reconocerían la EPO endógena en condiciones normales, no desarrollarían los fenómenos de tolerancia central ni periférica, de manera que las células B EPO-específicas sobrevivirían y madurarían en la periferia (29). Estas células, al administrarse la EPO recombinante para suplir su ausencia, reaccionan y producen Acs frente a la EPO.

Además de los factores genéticos, existen múltiples factores propios del huésped de otra índole (Figura 2):

- **Edad:** las respuestas inmunitarias son menos eficaces en los recién nacidos, por inmadurez del sistema inmunitario, y en los ancianos, por deterioro (30).
- **Estado nutricional:** el déficit en nutrientes y oligoelementos condiciona una función del sistema inmunitario inapropiada (31).
- **Estrés físico y psíquico:** las condiciones de estrés condicionan un cierto grado de inmunodepresión (31).
- **Inmunodeficiencias e inmunosupresión:** toda situación en la que la función inmunitaria esté deprimida facilitará la tolerancia frente a sustancias extrañas, como las proteínas recombinantes (32).
- **Fármacos o agentes químicos:** estas sustancias pueden tener un doble efecto según que depriman la función de las células del sistema inmunitario o funcionen como adyuvantes que potencian las respuestas inmunitarias (33). Además pueden funcionar como transportadores de proteínas recombinantes que sean haptenos e inducir una respuesta inmune.
- **Infecciones:** los agentes microbianos pueden facilitar la respuesta del sistema inmune frente a una proteína recombinante mediante diversos mecanismos (34). Así, el adyuvante completo de Freund o el lipopolisacárido de las paredes bacterianas pueden inducir activación policlonal de linfocitos B y facilitar

las respuestas de Acs. También es posible inducir respuestas policlonales por el efecto activador de superantígenos bacterianos y virales (35). Diversas moléculas derivadas de microorganismos pueden actuar de transportadores de proteínas recombinantes (haptenos) que por sí solos no inducen respuestas inmunitarias, pero sí al unirse a esos transportadores. Los microorganismos también pueden inducir una respuesta inmunitaria frente a la proteína exógena por un mecanismo de mimetismo molecular (36).

### Factores relativos a la manufactura del producto

Los procedimientos de clonaje y producción de una proteína recombinante en su fase de experimentación básica son relativamente fáciles de controlar dado que se tratan de experimentos a pequeña escala, donde cada una de las variables del proceso es fácil de supervisar. Evidentemente, las empresas farmacéuticas, una vez que se deciden a sacar un producto recombinante al mercado, se encargan de establecer rigurosos controles de calidad durante todo el proceso de producción. Como se ha comentado al principio de esta revisión, el efecto inmunogénico no es el que se busca con una proteína recombinante y es posible que pequeñas modificaciones en la producción a gran

escala (impurezas y contaminantes de las células huésped productoras, modificaciones proteicas, formación de agregados, etc.) repercutan en la capacidad inmunogénica de la molécula (37).

Por otro lado, el mantenimiento de la cadena del frío suele ser crucial para un correcto mantenimiento de la proteína recombinante. Dado que se trata de productos que en muchas ocasiones se administran por el propio paciente, es frecuente que los viales se conserven a temperatura ambiente, lo que puede facilitar la formación de agregados y la oxidación del producto, especialmente en aquellos productos liofilizados (38). Otras veces, para evitar el problema con los productos liofilizados, la proteína recombinante se suministra en suspensión líquida acompañada de moléculas estabilizadoras. Hasta hace unos años la más utilizada era la albúmina sérica humana. Sin embargo, el empleo de este estabilizador se ha prohibido en la Unión Europea, pero no en EEUU, debido al riesgo de transmisión de encefalopatía. La albúmina se ha sustituido normalmente por otros estabilizadores como el Tween-80 y aceites de glicerol (39). En este sentido, es posible especular que combinaciones como la anterior aumenten la inmunogenicidad de la proteína recombinante administrada en la suspensión por un efecto adyuvante (40).

### Factores relativos a la administración del antígeno

Además de todos los factores descritos hasta el momento, existen otros propios de la forma de administración de la proteína recombinante que pueden ser los determinantes de la producción de una respuesta inmunitaria y que tienen una explicación lógica desde el punto de vista de la Inmunología.

El primero de estos factores es la vía de administración del antígeno. Así, las rutas subcutánea (s.c.) e intramuscular (i.m.) serían las más inmunogénicas. En segundo término estaría la vía intravenosa (i.v.) y, en último lugar, sería la vía oral (v.o.) la que tendría menor capacidad inmunogénica (20). Este orden es lógico si se piensa en las rutas que se emplean para la administración de vacunas, que son la s.c. o la i.m. En cambio, nunca se emplea la inyección i.v. para vacunar y conseguir una respuesta de Acs protectora. Además, la v.o. no sólo no se emplea para conseguir una correcta vacunación frente a un antígeno, sino que se ha utilizado como ruta de tolerización frente auto-

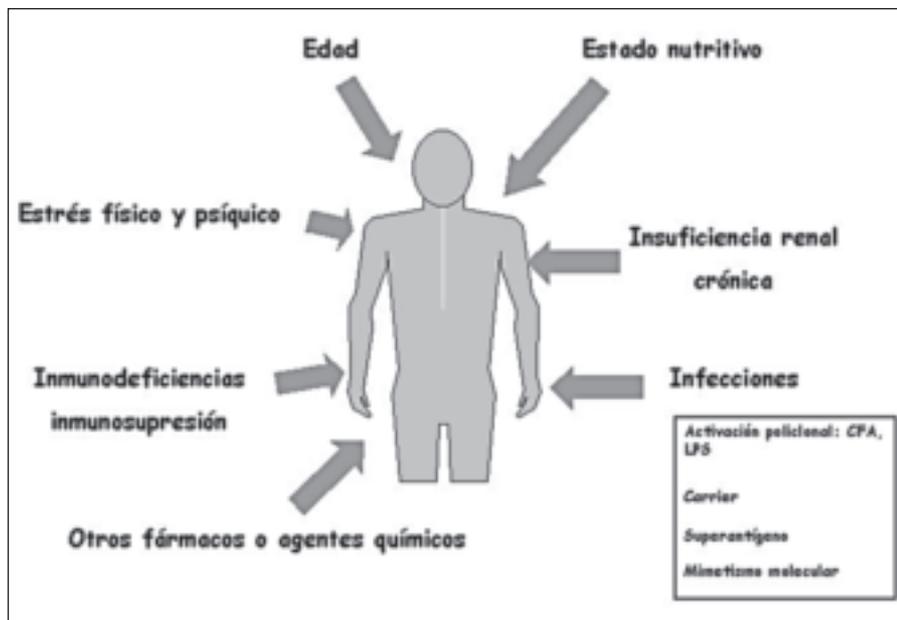


Fig. 2: Factores relativos al huésped no genéticos que influyen en las respuestas inmunes. Además de la contribución genética, sobre todo del sistema HLA, existen múltiples características y situaciones temporales, propias del huésped donde se induce la respuesta inmune, que pueden modificar el funcionamiento normal del sistema inmunitario y del desarrollo de las respuestas inmunes.

antígenos en modelos experimentales de enfermedades autoinmunes (41). La explicación inmunológica para la diferente capacidad inmunogénica de las rutas de administración de un antígeno radica en el tipo de células presentadoras del antígeno (APC) que se encuentran en un tipo u otro de localización. Así, cualquier antígeno o proteína recombinante que entre en nuestro organismo por vía s.c. o i.m. será captada inmediatamente por células dendríticas y macrófagos presentes en la epidermis o en tejidos circundantes (42). Estos dos tipos de APC rápidamente migrarán hacia los ganglios linfáticos periféricos donde interactuarán con las células T colaboradoras específicas para el antígeno que origina esta reacción. Posteriormente, estas células T activadas antígeno-específicas podrán interactuar con células B antígeno-específicas promoviendo la producción de Acs dirigidos frente al antígeno primitivo (Figura 3). En cambio, cuando la entrada del antígeno es i.v., será captado por otro tipo de APC como las células B que, además de producir Acs también puede procesar el antígeno y presentarlo a las células T colaboradoras. La razón de la distinta inmunogenicidad entre las rutas radica en que las células dendríticas y los macrófagos son unas APC más eficaces que las células B y, por lo tanto, tienen mayor capacidad de inducir una respuesta inmunitaria (10). En la figura 4 se esquematizan las principales características de las APC que ayudan a

	DC	MO	B
<b>Captura Ag</b>	Macropinocitosis Fagocitosis	Fagocitosis	Ag-específica (Ig)
<b>Expresión MHC</b>	↑↑↑ Maduras > inmaduras	Inducible	Constitutiva (>activación)
<b>Coestimul.</b>	↑↑↑ Constitutiva	Inducible	Inducible
<b>Ag</b>	Péptidos, virales, alérgenos	Ag particulado, patógenos	Ag solubles, toxinas, virus
<b>Localización</b>	Epidermis, tejido linfoide, conectivo	Tejido linfoide, conectivo, cavidades	Sangre, tejido linfoide

Fig. 4: Características diferenciales de los tres tipos principales de células presentadoras del antígeno. Las diferencias, especialmente las resaltadas en negrita, en la figura ayudan a entender la mayor capacidad para inducir respuestas inmunes que posee la presentación a través de las células dendríticas, seguido de la producida por los macrófagos y, en último lugar, la realizada por las células B.

comprender la diferente capacidad presentadora de antígeno. Por último, es importante considerar también la dosis y duración del tratamiento. En principio, tanto las dosis muy bajas como las muy altas se consideran tolerogénicas o poco inmunogénicas. Más importante parece ser la administración de forma crónica de un agente. De este

modo, administraciones puntuales no se consideran que tengan capacidad inmunogénica, pero sí aquellas administraciones que se producen a intervalos regulares y de forma crónica (20). De esta manera, el antígeno se mantiene de forma continuada en la zona de entrada al organismo (piel o tejido subcutáneo) y las células dendríticas pueden captarlo y procesarlo continuamente. Este es el mecanismo por el que pueden actuar también los aceites y otros adyuvantes que pueden acompañar a la proteína recombinante. Estos compuestos forman pequeños microdepósitos (por ejemplo, micelas) en el sitio de administración que producen una liberación retardada del antígeno, de modo que la estimulación antigénica continúa más allá del momento de la inyección.

**Conclusiones**

La utilización terapéutica de proteínas recombinantes se ha implantado a gran escala en la práctica médica. Estas moléculas se caracterizan por asemejarse extraordinariamente a la molécula original a la que intentan suplir. A pesar de ello, en ocasiones pueden originar reacciones del sistema inmunitario las cuales se caracterizan fundamentalmente por la producción de Acs dirigidos frente a la proteína recombinante y frente a la molécula humana endógena. Estos Acs pueden ser inocuos o producir una pérdida de efecto de la molécula recombinante. El desenca-

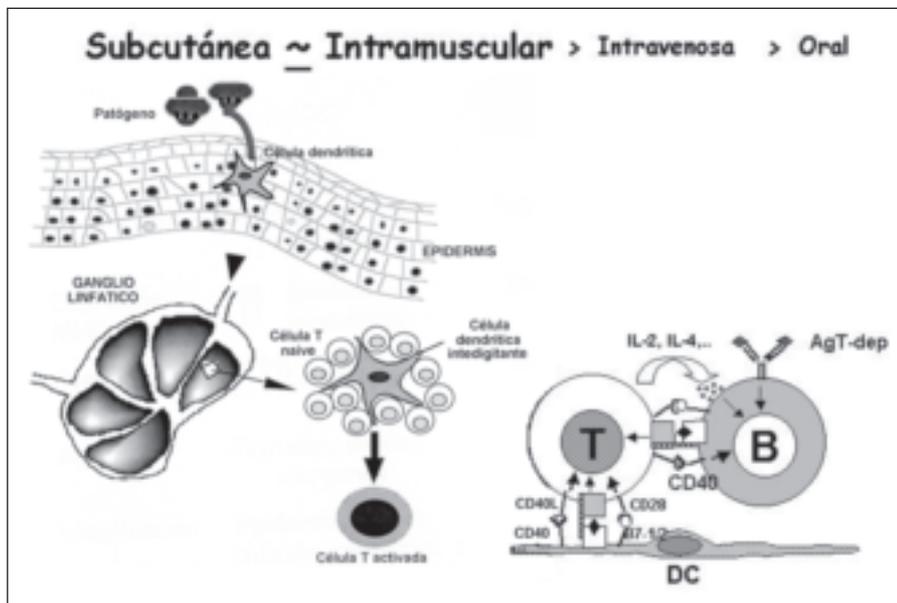


Fig. 3: Las células presentadoras del antígeno (en la figura las células dendríticas interdigitantes) captan el antígeno en la zona de entrada (la piel). Desde este sitio, estas células migrarán a los ganglios linfáticos donde presentarán el antígeno a las células T. La interacción entre la célula T y la célula presentadora del antígeno en esta localización inducirá la activación de las células T y el inicio de una respuesta inmune adquirida. Estas células T activadas contribuirán también a la activación de las células B específicas del antígeno y a la producción de Acs.

denamiento de una respuesta inmunitaria frente a estos productos o biofármacos normalmente no se debe sólo a sus características intrínsecas, sino a la suma de otros factores añadidos, como los genéticos, ambientales, de manufactura o derivados del modo de administración del producto. Es importante considerar cada uno de estos factores en el caso de producirse una reacción inmunitaria frente a una proteína recombinante y valorar el posible riesgo inmunológico que puede suponer un cambio en cualquiera de los pasos conducentes a la administración final del producto descritos en esta revisión.

### Referencias bibliográficas

- Collins FS, McKusick VA. Implications of the Human Genome Project for medical science. *JAMA* 2001; 285: 540-4.
- Staudt LM, Brown PO. Genomic views of the immune system. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 829-59.
- Subramanian G, Adams MD, Venter JC, Broder S. Implications of the human genome for understanding human biology and medicine. *JAMA* 2001; 286: 2296-307.
- Huston JS, George AJ. Engineered antibodies take center stage. *Hum Antibodies* 2001; 10: 127-42.
- Koths K. Recombinant proteins for medical use: the attractions and challenges. *Curr Opin Biotech* 1995; 6: 681-7.
- Thomas SM. Genomics: the implications for ethics and education. *Br Med Bull* 1999; 55: 429-45.
- Wierda D, Smith HW, Zwickl CM. Immunogenicity of biopharmaceuticals in laboratory animals. *Toxicology* 2001; 158: 71-4.
- Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 457-62.
- Porter S. Human immune response to recombinant human proteins. *Pharma Sci* 2000; 90: 1-11.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. *Immunobiology: The immune system in health and disease*. 4ª ed. Nueva York: Garland Publishing, 1999: 33-76.
- Gurunathan S, Klinman DM, Seder RA. DNA vaccines: immunology, application, and optimization. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 927-74.
- Richards S. Immunologic considerations for enzyme replacement therapy in the treatment of lysosomal storage disorders 2002; 2: 241-53.
- Grauer A, Frank-Raue K, Schroth J, Raue F, Ziegler R. Neutralizing antibodies against salmon calcitonin. The cause of a treatment failure in Paget's disease. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119: 507-10.
- Chafee S, Mary A, Stiehm ER, Girault D, Fischer A, Hershfield MS. IgG antibody response to polyethylene glycol-modified adenosine deaminase in patients with adenosine deaminase deficiency. *J Clin Invest* 1992; 89: 1643-51.
- Dummer R, Muller W, Nestle F, Wiede J, Dues J, Lechner W, et al. Formation of neutralizing antibodies against natural interferon- $\beta$ , but not against recombinant interferon- $\gamma$  during adjuvant therapy for high-risk malignant melanoma. *Cancer* 1991; 67: 2300-4.
- Frasier SD. Human pituitary growth hormone (hGH) therapy in growth hormone deficiency. *Endocr Rev* 1983; 4: 155-70.
- Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Eng J Med* 2002; 7: 469-75.
- Konstsek P, Liptakova H, Kontsekova E. Immunogenicity of interferon- $\alpha$ 2 in therapy: structural and physiological aspects. *Acta Virol* 1999; 43: 63-70.
- Benjamin DC, Berzofsky JA, East IJ, Gurd FRN, Hannum C, Leach SJ, et al. The antigenic structure of proteins: a reappraisal. *Annu Rev Immunol* 1984; 2: 67-101.
- Harlow E, Lane D. *Antibodies: a laboratory manual*. Cold Spring Harbor, 1988: 53-137.
- Benz I, Schmidt A. Never say never again: protein glycosylation in pathogenic bacteria. *Mol Microbiol* 2002; 45: 267-76.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med* 2002; 346: 752-63.
- Hahn BV. Antibodies to DNA. *N Eng J Med* 1998; 338: 1359-68.
- Nakra P, Manivel V, Vishwakarma RA, Rao KV. B cell responses to a peptide epitope. X. Epitope selection in a primary response is thermodynamically regulated. *J Immunol* 2000; 164: 5615-25.
- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Eng J Med* 2001; 345: 340-50.
- Vyse TJ, Kotzin BL. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 261-92.
- Klein J, Sato A. The HLA system: first of two parts. *N Eng J Med* 2000; 343: 702-9.
- Prabhakar SS, Muhlfelder T. Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red cell aplasia. *Clin Nephrol* 1997; 47: 331-5.
- Kamradt T, Mitchinson NA. Tolerance and autoimmunity. *N Eng J Med* 2001; 344: 655-64.
- Martinez-Taboada V, Bartolome MJ, Amado JA, Blanco R, Garcia-Unzueta MT, Rodriguez-Valverde V, et al. Changes in peripheral blood lymphocyte subsets in elderly subjects are associated with an impaired function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1477-86.
- Buttgereit F, Burmester GR, Brand MD. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. *Immunol Today* 2000; 21: 192-9.
- Arnaiz A, Perez-Blas M, Subiza JL, Artal P. *Immunopatología*. 1ª ed. Madrid: Sintesis SA, 1997: 435-45.
- Warren HS, Vogel FR, Chedid LA. Current status of immunological adjuvants. *Annu Rev Immunol* 1986; 4: 369-88.
- Wucherpfennig KW. Mechanism for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001; 108: 1097-104.
- Torres BA, Jonson HM. Modulation of disease by superantigens. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 465-70.
- Benoist C, Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol* 2001; 2: 797-801.
- DiPaolo B, Pennetti A, Nugent L, Venkat K. Monitoring impurities in biopharmaceuticals produced by recombinant technology. *Pharm Sci Technol Today* 1999; 2: 70-82.
- Wang W. Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals. *Int J Pharm* 2000; 203: 1-60.
- Waterman KC, Adami RC, Alsante KM, Hong J, Landis MS, Lombardo F, et al. Stabilization of pharmaceuticals to oxidative degradation. *Pharm Dev Technol* 2002; 7: 1-32.
- Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 2673-80.
- Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today* 1997; 18: 335-43.
- Delves PJ, Roitt IM. The immune system: first of two parts. *N Eng J Med* 2000; 343: 37-49.

**PALACIO DE CONGRESOS EUSKALDUNA**

[www.seram.es](http://www.seram.es)

**XXVII CONGRESO NACIONAL DE LA SERAM**  
**BILBAO 2004** **28 - 31 MAYO**

**Información:**

Dr. Arsenio Martínez Álvarez - Jefe de Radiodiagnóstico.  
Servicio de Radiología. Hospital de Galdakao. Galdakao. Bizkaia. Spain. UE. Tel. 944 007 000.

## Espectro radiológico de la aspergilosis

### Radiologic spectrum of aspergillosis

E. Vázquez-Muñoz, B. Pérez-Villacastín, A. Franco-López

Fundación Jiménez Díaz. Servicio de Radiodiagnóstico. Madrid

#### Introducción

La aspergilosis es una micosis causada por el *Aspergillus fumigatus*. Este es un hongo muy ubicuo en la naturaleza que ha sido hallado en todas las regiones del mundo, incluida la Antártida. Es un microorganismo esencial para reciclar el carbono y el nitrógeno del ambiente. La mayoría de las infecciones humanas son causadas por el mismo genotipo (1). La inhalación de esporas por sujetos inmunocompetentes no suelen ser causa de enfermedad, puesto que son eliminadas con alta eficacia por el sistema inmune. En los últimos años hemos asistido a un incremento de la aspergilosis, particularmente de las formas invasivas, debido a múltiples causas, como son el desarrollo de regímenes de quimioterapia intensiva para los tumores sólidos y hemopatías malignas, el fuerte tratamiento inmunosupresor utilizado en las enfermedades autoinmunes y en los trasplantados, la irrupción de la epidemia del SIDA, y el uso de programas de altas dosis de corticoterapia (2, 3).

La aspergilosis por lo general produce una enfermedad pulmonar, que varía ampliamente según los grupos de pacientes a los que afecta. Tradicionalmente ha sido clasificada en cuatro formas diferentes: **aspergiloma**, **aspergilosis broncopulmonar alérgica**, **aspergilosis invasiva** y **aspergilosis semi-invasiva** (4). Recientemente se ha descrito una forma de Aspergilosis que afecta preferentemente a enfermos con SIDA y que ha sido denominada **aspergilosis bronquial obstructiva** (5). En los estudios de autopsia se ha podido comprobar, especialmente en pacientes con severa inmunosupresión, que existe una **aspergilosis diseminada** que compromete simultáneamente a diversos órganos y sistemas (6).

En este trabajo pretendemos sistematizar los hallazgos de la radiografía simple de tórax y de la Tomografía Axial Computerizada (TAC) en las diferentes categorías de aspergilosis, y correlacionarlos con la clínica del enfermo y su grado de inmunosupresión.

#### Aspergiloma (micetoma)

El **aspergiloma o micetoma** representa una enfermedad saprofítica que afecta a pacientes con sistema inmunológico normal, pero que tienen previamente un daño estructural en el pulmón. El estudio histopatológico de la lesión muestra una combinación de hifas, moco y detritus celulares, sin invasión tisular, que suelen llenar una cavidad preexistente (7). La lesión pulmonar con mayor predisposición a complicarse por un aspergiloma, en nuestro medio, es la caverna tuberculosa, seguida a gran distancia por la sarcoidosis, abscesos pulmonares, bronquiectasias, quistes broncogénicos y secuestros pulmonares (8).

La clínica del aspergiloma es muchas veces silente o inespecífica y se caracteriza por tos y pérdida de peso. El síntoma más frecuente es la hemoptisis, de intensidad diferente, que varía desde esputos hemoptoicos ocasionales a hemorragia masiva (9) y que requiere, a veces, resección pulmonar o embolización arterial selectiva en aquellos pacientes con función pulmonar deteriorada (3).

#### Hallazgos radiológicos

En la radiografía de tórax se evidencia una masa sólida, redonda u oval, que llena una cavidad pulmonar. Esta masa suele estar localizada en los lóbulos superiores, adyacente a la pleura, y separada de la pared de la cavidad por un espacio aéreo, de forma y tamaño variable. Es frecuente que esta masa se mueva con libertad en los cambios de decúbito, originando una imagen que

recuerda un *cuarto creciente* (*air crescent sign*). Con la TAC se precisan mejor estos detalles (Fig. 1). Se puede apreciar además engrosamiento de la pared y focos de atenuación aumentada en el seno del aspergiloma, que reflejan verosimilmente la presencia de calcio (10).

#### Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

El mecanismo de esta forma de aspergilosis no ha sido totalmente esclarecido. Posiblemente existe un factor de virulencia que permite al *Aspergillus* proliferar dentro de las vías aéreas produciendo inflamación, y originando un suministro permanente de antígeno aspergilar, que puede dar lugar a

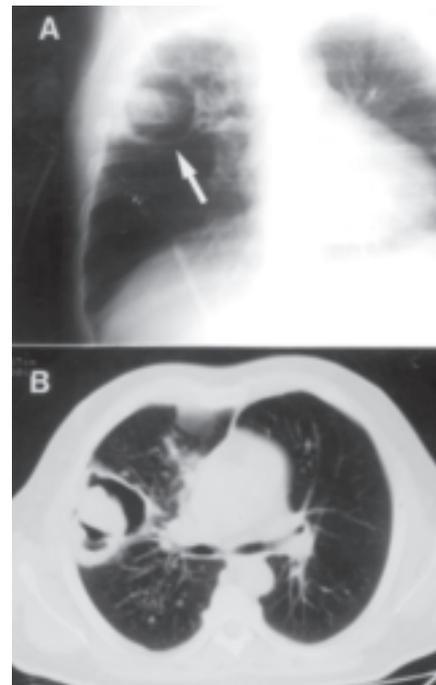


Fig. 1: Micetoma. A) Radiografía simple de torax que muestra una masa sólida en el interior de una cavidad, en lóbulo superior derecho. B) En la TAC se observa una masa intracavitaria; la masa está separada de la cavidad por un espacio aéreo (signo del cuarto creciente).

Correspondencia:  
E. Vázquez-Muñoz  
Fundación Jiménez Díaz  
Servicio de Radiodiagnóstico  
Avenida Reyes Católicos, 2  
Ciudad Universitaria  
28040 Madrid  
Recibido: 04-12-02  
Aceptado: 21-02-03

una reacción de hipersensibilidad tipo I, con aumento de inmunoglobulina IgE. También es posible una reacción tipo III (inmunocomplejos) con depósito de células inflamatorias, eosinófilos y necrosis de la mucosa bronquial (11). Suele acontecer en enfermos sin grave inmunosupresión. El estudio anatomopatológico descubre dilatación bronquial con abundantes tapones mucosos, que afectan preferentemente a las vías aéreas centrales, siempre distales a los bronquios lobares. Las manifestaciones clínicas más prominentes son sibilancias, tos y producción de expectoración abundante, sugerentes de un cuadro de broncoconstricción. La prevalencia de la ABPA en el asma clínico es suficientemente alta para justificar el uso de protocolos diagnósticos que incluyan los test cutáneos del *Aspergillus* (12).

### Hallazgos radiológicos

La radiografía de tórax es poco sensible y específica para la identificación de bronquiectasias en las fases iniciales de la enfermedad. Se pueden observar sin embargo opacidades tubulares multifocales relacionadas con áreas de atelectasia e impactación mucoide.

Con la utilización rutinaria de la TAC se detectan con mayor precisión la impactación mucosa y las bronquiectasias centrales, que afectan a bronquios segmentarios y subsegmentarios. Suelen estar distribuidas estas bronquiectasias en los lóbulos superiores y adquieren una morfología semejante a “dedos de guante” (13, 14). Tanto por su apariencia como por su distribución pueden suscitar, en ocasiones, el diagnóstico diferencial con la fibrosis quística (12). También hay que tener presente que como es difícil hacer el diagnóstico de ABPA, basándose con exclusividad en las pruebas micológicas convencionales, es recomendable la práctica rutinaria de TAC, que permitirá demostrar estas bronquiectasias centrales tan características.

### Aspergilosis bronquial obstructiva

Recientemente se ha descrito esta nueva manifestación de la infección por *Aspergillus*, que afecta sobre todo a pacientes con SIDA (5, 15). Hay crecimiento intraluminal masivo de *Aspergillus fumigatus*. Los pacientes presentan fiebre, tos, crisis asmáticas, y a veces grave hipoxemia aunque no muestren severa invasión del bronquio. Es reminiscente de la aspergilosis bronco-pulmonar alérgica, pero se diferencia de ella porque no conlleva una

reacción positiva de hipersensibilidad inmediata. La TAC de alta resolución descubre imágenes que se asemejan a la ABPA, como numerosas dilataciones bronquiales y bronquiolares e impactaciones de moco especialmente basales, junto a consolidaciones difusas en lóbulos inferiores del pulmón, que corresponden a atelectasias postobstructivas (5, 16).

### Aspergilosis invasiva (AI)

Se trata de una forma grave de aspergilosis, que invade el parénquima pulmonar y causa destrucción tisular. Ocurre en enfermos con granulocitopenia severa o profunda inmunosupresión, tales como pacientes a los que se ha practicado un trasplante medular por enfermedades hematológicas malignas, particularmente leucemias, pacientes sometidos a altas dosis de corticoides y pacientes con SIDA. La puerta de entrada para el *Aspergillus* es generalmente la vía respiratoria y sólo excepcionalmente puede tratarse de graves heridas, incidentales o quirúrgicas, que comprometen el tejido subcutáneo. Por ello, la mayoría de los pacientes presentan una infección pulmonar, aunque hay ocasiones en que ésta se puede diseminar. La incidencia de la AI varía de un hospital a otro, preferentemente influenciado por el grado tecnológico del centro y por la enfermedad subyacente del

paciente, pero pensamos que posiblemente su incidencia sea subestimada por la baja sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas (1).

La clínica de AI orienta a una infección pulmonar grave. La tos y la fiebre son los síntomas más tempranos, pero más tarde aparece dolor torácico, que denota cierto componente pleurítico y grave insuficiencia respiratoria, con hipoxemia marcada, que se agrava rápidamente cuando el sistema inmune del paciente está ampliamente comprometido. Habitualmente el diagnóstico de AI se basa en la demostración histológica de las hifas de *Aspergillus*, que sobrepasan la membrana basal de las vías aéreas, lo que constituye una diferencia sustantiva con la ABPA (2). No obstante, la identificación del *Aspergillus* requiere técnicas de inmunohistoquímica y de hibridación in situ (17, 18). Hay, sin embargo, otros datos sugestivos, como son encontrar hallazgos congruentes en la TAC, detección del antígeno de *Aspergillus* en suero, y cultivo y/o evidencia microscópica de enfermedad.

Existen varios tipos diferentes de AI:

- a) Aspergilosis angioinvasiva.
- b) Bronconeumonía aguda.
- c) Aspergilosis semi-invasiva.
- d) Traqueobronquitis.
- e) aspergilosis diseminada (6, 19).

Cada una de estas formas tiene una clínica y una expresión radiológica diferente.

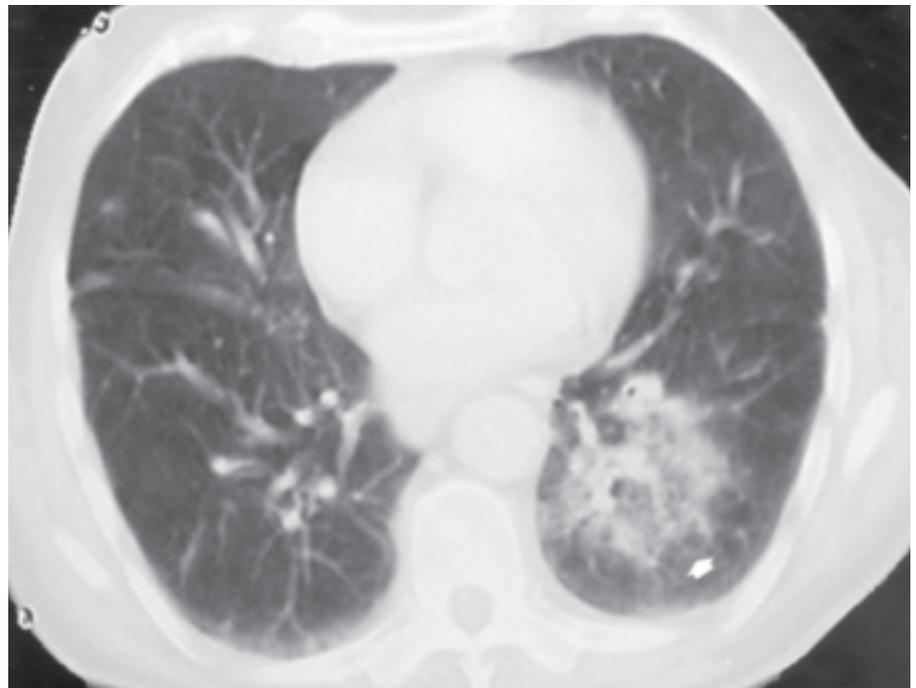


Fig. 2: Aspergilosis pulmonar invasiva. Se observa un nódulo rodeado de una opacidad tenue, que tiene aspecto de vidrio deslustrado (signo del halo).

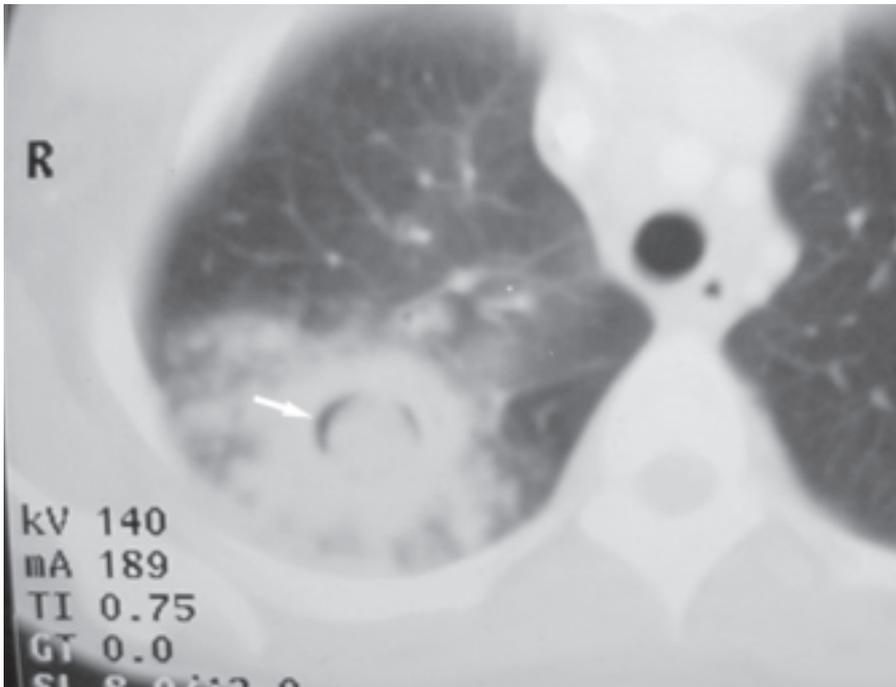


Fig. 3: Aspergilosis pulmonar invasiva en la que se evidencia el signo del creciente aéreo. Hay una opacidad de bordes difusos con imágenes aéreas en su interior.

#### a) Aspergilosis angioinvasiva

La radiografía de tórax ofrece información inespecífica. Suele mostrar primeramente consolidaciones lobulares, segmentarias o subsegmentarias, habitualmente múltiples. Sólo raras veces se observan sufusiones pleurales. Durante las primeras fases las hifas invaden la vascularización pulmonar produciendo hemorragias pulmonares, trombosis e infartos pulmonares. En la TAC, más sensible que la radiografía, se evidencia mejor la extensión y el número de las lesiones. Son típicos los hallazgos descritos por Kuhlman (20), que estriban en la presencia de nódulos o masas rodeadas por un área en la que se aprecian una o varias lesiones de baja atenuación (Fig. 2), lo que les confiere un aspecto en “vidrio deslustrado”, que se conoce como **signo del halo** (21, 22). Este halo se ha demostrado en estudios histopatológicos que corresponde a necrosis hemorrágica e infartos pulmonares (23, 24), debidos a la invasión vascular del *Aspergillus*. En cambio, las imágenes nodulares centrales están compuestas de tejido muerto mezclado con hifas. Conforme avanza el proceso los nódulos tienden a cavitarse, dando origen al **signo del creciente aéreo** (Fig. 3), que aparece entre el pulmón retraído e infartado y el pulmón adyacente (25). El signo del cres-

cente aéreo se observa en el 50% de pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva, siendo especialmente proclives a presentarlo los pacientes con neutropenia (26). Ocasionalmente en la aspergilosis angioinvasiva se asiste al desarrollo de bronquiectasias (2).

#### b) Neumonía y bronconeumonía aguda

La **neumonía crónica** es una neumonía necrotizante crónica, que ha sido reconocida desde hace más de 60 años, y progresa insidiosamente a lo largo del tiempo. Es menos frecuente que la forma aguda y complica enfermedades que inducen cierto grado de inmunosupresión. La **bronconeumonía aguda** generalmente es adquirida en la comunidad, incluso en huéspedes inmunocompetentes. Es mucho menos común y ocasionalmente viene precedida por una infección por influenza A (27, 28, 29). Acaso la coincidencia de ambas enfermedades no sea fruto del azar, sino que pueden estar patogénicamente relacionadas, ya que el virus de la influenza A se acompaña de cambios funcionales y cuantitativos de los linfocitos T, induciendo cierto grado de inmunosupresión, al mismo tiempo que destruye el epitelio ciliar de la vía aérea, lo que predispone al enfermo a la colonización secundaria por bacterias u hongos. La bronconeumonía radiológicamente se manifiesta con áreas parcheadas de consolidación, preferentemente peribronquiales (Fig. 4), que algunas veces se acompañan de pequeños nódulos (4, 30). Estas imágenes, algunas veces más confluentes, suscitan la confusión diagnóstica con una bronconeumonía piógena, una hemorragia pulmonar o un edema pulmonar no cardiogénico (31).

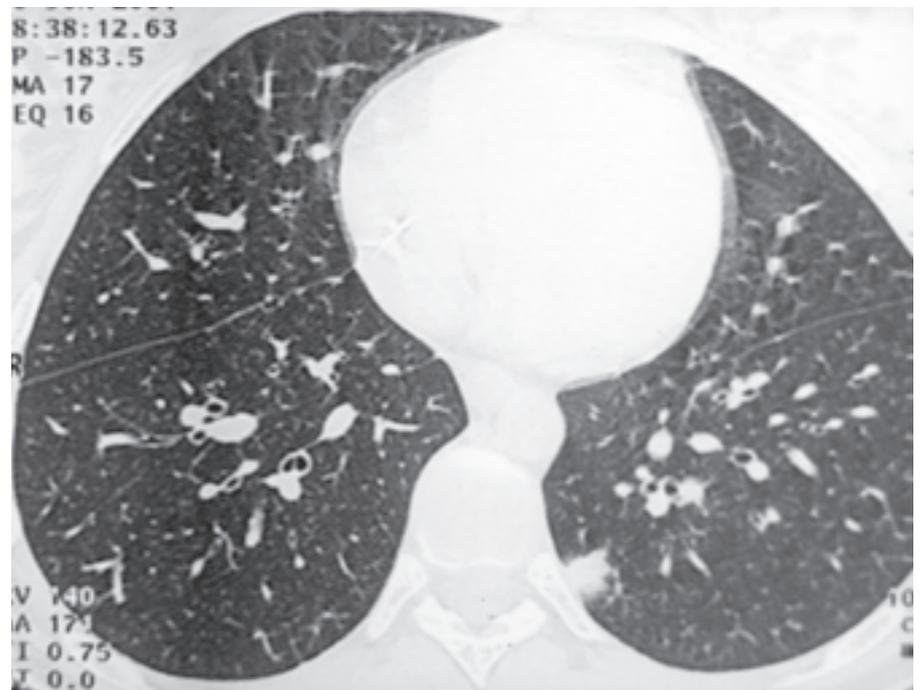


Fig. 4: Bronconeumonía aspergilar aguda. Se advierten áreas localizadas de consolidación, con una distribución preferentemente peribronquial.

**c) Aspergilosis semi-invasiva**

La aspergilosis semi-invasiva es una complicación que ocurre en pacientes con moderada inmunosupresión, como alcoholismo, diabetes, tuberculosis o enfermedad de colágeno vascular (13). La invasión tisular, como en la aspergilosis invasiva, sobreviene tras la inhalación de esporas, mientras los infartos pulmonares se producen al cabo de un largo periodo de tiempo que suele ser de varios meses. Estos pacientes presentan bajo grado de fiebre, tos productiva y hemoptisis. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de hifas de *Aspergillus* en el tejido pulmonar. El tratamiento es difícil pues demanda la administración de antifúngicos orales, inhalados o intracavitarios, y hasta en ocasiones la exéresis quirúrgica que es el procedimiento más expeditivo. En la radiografía de tórax se aprecia consolidación de los lóbulos superiores y engrosamiento pleural, que lentamente evoluciona hacia la cavitación (36). La cavidad puede contener una opacidad interna que recuerda a la descrita en el aspergilloma. La TAC demuestra con mayor precisión una consolidación irregular en lóbulos superiores, con cavitación (37) y ocasionalmente zonas de alta atenuación (31).

**d) Traqueobronquitis**

La incidencia de traqueobronquitis aspergilar es más alta en pacientes con SIDA y trasplantados de pulmón. Las manifestaciones clínicas varían desde síntomas leves, con exceso de producción de moco, a una traqueobronquitis ulcerativa con formación de pseudomembranas (32). No obstante, la mayoría de los pacientes con traqueobronquitis son sintomáticos, presentando fiebre, tos, disnea, hemoptisis y dolor torácico, cuya intensidad suele agravarse a medida que avanza el proceso, hasta el punto que algunos pacientes fallecen por insuficiencia respiratorias debida a oclusión de la vía aérea. También ha sido descrito estridor secundario a obstrucción de la luz bronquial, por hifas y material necrótico (33). Se han descrito dos formas invasivas del árbol traqueobronquial, una circunferencial y superficial, con producción de pseudomembranas, que eventualmente ocluyen la vía aérea, y otra con placas nodulares múltiples que invaden los tejidos adyacente y generan hemorragias esofágico-bronquiales y fístulas (34). Existe poca documentación sobre las características radiológicas de la aspergilosis invasiva de la vía aérea, que pueden ser normales, aunque en los estadios más evolucionados

aparecen imágenes de consolidación. En la TAC se observa consolidación peribronquial y nódulos centrolobulares (2), pero este procedimiento fracasa generalmente para detectar invasión de la tráquea y bronquios principales, y sólo ocasionalmente se ha logrado visualizar engrosamiento de la pared traqueal y calcificación. Hay casos anecdóticos de fistulización y destrucción del cartílago traqueal evidenciados mediante sonografía (35).

**e) Aspergilosis diseminada**

En los estudios autópsicos se ha demostrado que muchos pacientes mueren por una aspergilosis invasiva diseminada (38). Esta diseminación de la enfermedad se sigue de un pronóstico fatal. Es difícil conseguir el diagnóstico antes de la muerte, a no ser que estén afectados la piel o el cerebro.

*Aspergilosis cutánea.*

Se encuentra generalmente en enfermos neutropénicos, en neonatos, en pacientes con SIDA, en quemados y en grandes lesiones cutáneas o heridas postoperatorias (39,40). El diagnóstico se efectúa mediante el estudio del exudado de la herida.

*Aspergilosis cerebral.*

Esta localización se presenta en el 10% o el 20% de los casos de aspergilosis invasiva. Clínicamente se exterioriza con un síndrome neurológico inespecífico, caracterizado por alteración mental, convulsiones y signos de focalidad. El TAC cerebral revela lesiones hipodensas, bien demarcadas, únicas o múltiples (fig 5). Una más clara diferencia de estas lesiones hipodensas se obtiene con la administración de contraste. La RM puede evidenciar otras lesiones inadvertidas en el TAC, sin características distintivas. La hemorragia cerebral, sospechada mediante TAC y confirmada en la autopsia ha sido descrita en numerosas ocasiones (41). La RM mostró en uno de ellos irregularidades intraluminales en el sifón carotídeo y en la arteria cerebral media proximal sugestivos de arteritis (42). Parece ser que esto es debido a la existencia de una ingente cantidad de hifas intravasculares en las áreas infartadas, que actuarían a modo de émbolos sépticos con capacidad de obstrucción y destrucción de los vasos. Otra hipótesis alternativa es que la fibrina y la infiltración celular, encontradas en la pared vascular, sean expresión de una arteritis por *Aspergillus*. Esta arteritis ha sido invocada por algunos autores basándose en modelos animales (43). El diagnóstico dife-

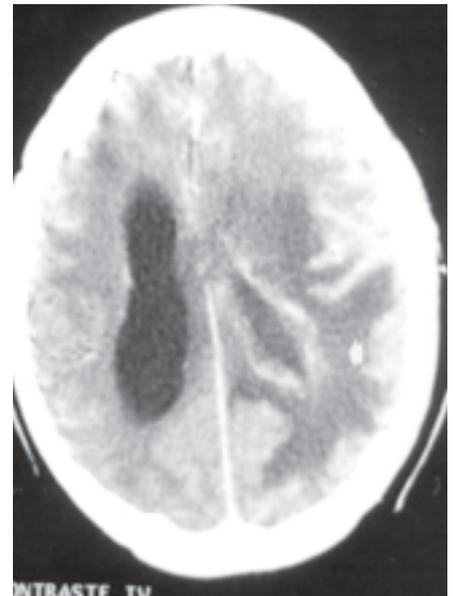


Fig. 5: Aspergilosis cerebral. Se puede observar un extenso infarto cerebral, con efecto masa, que posiblemente afecta a varios territorios vasculares.

rencial se debe hacer con otros procesos que complican a enfermos severamente inmunodeprimidos, como toxoplasmosis, criptococosis y linfoma cerebral primario. El diagnóstico definitivo exige una aspiración o biopsia estereotáxica.

*Aspergilosis de otros órganos o tejidos*

La aspergilosis invasiva puede asentar en otros lugares, sin que exista un órgano de la economía que quede a resguardo de ella. Entre estas localizaciones cabe mencionar la laringe, el ojo (endoftalmitis), las meninges, el corazón (endocarditis, pericarditis), la aorta, el tracto gastrointestinal, el hígado, el tiroides, el riñón, el hueso, etc. (44). Hacemos constar que existe una forma de aortitis por *Aspergillus*, que representa un porcentaje importante de casos, y que se produce tras una intervención de reemplazamiento valvular o cirugía coronaria, sin que estos pacientes muestren defecto inmunológico alguno, ni hayan sido sometidos a antibioterapia de larga duración, lo que induce a pensar que sea secundaria a una infección sobrevenida durante el acto quirúrgico (45). En la aspergilosis diseminada suele haber fiebre elevada, que habitualmente se atribuye a la enfermedad subyacente, y signos focales del órgano afectado. En ocasiones se presentan infartos hemorrágicos viscerales múltiples (fig 6) que, al igual que los infartos cerebrales, son debidos a hifas intravasculares que se comportan como émbolos sépticos. Estos multifartos viscerales constituyen una complicación de la aspergilosis, que hasta hace pocos años había

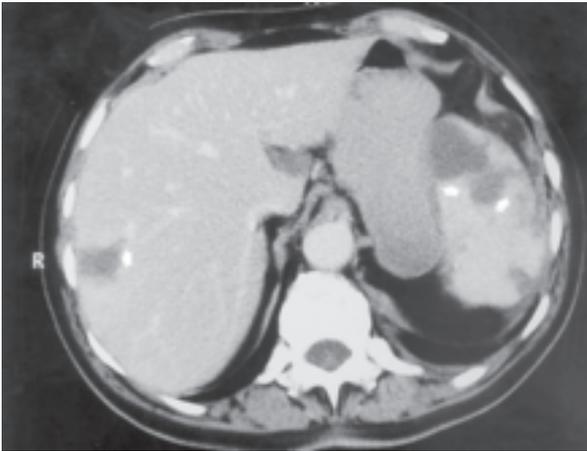


Fig. 6: *Aspergilosis diseminada.* En la TAC abdominal se aprecian en hígado y en bazo, imágenes hipodensas, algunas triangulares, que corresponden a infartos isquémicos.

pasado desapercibida. Es, por tanto, necesario que aprendamos a reconocer estas formas emergentes de aspergilosis, cada día más frecuentes, en la era de la medicina tecnológica.

## Referencias bibliográficas

1. Latge J.P. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12: 310-315.
2. Logan P Mark, Primack SL, Miller RR, Müller NL. Invasive aspergillosis of the airways: Radiographic, CT, and pathological findings. *Radiology* 1994; 193: 383-388.
3. Franquet T, Müller NL, Gimenez A, Guembe P, De la Torre J, Bague S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: Histologic, clinical and radiologic findings. *Radiographics* 2001; 21: 825-837.
4. Fraser RA, Muller NL, Colman N. Fungal infections. En *Fungal infections*. Philadelphia. Ed Saunders. 1999.
5. Staples CA, Kang EY, Wright JL. Invasive pulmonary aspergillosis in AIDS: radiographic, CT and pathological findings. *Radiology* 1995; 196: 409-414.
6. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect. Dis.* 1998; 26: 781-785.
7. Aquino SL, Lee ST, Warnock ML, Gamsu G. Pulmonary aspergillosis imaging findings with pathologic correlation. *AJR* 1994; 163: 811-815.
8. Logan PM, Müller NL. CT manifestations of pulmonary aspergillosis: imaging. *Crit Rev Diagn Imaging* 1996; 37: 1-37.
9. Chen JC, Chang SP, Luh SP, Lee EYC. Surgical treatment for pulmonary aspergilloma: a 28 years experience. *Thorax* 1997; 52: 810-813.
10. Adil A, el Amraoui F, Kadiri R. Role of computed tomography in pulmonary aspergillosis: 20 cases. *Presse Med* 2001; 30: 621-625.
11. Mc Adams HP. Rosado-de-Christenson ML, Templeton TA. Thoracic mycosis from oportunic fungo: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1995; 15: 71-286.
12. Eaton T, Garret J, Milne D, Frankel A, Wells A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in th asthma clinic. *Chest* 2000; 118: 66-72.
13. Thompson BH, Stanford W, Galvin FR, Kurihaara Y. Varied radiologic appearances of pulmonary aspergillosis. *Radiographics* 1995; 15: 1273-1284.
14. Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, Mahasen C, Snider GL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine* 1982; 61: 109-124.
15. Klapholz A, Salomon N, Perlman DC. Aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1991; 100: 1614-1618.
16. Sanson HE, Baque-Juston M, Wels A, Ansell DM. Lateral cavity wall thickening as an early radiographic sign of mycetoma formation. *Eur Radiol* 2000; 10:387-390.
17. Kaufman L., Standard M, Kraft DE. Immunohistologic identification of *Aspergillus* spp and other hyaline fungi by using polyclonal fluorescent antibodies. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2206-2209.
18. Park CS, Kim J, Mantone KT. Detection of *Aspergillus* ribosomal RNA using biotinylated oligonucleotide probes. *Diagn Mol Pathol* 1997; 6: 225-260.
19. Verweij PE, Denning DV. Diagnostic and therapeutic strategies for invasive aspergillosis. *Respir Crit Care Med* 1007; 18: 203-215.
20. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985; 157: 611-614.
21. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: the contribution of CT to early diagnosis and aggressive management- *Chest* 1987; 92: 95-99.
22. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp H, Zerhuni EA, Siegelman SS. CT on invasive pulmonary aspergillosis. *AJR* 1988; 150: 1015-1020.
23. Brown MJ, Miller RR, Müller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host: CT and pathologic findings. *Radiology* 1994; 190: 247-254.
24. Hruban RH, Meziane MA, Zerhouni EA, Wheeeeeer PS, Dumler JS, Hutchins GM. Radiologic-pathologic correlation of CT halo sign in invasive pulmonary aspergillosis. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 534-536.
25. Curtis AMB, Smith GIW, Ravin CE. Air crescent sign of invasive pulmonary aspergillosis. *Radiology* 1979; 133: 17-21.
26. Kim MJ, Lee KS, Kim J, Jung KJ, Lee HG, Kim TS. Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 305-310.
27. Ko JP, Denis H, Kim MD, Sheoard JO. Pulmonary aspergillosis in immunocompetent patient. *J Thoracic Imaging* 2002; 17: 70-73.
28. Alba D, Gomez Cerezo J, Cobo J, Ripoll MM, Molina F, Vázquez JJ. Aspergilosis pulmonar invasiva asociada a virus de la influenza. *An Med Intern*, 1996; 13: 34-36.
29. Hovenden JL, Nicklason F, Barnes RA. Invasive pulmonary aspergillosis in non-immunocompromised patients. *BMJ* 1991; 302: 583-584.
30. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Casileth PA. Pulmonary cavitation and massive hemoptysis in invasive pulmonary aspergillosis. *AJR* 1988; 150: 1015-1020.
31. Gotway MB, Dawn SK, Caoili EM, Reddy GP, Araoz PA, Webb W R. The radiologic spectrum of pulmonary *Aspergillus* infections. *J Comput Assist Tomogr.* 2002; 26: 159-173.
32. Kramer MR, Denning DW, Marshall SE. Ulcerative tracheobronchitis following lung transplantation. a new form of invasive aspergillosis. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 552-556.
33. Tait RC, O'Driscoll BR, Denning DW. Unilateral wheeze due to pseudomembranous *Aspergillus* tracheobronchitis in the immunocompromised patient. *Thorax* 1993; 48: 1285-1287.
34. Clark A, Skelton J, Frasser RS. Fungal tracheobronchitis: Report of 9 cases and review of the literature. *Medicine* 1981; 70: 1-14.
35. Drury AE, Allan RA, Underhill H, Ball S, Joseph AE. Calcification in invasive tracheal aspergillosis demonstrated on ultrasound: a new finding. *Br J Radiol* 2001; 74: 955-958.
36. Franquet T, Muller NL, Gimenez A, Domingo P, Plaza V, Bordes R. Semiinvasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: radiologic and pathologic findings in nine patients. *AJR* 2000; 174: 51-56.
37. Kim SY, Lee KS, Ham J. Semiinvasive pulmonary aspergillosis: CT and pathologic findings in six patients. *AJR* 2000; 174: 795-798.
38. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Neubling G, Huebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33: 23-32.
39. Stiller MJ, Teperman L, Rosenthal SA. Primary cutaneous infection by *Aspergillus ustus* in a 62 year old liver trasplant recipient. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 344-347.
40. Larkin JA, Grene JN, Sandin RL, Houston SH. Primary cutaneous aspergillosis: case report and review of the literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:365-366.
41. Matsumura S, Sato S, Fujiwara H, Takamatsu H, Kajiwara T, Yamashiro K et al. Cerebral aspergillosis as a cerebral vascular accident. *No To Shinkei* 1988; 40: 225-232.
42. Christophe C, Azzi N, Bouche B, Dan B, Levivier M, Ferster A. Magnetic resonance imaging and angiography in cerebral fungal vasculitis. *Neuropediatrics* 1999; 30: 218-220.
43. Tunew SS, Ehrhart EJ, Jensen HE, Joreman JH, Richter RA, Messic JB. Necrotizing mycotic vasculitis with cerebral infarction causes by *Aspergillus niger* in a horse with acute typhocolitis. *Vet Pathol* 1999; 36: 347-351.
44. E. Vázquez Muñoz, M Morado Arias, JA Sobrino Daza. Infartos viscerales múltiples detectados por TAC en la aspergilosis invasiva. *An Med Interna* 2002; 19: 530-532.
45. Wandschneider W, Deutsch M. Fatal fungal infection of an ascending aortic graft. *Thorax Cardiovasc Surg* 1995; 432: 217-219.



**VII EXPO. FILATELICA  
BILBAO 1980**  
Actividades Estivales  
Curso 1979/80



**VII EXPO. FILATELICA  
BILBAO 1980**  
Actividades Estivales  
Curso 1979/80

**VENTA DE SOBRES TIMBRADOS:**

**SECRETARÍA GENERAL  
ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS  
DE BILBAO**

Calle Lersundi, 9-5º  
48009 BILBAO  
Tel.: 944 233 768  
Fax: 944 230 111

---

**DR. D. CARMELO GIL**

Figura excepcionalmente brillante como médico ejemplar. Titular de Abando; por su numerosa clientela renuncia a la titular y ejerce como médico general y especialista de obstetricia. El 6 de Julio de 1883 es nombrado médico de la Santa Casa de Misericordia en Bilbao, donde crea el Instituto Antivariólico, detalle poco conocido en su vida profesional. Ofrece sus servicios al Ayuntamiento de Bilbao en 1885 en la epidemia de Cólera; presentando un modelo de carruaje-camilla para la conducción de enfermos coléricos. Crea también la Maternidad Provincial. Fue 2º Presidente de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao de 1896-1897, siendo el alma de la misma por su entusiasmo en su participación y exposiciones científicas.

El retrato que figura en el matasellos es obra del académico Dr. Anduiza Saloña, sacado de un cuadro de V. C. Asarta.

## Recuperación parcial de la función renal de una nefropatía lúpica terminal de hemodiálisis

*Partial recovery of function renal of terminal lupus nephritis in the haemodialysis*

A. Castejón\*, J. Ocharan\*\*, R.I. Muñoz\*\*, M.E. Domínguez\*, A. Unzurrunzaga\*, I. Martínez\*\*, R. Saracho\*\*, J. Montenegro\*\*

\*Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Bizkaia. Deusto. Bilbao

\*\*Servicio de Nefrología. Hospital de Galdakao. Galdakao, Bizkaia

### RESUMEN

**Presentamos un caso clínico de nefropatía lúpica terminal en hemodiálisis durante 18 meses, que recuperación parcial de la función renal, de forma espontánea y asimismo, una revisión de la literatura biomédica.**

**PALABRAS CLAVE:** Lupus eritematoso diseminado, hemodiálisis, recuperación de la función renal.

### SUMMARY

**We displayed to clinical case of lupus nephritis terminal in the hemodialysis during 18 months, that partial recovery of the renal function, of espontanea form and also, to revision of biomedical literature.**

**KEY WORDS:** Lupus nephritis, renal dialysis, recovery of function.

### LABURPENA

**18 hilabetez hemodialisi bidez tratatutako nefropatia lupiko terminal kasu bat aurkezten dugu, giltzurrun-funtzioaren berezko suspertze partzialarekin. Halaber, literatura biomedikoaren berrikuspena ere egiten dugu.**

**HITZ GAKOAK:** eritema-lupus barreiatua, hemodialisia, giltzurrun-funtzioaren suspertzea.

### Introducción

Presentamos un caso clínico de nefropatía lúpica terminal en hemodiálisis durante 18 meses, con recuperación parcial de la función renal, de forma espontánea, siendo un caso excepcional, este ha sido el motivo de comunicarlo a la sociedad científica médica y, asimismo, una revisión de la literatura biomédica del caso insólito.

### Caso clínico

Paciente de 30 años de edad, hembra que debuta hace 13 años en otro centro con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y dentro de un cuadro de pericarditis. Al año presenta proteinuria nefrótica, se realiza biopsia renal con el diagnóstico de glomerulonefritis proliferativa difusa con 70% de semilunas. Se ha tratado con corticoides, bolus de ciclofosfamida. Posteriormente, presenta un empeoramiento de su función renal con datos de hipertensión arterial severa no controlada, se realiza una segunda biopsia renal con el diagnóstico de glomerulonefritis esclerosante difusa VI, iniciando sesiones de hemodiálisis por catéter y posteriormente por fístula arteriovenosa interna para hemodiálisis. De forma variable presento cifras altas de presión arterial que se controlaban con ultrafiltraciones en diálisis y/o fármaco antihipertensivo. A los 4 meses, ingresa por un cuadro de pielonefritis por E. Coli. A los 8 meses de diálisis, se intenta la bajada de corticoides, pero se suspende por presenta sintomatología general de LES. A los 18 meses de inicio del tratamiento sustitutivo de hemodiálisis, se suspende el mismo por recuperación de la función renal, estando en la actualidad, a los 6 meses después de no tener el tratamiento de hemodiálisis, los parámetros de interés renal los siguientes: Creatinina pasmática de Cr 1.98, CCr 39 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC y la proteinuria 648 mg/24 h.

Correspondencia:  
Ainhoa Castejón  
C/ Kasune, 14 · 2º C  
48991 Getxo. Bizkaia.  
Correo electrónico: aira2002@euskalnet.net  
Recibido: 13-11-2002  
Aceptado: 01-06-2003

**Discusión**

La nefritis lúpica es la enfermedad renal secundaria más frecuente en nuestro medio y constituye una de las causas más comunes de glomerulonefritis biopsiada (1). No tiene tratamiento curativo; en parte por desconocimiento de gran parte de sus mecanismos patogénicos. Se han implicado factores: raciales, genéticos, ambientales (luz ultravioletas, virus, fármacos, etc.) y hormonales que inducen la pérdida de tolerancia inmune con alteraciones de linfocitos T, hiperproducción de autoanticuerpos por linfocitos B y el consiguiente depósito renal de complejos inmunes que ocasionan inflamación, necrosis, apoptosis, fibrosis e insuficiencia renal progresiva (2). El tratamiento actual de las formas graves de nefritis lúpica consiste en inmunosupresión inespecífica basada en la asociación de glucocorticoides e inmunosupresores lo que permite mejorar la función renal y la supervivencia de los pacientes (3-4).

En el LES predominan las manifestaciones sistemáticas siendo muy comunes: las alteraciones cutáneo-mucosas y alteraciones del aparato locomotor (artralgias y mialgias) pero puede estar alterado cualquier órgano del cuerpo humano y suele preceder a la afectación renal. Las alteraciones urinarias (proteinuria, microhematuria o ambas) se presentan hasta en un 50% de los pacientes en el momento del diagnóstico, y pueden aparecer hasta en un 75% a lo largo de su evolución. Casi todos los pacientes con LES tienen depósitos de inmunocomplejos (aunque sólo la mitad aproximadamente tienen evidencia clínica). Las manifestaciones renales son muy variables desde proteinuria mínima y alteraciones urinarias asintomáticas hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva.

En la mayoría de los pacientes con nefropatía lúpica, la afectación predominante es una glomerulonefritis por inmunocomplejos. Siendo más raras la nefropatía intersticial y la microangiopatía trombótica asociada al anticoagulante lúpico.

La glomerulonefritis lúpica se clasifica en 6 tipos según la clasificación de la OMS, recientemente modificada (Tabla 1) (3, 4). En función de los subtipos se determina el índice de actividad y el índice de cronicidad, útiles para predecir la respuesta al tratamiento y la tendencia a la evolución hacia la insuficiencia renal crónica (cuantifican la reversibilidad o irreversibilidad de las lesiones en la biopsia renal) pero dependiendo del observador se determinan muchas variaciones por lo que se limita su utilidad (Tabla 2) (5, 6). En general los casos con Glomerulonefritis lúpica

**TABLA 1**  
**Clasificación de la glomerulonefritis lúpica de la OMS**

<p><b>I- GLOMÉRULO NORMAL</b></p> <p>a) Normal en todas las técnicas b) Normal por microscopio óptico, pero con depósitos en inmunofluorescencia o en microscopio electrónico</p> <p><b>II- NEFROPATIA MESANGIAL (10-20%)</b></p> <p>a) Ensanchamiento mesangial con escasa celularidad b) Ensanchamiento mesangial con proliferación celular</p> <p><b>III- GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA FOCAL (10-20%). MENOS DEL 50% DE LOS GLOMÉRULOS AFECTADOS, POR DEFINICIÓN</b></p> <p>a) Lesiones necrotizantes activas b) Lesiones activas y esclerosas c) Lesiones esclerosas</p> <p><b>IV- GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA DIFUSA (40-60%). PROLIFERACION MESANGIAL SEVERA, ENDOCAPILAR O MESANGIOCAPILAR CON DEPOSITOS SUBENDOTELIALES O SIN DEPOSITOS SUBEPITELIALES</b></p> <p>a) Sin lesiones segmentarias b) Con lesiones necrotizantes activas c) Con lesiones activas y esclerosas d) Con lesiones esclerosas</p> <p><b>V- GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (10-20%). PUEDE CONFUNDIRSE CON UNA MEMBRANOSA IDIOPÁTICA HISTOLOGICAMENTE PUES A VECES SE PRESENTA EN AUSENCIA DE LUPUS CLÍNICO</b></p> <p>a) Membranosa pura b) Asociada a lesiones mesangiales II (A ó B)</p> <p><b>VI- GLOMERULONEFRITIS ESCLEROSA, AVANZADA O TERMINAL</b></p>
---

**TABLA 2**  
**Criterios de Actividad y Cronicidad**

<p><b>I- CRITERIOS DE ACTIVIDAD (0-24)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lesiones Glomerulares</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proliferación celular</li> <li>- Necrosis fibrinoide (cariorrexii)</li> <li>- Semilunas celulares</li> <li>- Trombos hialinos (asas de alambres)</li> <li>- Infiltraciones de leucocitos</li> </ul> </li> <li>• <i>Lesiones Túbulo-Intersticiales</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltrado de células mononucleares a celularidad</li> </ul> </li> </ul> <p><b>II- CRITERIOS DE CRONICIDAD (0-12)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lesiones Glomerulares</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclerosis glomerular</li> <li>- Semilunas fibrosas</li> </ul> </li> <li>• <i>Lesiones Túbulo-Intersticiales</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibrosis intersticial</li> <li>- Atrofia tubular</li> </ul> </li> </ul> <p><small>CADA VARIABLE SE PUNTEA DE 0-3 PUNTOS. 0: AUSENTE; 1: LEVE; 2: MODERADO Y 3: GRAVE. EL VALOR DE LAS VARIABLES: NECROSIS, CARIORREXI Y SEMILUNAS CELULARES.</small></p>
--

proliferativa difusa suelen presentarse con proteinuria importante (síndrome nefrótico en más del 50% de los casos) y hematuria, siendo también frecuentes en el momento del diagnóstico la hipertensión

arterial y la insuficiencia renal. No obstante, en algunos casos, no hay apenas manifestaciones clínicas, sólo presenta proteinuria no nefrótica y microhematuria, sin hipertensión arterial y la insuficiencia renal. Esto confirma la importancia de realizar biopsia renal incluso ante la inexistencia de clínica, dada la falta de correlación, al menos en etapas precoces, entre los datos analíticos y los hallazgos morfológicos. En las formas proliferativas el tratamiento más aceptado consiste en la administración combinada de prednisona oral (1 mg/kg/día, con dosis descendentes mensualmente) y bolus de ciclofosfamida intravenosa (a razón de 0.5-0.9 g/m<sup>2</sup> sc., según protocolo), 6 mensuales y 6 trimestrales hasta un total de 12 dosis, además del control estricto de la tensión arterial.

Respecto a la nefropatía membranosa lúpica pura (tipo IV de la OMS) y recibe tratamiento con prednisona a dosis de 0.5 g/día. Este tipo de GN se caracteriza por proteinuria asintomática aunque en ocasiones puede debutar con síndrome nefrótico. Sin otros datos de enfermedad lúpica sería indistinguible de la GN membranosa idiopática. En ocasiones puede evolucionar a formas proliferativas tipo III o IV, lo cual empeora el pronóstico. Hoy día, no existen evidencias que justifiquen tratamientos inmunosupresores agresivos y en general el manejo terapéutico se basa en el uso de prednisona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y en ocasiones azatioprina. No está demostrada la eficacia de la ciclofosfamida.

Respecto al embarazo en el LES. Los pacientes con lupus pueden tener una gestación a término si se cumplen los siguientes requisitos: función renal normal, ausencia de hipertensión arterial, proteinuria menor de 1 g/día y remisión de la enfermedad en, al menos, los 6 meses previos. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos aumenta las posibilidades de pérdidas fetales, si bien el tratamiento con esteroides, heparina y aspirina ha cambiado el pronóstico fetal (7, 8).

Como ya hemos comentado el tratamiento de la nefritis lúpica grave se basa en la asociación de esteroides e inmunosupresores. Actualmente se valora la posibilidad de usar el Micofenolato Mofetil, como alternativa en aquellos casos refractarios a la ciclofosfamida parenteral en bolus o en casos recidivantes tras el tratamiento clásico. El Micofenolato Mofetil es un fármaco cuyo mecanismo de acción consiste en líneas generales en disminuir específicamente la síntesis de novo de purinas y la proliferación de monocitos y linfocitos T y B activados, disminuyendo además la migración leucocitaria a las zonas de inflamación. Está demostrada

cierta superioridad frente a la Azatioprina para prevenir o revertir el rechazo agudo en trasplantes de órganos sólidos. Se ha presentado un estudio en el que se describe la evolución de 6 pacientes con nefritis lúpica grave que presentaron recidiva tras tratamiento con los inmunosupresores clásicos y fueron posteriormente tratados con Micofenolato. Tras el tratamiento 3 de ellos entraron en remisión completa y tres en remisión parcial. No existió fracaso del tratamiento ni abandono del mismo y sólo un paciente presentó recidiva. No hubo modificaciones de leucocitos, creatinina ni albúmina sérica. Los anticuerpos descendieron así como la proteinuria y la dosis de prednisona. Los únicos efectos secundarios observados fueron náuseas y molestias digestivas que cedieron sin necesidad de interrumpir el tratamiento. El resultado global del estudio concluye que el Micofenolato puede ser un fármaco eficaz en las formas recidivantes de nefritis lúpica. Capaz de inducir la remisión en la mayoría de los pacientes y con escasos efectos secundarios. Sin embargo se plantean varios problemas dada la ausencia de estudios con grupos de población amplios y de ensayos controlados. Desconocemos la eficacia a largo plazo, recidiva al suspender el tratamiento, la eficacia en sujetos de alto riesgo y los efectos secundarios. Además el micofenolato es 200 veces más caro que la ciclofosfamida por lo que debería estar suficientemente probada su superioridad frente a la Ciclofosfamida para justificar su uso (9-12). Normalmente, la actividad de la nefritis lúpica es lo suficientemente importante como para evolucionar al paciente en diálisis. Aproximadamente, un 23% de los pacientes con nefropatía lúpica llegarán a la insuficiencia renal terminal y los datos que presagian esta situación son: a) hipertensión, la forma histológica proliferativa

difusa, la microangiopatía trombótica renal, la creatinina plasmática superior a 1.4 mg/dl e índice de cronicidad elevada. Hay datos contradictorios respecto a otras circunstancias tales como: índice histológico de actividad, sexo, raza, retraso en la biopsia renal, índice global de actividad de la enfermedad, persistencia del síndrome nefrótico, etc. son un factor de riesgo para llegar a la insuficiencia renal terminal. Al llegar a la enfermedad renal terminal, la actividad lúpica tiende a disminuir después de comenzar la diálisis, se recomienda esperar al menos tres meses para el trasplante renal, pues hasta en un 10% de los pacientes hay una recuperación parcial de la función renal (13). Existe controversia sobre la posibilidad de realizar trasplante renal durante un brote agudo de LES. Los pacientes en estadio terminal de la nefritis lúpica presentan en general una remisión clínica y serológica de las manifestaciones sistémicas del LES no siendo muy bien conocido el mecanismo por el que esto ocurre; disminuyendo las necesidades de inmunosupresión o de altas dosis de prednisona en este periodo. Las principales causas de muerte en los pacientes en estadio terminal de la nefritis lúpica ocurren en los tres primeros meses de diálisis siendo la causa más frecuente la infección y en segundo lugar las causas cardiovasculares. Respecto al trasplante renal la terapia inmunosupresora que precisan y las tasas de supervivencia en los pacientes con LES son comparables a los pacientes sin lupus y mejores que en otras enfermedades reumáticas severas. La recurrencia de la nefritis lúpica en el aloinjerto es excepcional (14).

**Agradecimiento:** Los datos previos han sido facilitados por Dr. R. Ortiz-Vigón, del Servicio de Nefrología del Hospital de Basurto. Agradecemos los comentarios al manuscrito del Dr. Carlos de la Riva

Aguinago, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital San Eloy de Barakaldo, Bizkaia y Dr. Iñaki Zabalza Estévez, Jefe de Anatomía Patológica del Hospital de Galdakao, Bizkaia. Asimismo, agradecemos la colaboración de Loli Tovar.

## Referencias bibliográficas

1. Registro de Glomerulonefritis. Sociedad Española de Nefrología. Epidemiología de las nefropatías en España. Datos de 1994-1995. *Nefrología* 1997, 17: 195-205.
2. Berden JHM. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997, 52: 538-558.
3. Black RM. Lupus Nephritis. In Rose and Black's, *Clinical Problems in nephrology*; 1996, 1ª Ed; 340-351.
4. Rose BD, Appel GB. Treatment of lupus nephritis. *UpToDate*, 1997, 5 (3): 2.
5. Churg J, Borrnstein J, Glassok RJ (EDS). *Renal Diseases Classification and atlas of Glomerular Diseases*. New York: Igaku-Shoin 1995: 151.
6. Austin HA, Mugnu LR, Joyce KM et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int*, 1984; 24: 689-695.
7. Jungers P, Chauveau D. Pregnancy in renal disease. *Kidney Int*, 1997, 52: 871-885.
8. Schur PH, Bermas B. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *UpToDate*, 1997, 5: 32.
9. Ponticelli C. Treatment of lupus nephritis, the advantages of a flexible approach. *Nephrol Dial trasplant* 1997, 12: 2057-2059.
10. Alvarez L, Rivera F, Gil CM, Jiménez del Cerro LA y Olivares J. Micofenolato Mofetil en la nefritis lúpica. *Nefrología*. 2002, 22: 24-32.
11. Cross J, Jayne D. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2000, 9: 647-650.
12. Glicklid D, Acharya A. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis*. 1998, 32: 318-322.
13. Cheigh JS, Stenzal KH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*. 1993; 21: 2-8.
14. Mojcik CF, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1996; 101: 100-107.

# ESQUEMAS DE MEDICINA DEL TRABAJO

Juan José Sánchez Milla

- Toxicología
- Dermatología laboral
- Patología laboral por agentes físicos
- Patología laboral por agentes biológicos
- Patología laboral de origen respiratorio
- Tecnoopatías
- Estudio de los accidentes de trabajo y enfermedades profesionales
- Rehabilitación laboral
- Traumatología laboral
- Valoración del daño corporal
- Higiene Industrial
- Miscelánea



EDITA: ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO



## Mutua Vizcaya Industrial Bizkai Zergintza Alkartea

MUTUA DE ACCIDENTES DE TRABAJO Y ENFERMEDADES PROFESIONALES  
DE LA SEGURIDAD SOCIAL Nº 20

### DISTRIBUCION Y VENTA:

#### ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Secretaría General  
Lersundi 9 - 5.º - 48009 BILBAO.  
Teléfono 944 233 768  
Fax 944 230 111

Correo electrónico: gacetamedica@telefonica.net

P.V.P. 30 € (+ gastos de envío)

## Hemipelvectomía ampliada: calidad de vida 20 años después

*Quality of life after extended hemipelvectomy: 20 years later*

M. Echenique-Elizondo\*, J. Corcuera\*\*, J. Usabiaga\*\*\*, P. Armendáriz\*\*\*\*

\* Profesor Titular de Cirugía. UPV-EHU. Unidad Docente de Medicina de Donostia-San Sebastián

\*\* Médico Adjunto. Servicio de Traumatología. Hospital Donostia. Donostia-San Sebastián

\*\*\* Catedrático de Traumatología y Ortopedia. Universidad del País Vasco. Jefe de Servicio de Traumatología. Hospital Donostia. Donostia-San Sebastián.

\*\*\*\* Jefe de Sección de Traumatología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia

### RESUMEN

**Se presenta un caso de osteoclastoma maligno recidivado localmente en dos ocasiones y tratado mediante hemipelvectomía ampliada, con cistectomía total y neovejiga rectal, controlada durante 20 años. La paciente conduce su propio vehículo, desempeña una labor administrativa en una institución pública y se encuentra libre de enfermedad pasado éste tiempo.**

**PALABRAS CLAVE:** Hemipelvectomía, Neoplasia, Pelvis, Calidad, Vida.

### SUMMARY

**A case of malignant osteoclastoma recurrent locally after surgery and radiation therapy is presented. An extended hemipelvectomy was done including hysterectomy, anexectomy and cistectomy and uretero-rectal anastomosis. After 20 years follow-up patient drive her own vehicle has a public administrative job and is free of disease.**

**KEY WORDS:** Hemipelvectomy, Neoplasms, Pelvis, Quality, Life.

### LABURPENA

**Osteoklastoma gaizto kasu bat aurkezten da, bi aldiz zati mugatu batean beragertua eta hemipelbektomia zabaldu bidez tratatua, zistektomia total eta ondesteko neomaskuriarekin, 20 urtean zehar kontrolatua. Pazientea gai da bere autoa gidatzeko eta erakunde publiko batean administrari lanetan jarduteko, eta gaixotasuna ez da oztopo bizi-kalitate egokia edukitzeko.**

**HITZ NAGUSIAK:** Hemipelbektomia, Neoplasia, Pelbis, Bizi-kalitatea.

### Correspondencia.

Prof. Miguel Echenique-Elizondo  
Unidad Docente de Medicina de Donostia-San Sebastián.  
Paseo Dr. Beguiristain, 105  
20014 Donostia-San Sebastián  
Tel.: 943017319  
Fax: 943017330  
Correo electrónico: gepecelm@sc.ehu.es  
Recibido: 13-12-02  
Aceptado: 01-10-03

Las primeras descripciones de la hemipelvectomía hacían énfasis en la cuidadosa selección de pacientes y la importancia de la pérdidas hemáticas y su reemplazo. Posteriores descripciones se refieren a nuevas técnicas quirúrgicas (1). Las publicaciones recientes muestran tasas bajas de morbi-mortalidad y una calidad de vida aceptable en pacientes seleccionados (2). Estos estudios de calidad sugieren que la morbilidad a largo plazo que acompaña a éstos procedimientos radicales no es mayor que la que se aprecia en otros tratamientos radicales en otras formas de cáncer. El presente caso es ilustrativo y apoya éstas afirmaciones (3).

### Caso clínico

Mujer de 20 años tratada con anterioridad por tumor en rama horizontal de pubis –couretage y relleno de esponjosa–, presentó recidiva local siendo tratada con radioterapia externa –110Gy– que determinó importantes alteraciones cutáneas junto con un linfedema masivo de extremidad inferior derecha. Ante la existencia de una nueva recidiva es vista en nuestro hospital (Figura 1). Fue intervenida practicándosele una hemipelvectomía, ampliada, con colgajo posterior, dada la mala situación de la piel radiada anteriormente, cistectomía total y anastomosis uretero-rectal bilateral, anexectomía derecha e hysterectomía –Figuras 2 y 3–. El postoperatorio transcurrió sin inci-



Fig. 1: Paciente en el momento de ser atendida (Año 1982).

dencias. No se realizó tratamiento complementario. La paciente se encuentra libre de enfermedad pasados 20 años (Figura 4). No ha presentado episodios de miembro fantasma, ni hernia a través del colgajo con el que se reparó el defecto. Ha presentado tres episodios de litiasis reno-ureteral solucionados con litotricia extracorpórea y medicación de mantenimiento, conduce su propio vehí-



Fig. 2: Pieza de Resección (Año 1982).



Fig. 3: Resultado funcional a los 6 meses.

culo adaptado, desempeña su labor administrativa en una institución pública y se encuentra adaptada a su situación vital con una calidad de vida que considera gratificante.

## Discusión

Actualmente existen varias posibilidades alternativas a la hemipelvectomía en pacientes seleccionados, lo que no estaba establecido hace dos décadas y las indicaciones no se encontraban bien establecidas, tal y como sucede en el caso presente. Técnicas quirúrgicas para la excisión de la hemipelvis con preservación de la extremidad se encuentran en fase de desarrollo (4,5). El empleo de un colgajo anterior para el cierre del defecto resultante debe ser considerado siempre por resultados cosméticos y funcionales, siempre que sea posible. Asimismo deben respetarse dos principios quirúrgicos esenciales: (A) Mantener el movimiento de la extremidad ante resecciones en tensión y (B) Los músculos deben ser divididos lo más cerca posible de su inserción ósea con el fin de minimizar las pérdidas hemáticas y mantener márgenes adecuados de resección. La hemipelvectomía es requerida a menudo ante recidivas locales tumorales en extremidades tratadas por resección seguida de radioterapia. En éstas circunstancias debemos seleccionar cuidadosamente la forma de elaborar los colgajos cutáneos para asegurar la viabilidad de los mismos. Como en el presente caso, un gran tumor recidivado puede ser tratado mediante un colgajo posterior y resultar adecuado (6). Otros posibles beneficiarios de éste proceder podrían ser casos de carcinomas recidivados de recto, ano o pene que afecten la pared lateral pelviana. La incisión ósea debe pasar a través de los orificios neurales sacros y todas las estructuras invadidas adyacentes deben ser extirpadas, pudiendo incluir vejiga, recto y genitales internos en el caso de la mujer. Las técnicas actuales de imagen, TAC y RMN proporcionan datos adecuados para la determinación del grado de afectación tumoral de dichas estructuras y la existencia de diseminación a distancia y descartar metástasis ganglionares retroperitoneales, hepáticos y/o pulmonares. El enema opaco y la rectosigmoidoscopia deben emplearse para descartar afectación rectal. La cistoscopia, cistografía y pielografía deben completar el estudio en caso de afectación pelviana. La hernia a través del cierre del defecto ocurre ocasio-



Fig. 4: Paciente (Año 2002)

nalmente y se encuentra relacionado con el desarrollo de obesidad que se produce en éstos pacientes al disminuir su movilidad. El mantenimiento de una porción del glúteo mayor y de la fascia glútea en el colgajo posterior minimizan éstas complicaciones. El encamamiento en el período postoperatorio ayuda a disminuir la aparición de éste problema. La elección del momento para la intervención es importante. (7) para que los efectos tentos psicológicos como fisiológicos pueden ser optimizados. Debido a problemas de cicatrización posibles tanto la fascia como la piel deben ser meticulosamente suturados.

Estos pacientes cancerosos presentan enormes problemas psicológicos ante la hemipelvectomía. No existe solo una amenaza de la extremidad, sino una amenaza vital. El proceso rehabilitador debe comentar incluso en el momento de la estadificación. Un equipo médico multidisciplinar debe desarrollar una relación honesta y franca con el paciente e incluirlo en el proceso de toma de decisiones lo que facilita la adopción de medidas radicales de forma satisfactoria. La mayoría de los pacientes sometidos a hemipelvectomía

experimentan una sensación importante de miembro fantasma (8), que en series amplias supone un grave problema invalidante sobre todo durante el primer año. No existe una solución definitiva para éste problema. La estimulación transcutánea nerviosa puede ser eficaz en ocasiones, así como medicación anticonvulsivante como la difenilhidantoína. La alcoholización ó fenolización de los troncos nerviosos seccionados ha sido recomendada, aunque los resultados registrados no han sido concluyentes. Todo ello resulta en un grave problema tras la hemipelvectomía (9) y representar un problema mayor para el paciente que la propia pérdida de la extremidad.

El proceso rehabilitador está claramente influenciado por la actitud del paciente y el papel del psiquiatra en éste sentido puede suponer una tremenda ayuda. La rapidez de la recuperación y ambulación son profundamente estimulantes para en éstos casos así como el contacto con pacientes en la misma situación, como ha sido demostrado (10).

## Referencias bibliográficas

1. Persson B. Lower limb amputation. Part 1: Amputation methods--a 10 year literature review. *Prosthet Orthot Int* 2001;25:7-13.
2. Somville J, Van Bouwel S. Surgery for primary bone sarcomas of the pelvis. *Acta Orthop Belg* 2001;67:442-7.
3. Boyle MJ, Hornicek FJ, Robinson DS, Mnaymneh W. Internal hemipelvectomy for solitary pelvic thyroid cancer metastases. *J Surg Oncol* 2000;75:3-10.
4. Wirbel RJ, Schulte M, Maier B, Mutschler WE. Megaprosthesis replacement of the pelvis: function in 17 cases. *Acta Orthop Scand* 1999, 70:348-52.
5. Pant R, Moreau P, Ilyas I, Paramasivan ON, Younge D. Pelvic limb-salvage surgery for malignant tumors. *Int Orthop* 2001;24:311-5.
6. Caceres E, Leon L. Modified hemipelvectomy. *J Surg Oncol* 1999;71:66-7
7. Wirbel RJ, Schulte M, Mutschler WE. Surgical treatment of pelvic sarcomas: oncologic and functional outcome. *Clin Orthop* 2001;390:190-205.
8. Zaffer SM, Braddom RL, Conti A, Goff J, Bokma D. Total hip disarticulation prosthesis with suction socket: report of two cases. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78:160-2.
9. Fainsinger RL, de Gara C, Perez GA. Amputation and the prevention of phantom pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:308-12.
10. Short CA, O'Connell CM, Kirby RL, de Saint-Sardos JJ, Reid CA. Prostheses for persons with lower-limb amputations: an extra joint increases range of motion. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:854-6.

## EVALUACIÓN PROSPECTIVA DE LA SINOVECTOMÍA CON YTRIO-90 EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS DE RODILLA: 168 PROCEDIMIENTOS EN 105 PACIENTES

*A prospective evaluation of Yttrium-90 synovectomy in Knee arthritis: 168 procedures in 105 patients*

Aretxabala I, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Pérez-Ruiz F, Ríos G\*

Sección de Reumatología  
\*Servicio de Medicina Nuclear  
Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

Sr. Director:

La radiosinovectomía (RS) o sinoviortesis isotópica con Ytrio-90 está considerada una técnica útil y segura en el tratamiento de pacientes con artritis [1]. Se realiza en pacientes con artritis reumatoide, espondiloartropatías, artrosis, sinovitis villonodular pigmentada y artropatía secundaria a hemofilia. El objetivo de este estudio prospectivo era evaluar la eficacia y seguridad de las radiosinovectomías de rodilla que se realizaron en nuestra unidad entre 1987 y 1996. En total se realizaron 168 RS de rodilla en 105 pacientes (64 mujeres y 41 hombres) con una edad media de 44 años (rango: 15-92). La patología de base era artritis reumatoide en 59 casos, artritis de origen desconocido en 23 casos, 14 casos de espondiloartropatía, 3 de artritis idiopática juvenil, 2 de sinovitis villonodular pigmentada y 4 que padecían otras enfermedades inflamatorias. La indicación para realizar la RS se establecía en aquellos casos de artritis crónica de rodilla que habían sido resistentes al tratamiento convencional sistémico o local. El radioisótopo empleado era el Ytrio-90 a una dosis de 5 a 10 mCi. La inyección intrarticular del radioisótopo fue realizada en todos los casos por un reumatólogo sin control radioscópico y fue seguida de una inyección intrarticular de glucocorticoide. Tras el procedimiento el paciente permanecía en cama en el hospital durante 2 días. Los pacientes eran evaluados clínicamente uno, tres y seis meses después del procedimiento y posteriormente eran evaluados cada 6 meses. La respuesta al tratamiento se graduó por medio de una escala semicuantitativa como completa (desaparición total de los signos inflamatorios), parcial (mejoría evidente pero persistencia de signos inflamatorios) y no respuesta (ausencia de mejoría de los signos inflamatorios). Se recogieron los efectos adversos atribuibles a la técnica (fístula cutánea, necrosis ósea, derrame post-radiosinovectomía). La muestra total se dividió en 2 grupos: aquellas articulaciones en que la RS se realizaba por primera vez (n = 140) y aquellas

TABLA 1  
Eficacia de la primera RS

PATOLOGIA DE BASE	ARTRITIS REUMATOIDE	ARTRITIS DE ORIGEN DESCONOCIDO	ESPO-NDILOAR-TROPATIA	SINOVITIS VILLONODULAR PIGMENTADA	ARTRITIS IDIOPATICA JUVENIL	OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	TOTAL
Número de articulaciones	83	26	19	2	4	6	140
Respuesta completa	52	11	12	1	2	1	79 (56.4%)
Respuesta parcial	14	4	2	0	1	3	24 (17.1%)
No respuesta	17	11	5	1	1	2	37 (26.4%)

articulaciones en las que se realizaba una segunda RS (n = 28). Se hizo un análisis diferenciado para cada grupo. Se realizaron 140 RS de rodilla como primer procedimiento. El tiempo medio de seguimiento fue de 47 meses (rango: 9-96). La dosis media de Ytrio-90 fue 5,786 mCi (rango: 5-10). Los resultados de la eficacia de la técnica se muestran en la Tabla 1. La respuesta a la RS fue completa en el 56.4 % de las articulaciones inyectadas. La RS se realizó en las 2 rodillas de un mismo enfermo en 35 casos, siendo la respuesta similar en ambas rodillas en un 71 % de los casos, con un índice kappa de 0,42 (p<0.05). Los efectos adversos atribuibles a la técnica fueron 5 derrames articulares que aparecieron durante el mes siguiente a la realización de la RS y que mejoraron tras una nueva inyección de glucocorticoide. Se realizó una segunda RS en 28 articulaciones de 24 pacientes (17 mujeres y 7 hombres cuya edad media era 47,9 años). La RS se repitió debido a una ausencia de respuesta tras la primera RS (23 articulaciones de 20 pacientes) o debido a una artritis recurrente en una articulación que había sido previamente inyectada y que había permanecido en remisión durante al menos 24 meses (5 articulaciones). En los pacientes en que había fracasado la primera RS la dosis media de Ytrio-90 fue de 5,89 mCi en la primera RS y de 6,59 mCi en la segunda. El tiempo medio transcurrido entre las 2 inyecciones de Ytrio-90 fue de 17,2 meses (rango: 3-54) y el tiempo medio de seguimiento tras la segunda RS fue de 30,3 meses (rango: 3-70). Hubo una respuesta completa en 14 articulaciones, una respuesta parcial en 3 y ausencia de respuesta en 6. En los pacientes con respuesta favorable en la primera RS el tiempo medio en remisión tras la primera RS fue de 34,8 meses (rango: 24-48). El tiempo medio de seguimiento tras la segunda RS fue de 33,4 meses (rango: 24-44). Hubo una respuesta completa en 4 articulaciones y ausencia de respuesta en 1 articulación. Nuestros resultados muestran que la respuesta a la RS de rodilla realizada por primera vez fue completa en el 56.4 % de los casos. Estos resultados son similares a los de otros estudios publicados, en la serie de Asavatanabodee et al el 46 % de las rodillas tratadas tuvieron una respuesta buena o excelente en la evaluación realizada 12 meses después de la inyección [2]. Taylor et al encuentran una mejoría con respecto a la basal en el 46 % de las rodillas 12 meses después de la inyección [3]

y Stucki et al encuentran que la RS fue eficaz en el 48 % de las articulaciones evaluadas un año después de la inyección [1]. Estos 4 estudios, incluyendo el nuestro, son no controlados. Recientemente Heuft-Dorenbosch et al publicaron una revisión sistemática de la radiosinovectomía en el tratamiento de la artritis de rodilla en artritis reumatoide y sólo encontraron 2 ensayos clínicos aleatorizados y controlados en la literatura, ninguno de los cuales muestra evidencia a favor de la radiosinovectomía isotópica con Ytrio-90 [4]. Nuestro estudio muestra que la segunda RS realizada en una misma articulación consigue una respuesta completa en la mayoría de los casos tanto cuando la primera RS resultó ineficaz como cuando hubo una recaída tras una respuesta completa tras la primera RS. Asavatanabodee et al comunican resultados similares, de modo que encuentran beneficio en el 53 % de sus pacientes que fueron inyectados por segunda vez [2]. Otros autores destacan que aquellos con una respuesta parcial en la primera RS se pueden beneficiar de una segunda inyección mientras que en los no respondedores la probabilidad de respuesta en la segunda RS es limitada [1,5]. En conclusión, la radiosinovectomía de rodilla fue un procedimiento seguro y eficaz en nuestra serie de pacientes. Sin embargo en la literatura no hay publicaciones de calidad que muestren una evidencia científica en favor de esta técnica [4].

### Referencias bibliográficas

1. Stucki G, Bozzone P, Treuer E, Wassmer P, Felder M. Efficacy and safety of radiation synovectomy with yttrium-90: a retrospective long-term analysis of 164 applications in 82 patients. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 383-386.
2. Asavatanabodee P, Sholter D, Davis P. Yttrium-90 radiochemical synovectomy in chronic knee synovitis: a one year retrospective review of 133 treatment interventions. *J Rheumatol* 1997; 24: 639-642.
3. Taylor WJ, Corkill MM, Rajapaske CNA. A retrospective review of yttrium-90 synovectomy in the treatment of knee arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1100-1105.
4. Heuft-Dorenbosch LLJ, de Vet HCW, van der Linden S. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 583-586.
5. Jahangier ZN, Jacobs JWG, Van Isselt JW, Bijlsma JWW. Persistent synovitis treated with radiation synovectomy using yttrium-90: a retrospective evaluation of 83 procedures for 45 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 861-869.

Recibido: 28-10-2002  
Aceptado: 16-06-2003

### Directrices para el tratamiento de la hipertensión

2003 European Society of Hypertension - ESC - Guidelines for management of arterial hypertension

Libro traducido y distribuido por Pfizer S.A.

Internet: [www.pfizer.org](http://www.pfizer.org)

Pedidos a:

Teléfono 944 473 866

Fax 944 476 082

Las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología presentaron durante el Congreso Europeo de Hipertensión (Thirteenth European Meeting on Hypertension Milan, June 13-17, 2003) y se ha publicado en el *J Hypertension*, 2003; 21: 1011-53. (internet: [www.jhypertension.com](http://www.jhypertension.com)), la Primera Guía Europea de manejo de la Hipertensión Arterial.

Se basan fundamentalmente en las guías anteriores de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión Guidelines Sub-Committee: 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. (*J Hypertens* 1999; 17: 151-63); y las recomendaciones de la Sociedad Europea en la prevención de la enfermedad coronaria (*Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503).

Es un documento muy extenso y claro, que abarca todos los puntos del estudio y tratamiento del paciente hipertenso: definición y clasificación de la hipertensión, riesgo cardiovascular, métodos de medida de la presión arterial, exploración física, datos complementarios con las diferentes exploraciones, estudio de la hipertensión secundaria, tratamiento individualizado de la hipertensión arterial y situaciones especiales.

La Guía Europea, valora el riesgo total cardiovascular, en base a los factores de riesgo existente, la lesión de los órganos dianas y la patología asociada; se establecen una serie de categorías, que van de muy bajo a muy alto, de forma similar a la realizada por la guía de la Sociedad OMS/SIH de 1999.

El comienzo del tratamiento está basado en dos criterios: el riesgo total cardiovascular y las cifras de presión arterial sistólica y diastólica. En un algoritmo complejo y divididos en tres categorías (normal alta, hipertensión ligera-moderada e hipertensión severa) y

en relación con las cuatro categorías de riesgo (normal, bajo, moderado y elevado) se van estableciendo las normas para iniciar o no el tratamiento. Se describen los seis grupos terapéuticos fundamentales, con sus indicaciones y contraindicaciones, para poder realizar un tratamiento individualizado, ya sea en monoterapia o con la combinación de dos o tres fármacos. Así mismo, se comentan los distintos fármacos (hipolipemiantes, antiagregantes) para controlar los distintos factores de riesgo.

Se revisan las distintas situaciones especiales (diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, etc.). En resumen, es una excelente y exhaustiva guía, aprovechable por el médico entrenado en el manejo y tratamiento del paciente hipertenso, como por los médicos de atención primaria.

Hay que subrayar, la valoración global del paciente hipertenso, según las cifras de presión arterial y el riesgo cardiovascular asociado. Con relación a estas variables, se propone un tratamiento individualizado que tenga en cuenta ambas circunstancias.

Existe un ejemplar en la biblioteca de la Academia.

**Alfonso Rodríguez-Fernández**

Centro de Salud Iruña-Oka. Nanclares. Alava  
Correo electrónico: [sovashita@terra.es](mailto:sovashita@terra.es)



## **Convenio de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao con la Universidad de Deusto**



Firma del Convenio de Colaboración: Por la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, el presidente, Prof. Dr. Juan José Zarranz Imirizaldu (a la izquierda), y por la Universidad de Deusto el Vicerrector de Investigación, Prof. Dr. José Luis Ávila Orive (derecha).

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao celebró el miércoles 17 de Diciembre de 2003 en el Paraninfo de la Universidad de Deusto la entrega de premios y distinciones concedidos por esta centenaria institución, al tiempo que se firmó el convenio de colaboración entre esta entidad y la Universidad de Deusto. El acuerdo regula el asesoramiento mutuo en temas de interés común, como puedan ser asuntos científico-médicos, legales, bioéticos o de riesgos laborales.

Durante el acto de entrega de premios y distinciones, se remarcó la figura de los académicos de honor con más de cuarenta años de trabajo en la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, así como a aquellas instituciones y personalidades que colaboran de forma estrecha con ella. Así, se han entregado cuatro medallas de honor: Dos de ellas a título póstumo, a quienes fueron el vicepresidente farmacéutico, Excmo. Sr. D. Javier Sáenz de Buruaga, y al vicepresidente de Ciencias Biológicas, Sr. D. Jon Tellería, y otras dos, al Prof. Dr. Ciriaco Aguirre (director de la Semana Médica

de Bilbao en 30 ediciones), y al historiador de la Academia, Dr. Antonio Villanueva-Edo.

Asimismo, la celebración sirvió como acto de recepción de los nuevos académicos y de reconocimiento a instituciones como el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, al Excmo. Ayuntamiento de Bilbao, la Diputación Foral de Bizkaia y el Colegio Oficial de Médicos de Bizkaia. Se entregaron los premios del año 2002 de la Gaceta Médica de Bilbao: Premio Oncología, Premio Julián Guimón a la mejor Nota Clínica, y por último, a la mejor Carta al Director.

A su vez, se reconoció la labor del Igualatorio Médico Quirúrgico (IMQ) y a la Mutua Vizcaya Industrial, esta última por su labor en la edición del primer libro publicado por la Academia y escrito por Juan José Sánchez Milla, quien también fue homenajeado en este mismo acto.

**Jefe de Redacción**

Correo electrónico: [gacetamedica@telefonica.net](mailto:gacetamedica@telefonica.net)

## AGENDA / CALENDAR

### **BIBLIOTECA MÉDICA DE LA ACADEMIA. ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO.**

Bilbao. Sala de Lectura.  
Calle Lersundi, 9-5º. Bilbao.  
Tel.: 944 233 768. Fax: 944 230 111.

### **CURSO ACADÉMICO 2003-2004. ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO.**

Bilbao. Salón de Actos. Desde Octubre 2003 hasta Junio 2004. Información: Secretaría de la Academia. Calle Lersundi, 9-5º. Bilbao. Tel.: 944 233 768. Fax: 944 230 111. Correo electrónico: gacetamedica@telefonica.es

### **XXXI Semana Médica de Bilbao.**

Del 3 al 7 de Mayo de 2004.  
Salón de Actos Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.  
Director: Prof. Dr. Ciriaco Aguirre Errasti.  
Información: Secretaría de la Academia. Calle Lersundi, 9-5º. Bilbao. Tel.: 944 233 768. Fax: 944 230 111.

### **Curso de Neurología para Atención Primaria.**

Del 24 al 28 de Mayo 2004.  
Salón de Actos Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.  
Director: Prof. Dr. Juan José Zarranz Imirizaldu.  
Información: Secretaría de la Fundación de Estudios Sanitarios. Calle Lersundi, 9-5º. Bilbao. Tel.: 944 233 768. Fax: 944 230 111.

### **Curso de Formación Continuada en Radiodiagnóstico.**

De Enero a Junio 2004.  
Salón de Actos Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.  
Director: Dr. Arsenio Martínez Álvarez.  
Información: Secretaría de la Fundación de Estudios Sanitarios. Calle Lersundi, 9-5º. Bilbao. Tel.: 944 233 768. Fax: 944 230 111.

### **XXXI Semana de Actividades Humanísticas.**

31 de Mayo - 4 de Junio de 2004.  
Sala de Exposiciones "Juan de Larrea". Gran Vía, 50.  
Información: Secretaría de la Academia. Calle Lersundi, 9-5º. Bilbao. Tel.: 944 233 768. Fax: 944 230 111.

### **Cena Institucional de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.**

3 de Junio de 2004.  
Hotel Ercilla. Bilbao.  
Información: Secretaría de la Academia. Calle Lersundi, 9-5º. Bilbao. Tel.: 944 233 768. Fax: 944 230 111.

### **Museo Vasco de Medicina y Ciencia José Luis Goti.**

UPV-EHU. Leioa. Bizkaia. Tel.: 946 012 790.  
De lunes a viernes de 11,00 a 14,00 h.  
Cerrado en agosto.

### **VI Reunión de la Sociedad Vasca de Hipertensión.**

Vitoria-Gasteiz. 6 de Febrero de 2004  
Hospital de Txagorritxu. Salón de Actos.  
Información: Dr. Ramón Ruiz de Gauna - Servicio de Nefrología. Hospital de Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz.  
Inscripciones: a través de la industria farmacéutica.

### **24th Annual Meeting. international Society for Heart and Lung Transplantation**

Abril 21-24, 2004, San Francisco, CA. USA.  
Información: www.isHLT.org

### **Exposanita.**

Del 12 al 15 de Mayo de 2004  
Bolonia. Italia. UE.  
Información: www.senaf.it

### **XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Radiología Médica. 28-31 Mayo 2004.**

Bilbao. Palacio de Congresos Euskalduna.  
Información: Dr. Arsenio Martínez Álvarez - Jefe de Radiodiagnóstico. Servicio de Radiología. Hospital de Galdakao. Galdakao. Bizkaia. Tel. 944 007 000.  
Internet: www.seram.es

### **II Taller-Curso de Internet en Hipertensión Arterial.**

22 de Mayo de 2004  
Laguardia. Alava.  
Información: Dr. Alfonso Rodríguez. Centro de Salud Iruña-Oca. Nanclares de la Oca. Alava.  
Inscripciones: a través de la industria farmacéutica.  
Fax: 944 473 243.  
Internet: www.sovashta.org

### **Nutrition Week. American Society of Parenteral and Enteral Nutrition.**

Del 9 al 12 de Febrero de 2004  
Las Vegas, Nevada. EE.UU.  
Información: www.nutritioncare.org/homelink.asp?Link=www.nutritionweek.org

### **23rd Joint Meeting of the British Endocrine Societies.**

Del 22 al 24 de Marzo de 2004  
Brighton, Reino Unido. UE.  
Información: endocrinology.org/sfe/confs.htm  
Correo electrónico: info@endocrinology.org

### **11th Meeting of the European Neuroendocrine Association (ENEA)**

Del 24 al 27 de Abril de 2004  
Sorrento. Nápoles. Italia. UE.  
Información: www.eneassoc.org/meetings.htm

### **American Association of Clinical Endocrinology Annual Meeting 2004 (AAACE).**

Del 28 de Abril al 2 de Mayo de 2004  
Boston, MA. EE.UU.  
Información: www.aace.com/2004/index.php

### **XI Congreso de la FEAED (Diabetes).**

Del 6 al 8 de Mayo de 2004  
Valencia. España. UE.  
Información: www.feaed.org/Cursosycongresos/cursosycongresos.htm

### **OEEren (Osasuna Euskalduntzeko Erakundea) XIV Kongresua. Gaia: "Alergiak".**

Lekeitio Maiatzaren 7 eta 8an.  
Información / informazioa lortzeko:  
E-mail: biblioteca.lekeitio.cs@apin.osakidetza.net

### **46º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).**

Del 26 al 28 de Mayo de 2004  
Barcelona. España. UE.  
Información: www.seenweb.org/index.php?pagina=congreso  
Correo electrónico: goticrp@wanadoo.es

### **13th European Congress on Obesity.**

Del 26 al 29 de Mayo de 2004  
Praga, República Checa.  
Información: www.eco2004.cz  
Correo electrónico: eco@guarantz.cz

### **VII Varna International Symposium an Obesity and Diseases.**

Del 30 de Mayo al 1 de Junio de 2004  
Alberna, Bulgaria.  
Correo electrónico: svhandjiev@yahoo.com

### **International Symposium "Childhood Obesity: from basic knowledge to effective prevention" and 14th workshop "European Childhood Obesity Group".**

Del 23 al 25 de Septiembre de 2004  
Zaragoza, España. UE.  
Correo electrónico secretaria científica: imoreno@unizar.es  
Correo electrónico secretaria congreso: ergontime@ergon.es

# Gaceta Médica de Bilbao.

## Normas para la presentación de trabajos

### 1. ASPECTOS GENERALES

1.1.—Gaceta Médica de Bilbao considerará para su publicación aquellos trabajos relacionados directamente con la Medicina y Cirugía en sus diferentes manifestaciones clínicas.

1.2.—No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista. Todos los originales aceptados quedan como propiedad permanente de Gaceta Médica de Bilbao y no podrán ser reproducidos total o parcialmente sin permiso de esta Revista.

### 2. ORIGINALES

2.1.—Aspectos generales

La revista consta fundamentalmente de las siguientes secciones:

- 1) Originales
- 2) Notas clínicas
- 3) Cartas al Director

La revista incluye otras secciones como Editoriales, Revisiones, ¿Cuál es su diagnóstico?, Actualizaciones terapéuticas. Estos trabajos son escritos por el Comité de Redacción o por encargo a un cierto autor. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas Secciones deben consultarlo previamente.

Los manuscritos deben presentarse mecanografiados a doble espacio, en papel blanco de tamaño folio o DIN A4, siendo papel de buena calidad y escrito por una sola cara, con un máximo de 30 líneas de 70 pulsaciones por línea.

Todas las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho..

2.2.—Ordenación del material

Según sus características los trabajos seguirán el siguiente esquema:

- 1) Originales: introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos y bibliografía.
- 2) Notas clínicas: introducción, observación clínica, discusión y bibliografía.
- 3) Cartas al Director; no precisan una división tan neta como en los anteriores apartados.

Como orientación general para cada una de ellas, el Comité de Redacción aconseja:

- a) Originales: 12 folios y un máximo de 12 ilustraciones o tablas.
- b) Notas clínicas: 6 folios y un máximo de 4 ilustraciones o tablas.
- c) Cartas al Director: 3 folios y un máximo de 2 ilustraciones o tablas.
- d) Revisiones: 12 folios y un máximo de 6 ilustraciones o tablas. En el caso de los trabajos originales y las notas clínicas, se deben incluir los siguientes componentes dispuestos según el orden que se indica: a) primera página; b) resumen en castellano de extensión aproximada de 150 palabras y palabras clave; c) resumen en inglés y palabras clave; d) texto ordenado según el tipo de trabajo; e) agradecimientos; f) bibliografía. Cada uno de estos apartados debe iniciarse en hoja nueva sin perderse el orden correlativo de numeración de los mismos en su conjunto. En todos los casos y en la primera página del trabajo se indicarán los siguientes datos y en este orden: título en castellano y en inglés, apellidos de los autores e inicial del nombre, nombre y dirección del centro donde se ha realizado. Si se desea se puede hacer mención de los cargos de los autores mediante la correspondiente llamada a pie de página. El resumen debe ser de una extensión aproximada de 150 palabras e incluirá:

- a) el propósito del estudio.
  - b) los procedimientos utilizados y los hallazgos principales.
  - c) las conclusiones más relevantes poniendo énfasis en lo que de nuevo o relevante aporta al mismo.
- Debe permitir comprender la esencia de los propósitos, resultados y conclusiones del trabajo sin necesidad de leerlo en su totalidad y no incluirá material o datos no contenidos en el mismo. Las palabras clave son de 3 a 10 palabras o frases cortas, siempre que sea posible deben utilizarse términos empleados en el Index medicus (Medical Subject Headings). Las palabras clave se situarán después del resumen.

2.3.—Estructuras de los trabajos

Los trabajos originales se estructuran en los siguientes apartados:

- a) INTRODUCCION. Constituye la explicación necesaria para comprender el texto que sigue a continuación, debe ser lo más breve posible, no es una revisión del tema ni una discusión adelantada.

b) MATERIAL Y METODOS. Deben indicarse en este apartado el centro donde se ha realizado el experimento o investigación, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, propor-

cionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información. Deben referenciarse los métodos estadísticos utilizados, conviene indicar, cuando se trate de experimentos realizados en humanos, que los procedimientos seguidos estaban autorizados por el Comité de Ensayos Clínicos e Investigación de la Institución correspondiente o la normativa ética observada. Los fármacos y productos utilizados deben citarse con nombres genéricos, vía de administración y duración de la misma. No deben utilizarse nombres de pacientes ni iniciales ni números de historia que puedan permitir la identificación de las personas. Se recomienda realizar un esfuerzo en el intento de referenciar el tipo de búsqueda y selección bibliográfica seguido para justificar la bibliografía aportada.

c) RESULTADOS. Relatan, sin interpretar, las observaciones efectuadas y deben presentarse en una secuencia lógica con el apoyo de tablas y figuras. Deben evitarse repeticiones innecesarias de los resultados en el texto que ya figuren en las tablas y limitarse a resaltar los datos más relevantes.

d) DISCUSION. Debe focalizarse en los aspectos más importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan del mismo, no extendiéndose en conceptos o hipótesis que no son objeto del propio estudio realizado. Es el apartado en que los autores ofrecen sus opiniones sobre el estudio realizado en base a:

—comentario del significado y aplicación práctica de los resultados.

—valoración de la posible inconsistencia de la metodología y razones por las que pueden ser válidos los resultados.

—la relación con publicaciones similares y comparación entre áreas de acuerdo y desacuerdo, evitando una innecesaria repetición de datos ya aportados en los resultados.

—las indicaciones y directrices para ulteriores investigaciones.

e) AGRADECIMIENTOS. Cuando se considere necesario se citará a las personas, centro o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo. Los autores son responsables de la obtención del permiso necesario de las personas o entidades citadas, dado que los lectores pueden inferir que estas respaldan los datos y conclusiones del trabajo.

### 3. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Las referencias bibliográficas se presentarán en hojas aparte, con numeración correlativa por orden de citación en el texto. En el texto del manuscrito constará siempre la cita en números arábigos situados entre paréntesis. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con la List of Journals Indexed del Index Medicus (publicadas en cada número de enero). No se emplearán frases imprecisas como citas ni "observaciones no publicadas", "comunicación personal" o similares, aunque pueden citarse en el texto (entre paréntesis). Las citas deberán comprobarse sobre los artículos originales y se ordenarán según los "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas" (1). Entre las citas más habituales:

#### A) REVISTAS

1. Artículo habitual de revista. Citar todos los autores si son seis o menos, si son siete o más, citar los seis primeros y añadir et al. Jacobs NF, Kraus SJ. Gonococcal and nongonococcal urethritis in men: clinical and laboratory differentiation. Ann Intern Med 1975; 82: 7-121.
2. Trabajo publicado por una corporación. Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Neurology 1991; 41: 778-85.
3. Autor desconocido (anónimo). Epidemiology for primary health care. Int J Epidemiol 1976; 5: 224-5.
4. Suplemento de un volumen. Carpenter YA. Indications for nutritional support. Gut 1986; 27 Suppl 1: 14-7.
5. Artículo aceptado pendiente de ser publicado. Ponder BAJ. Molecular genetics of cancer. Br Med J. En prensa.

#### B) LIBROS Y OTRAS MONOGRAFÍAS

1. Autor(es) personal(es). Eissen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5.ª ed. Nueva York: Harper & Row, 1974: 406.
2. Editor(es), recopilador(es) como autor(es): Dausset J, Colombani J, editores. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973: 12-8.

3. Capítulo de un libro:

Johnson WG. Genetic principles. En: Gomez MR, editor. Neurocutaneous diseases: a practical approach. Boston: Butterworths, 1987: 1-8.

4. Actas de conferencias:

Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect; 1984 Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

#### C) PUBLICACIONES DE OTRO TIPO

1. Artículo de un periódico:

Rensberger B, Specter B. CFCs may be destroyed by natural process. The Washington Post 1989 Ag 7; Secc A: 2 (col. 5).

### 4. MATERIAL ICONOGRAFICO

—Tablas

Mecanografiar cada tabla en hojas individuales a doble espacio. Numerar las tablas consecutivamente, en números arábigos, según el orden de mención en el texto. Situar el texto explicativo de la tabla a pie de página y no en la cabecera. Explicar en las notas al pie todas las abreviaturas y siglas utilizadas. Debe procurarse que sean claras y que contengan el mínimo de datos imprescindibles para su comprensión. Comprobar que las tablas se citan en el texto. Para emplear datos de otra fuente, se debe obtener el permiso y mencionarlo en el agradecimiento.

—Figuras

Numerarlas de manera correlativa y conjunta como figuras. Las fotografías sólo se aceptarán en blanco y negro, en papel satinado y preferentemente en tamaño 9x12 centímetros. Para la publicación de fotografías en color consultar con la secretaria de la Academia de Ciencias Médicas. El límite para el número de las mismas se ha especificado al exponer las características de cada Sección de la Revista. Debe buscarse un máximo de contraste para lograr una buena reproducción. Al dorso de cada fotografía se anotará en una etiqueta adhesiva o suavemente con lápiz el número de la figura, apellido del autor y título abreviado del trabajo. No se aceptarán xerocopias, diapositivas ni negativos de radiografías.

Los gráficos deben ser de excelente calidad, ya que en caso contrario no serán admitidos. El límite de número ha sido también especificado anteriormente.

Tanto gráficos como fotografías se remitirán en sobre aparte, acompañados de una hoja, en los que se incluirán los pie de cada gráfico o fotografía, identificándolos convenientemente mediante el número de figura correspondiente a cada una de ellas.

### 5. ENVIO DEL MANUSCRITO

Enviar por correo el original y dos copias (salvo de fotografías) en un sobre de papel grueso junto a una carta dirigida a: Gaceta Médica de Bilbao. Jefe de Redacción. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. c/ Lersundi, 9-5.º - 48009 Bilbao. Se agradecería asimismo el envío del artículo en soporte informático, bien en formato PC o MAC, asimismo indicando el programa con el cual está hecho y versión del programa.

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista e informará a los autores acerca de la aceptación de los originales o de las modificaciones que juzgue necesario que deban introducirse para poder ser publicados.

Todos los artículos originales, así como los solicitados por encargo serán revisados anónimamente por el Comité de Redacción y/o por autores expertos designados por éste. En base a esta revisión el Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos originales que no juzgue apropiados, así como proponer modificaciones de los mismos cuando lo juzgue necesario. En caso de aceptación el autor firmante en primer lugar recibirá una prueba impresa del artículo para su corrección, que deberá devolver, una vez revisada, al Jefe de la Redacción en el periodo de siete días.

Una vez publicado el artículo se enviará al autor firmante en primer lugar 5 ejemplares de la revista libres de todo gasto. Para recibir un número superior se requiere un acuerdo previo con el Jefe de Redacción.

(1) Para una mayor información el Comité de Redacción aconseja consultar los: "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas 2000" Gac Med Bilbao 2001; 98: 1-7.

## LA ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

Lersundi, 9 - 5º  
48009 -BILBAO  
Teléfono 944 233 768  
Fax: 944 230 111

Horario:  
mañana 11:00 - 13:30  
tarde 17:00 - 20:00

Correo electrónico:  
gacetamedica@telefonica.net

## LE OFRECE...

- Revista clínica trimestral «Gaceta Médica de Bilbao».
- Biblioteca con las últimas publicaciones.
- Hemeroteca con más de 100 revistas nacionales y extranjeras.
- Búsqueda bibliográfica mecanizada.
- Fotocopia instantánea de cualquier trabajo publicado en las revistas de nuestra hemeroteca.
- Sala de lectura.
- Servicio de préstamos de libros.
- Sesiones científicas de octubre a junio de cada año
- Conferencias a cargo de prestigiosos profesionales invitados.
- Proyecciones cinematográficas.
- Secciones de especialidades.
- Participación directa en las sesiones científicas.
- Participaciones en los certámenes de pintura, fotografía, cine etc.

## A CAMBIO LE PIDE...

- Su colaboración y apoyo, si es socio.
- Su inscripción, si no lo es.

## Boletín de inscripción ACADEMIA CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

### DATOS PERSONALES

Nombre y apellidos .....  
Dirección ..... Nº ..... Teléfono .....  
Código postal ..... Población ..... Provincia .....  
Correo electrónico .....

### DATOS LABORALES

Especialidad..... Lugar de trabajo..... Cargo.....  
Dirección del trabajo ..... Tel. ....  
Código postal ..... Población ..... Provincia .....  
Correo electrónico .....

### ORDEN DE PAGO. DOMICILIACION BANCARIA

Abonaré la cuota anual de 40 € por:

Banco o Caja de Ahorros [ ] [ ] [ ] [ ] (4 dígitos)  
Sucursal nº [ ] [ ] [ ] [ ] (4 dígitos)  
D.C. [ ] [ ] (2 dígitos)  
Cuenta corriente o de ahorro nº [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] (10 dígitos)  
Titular de la cuenta .....

Fecha

Firma

\* Rellene este boletín, recórtelo por la línea de puntos y envíelo a Academia Ciencias Médicas de Bilbao, Lersundi, 9, 5º - 48009 BILBAO. Teléfono 944 233 768. Fax 944 230 111. Correo electrónico: gacetamedica@telefonica.net



# GACETA MEDICA DE BILBAO

Source: Gac Med Bilbao

Volume 101

January-March 2003

Nº 1

ISSN 0304-4858



© Bilboko Arte Eder Museoa / Museo de Bellas Artes de Bilbao.

Antonio Moro (Anthonius van Dashort). Utrecht, Holanda, c. 1516/1520-Amberes, Bélgica, 1576/1577

**RETRATO DE FELIPE II**, c. 1549-1550

Óleo sobre roble, 107,5 x 83,3 cm

Inscripción en la parte superior izquierda: *Phillip 2<sup>o</sup>, King of Spain. / Ant More. P<sup>t</sup>*

Ver página / see page 9

e-mail: [gacetamedica@telefonica.net](mailto:gacetamedica@telefonica.net)



**Correspondencia / To correspondance:**

**Gaceta Médica de Bilbao**

Lersundi 9 - 5.º - 48009 BILBAO.

Tel. 944 233 768

Fax 944 230 111

Correo electrónico / e-mail: [gacetamedica@telefonica.net](mailto:gacetamedica@telefonica.net)

YEAR CENTENARY

B  
I  
L  
B  
A  
O

**Gac Med Bilbao®**

ISSN 0304-4858

B  
I  
L  
B  
A  
O

CENTENARIO - MENDEURRENA