



ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD DE MEDICINA INTERNA DEL URUGUAY, SOCIEDAD URUGUAYA DE NEFROLOGIA, SOCIEDAD DE DIABETOLOGIA Y NUTRICION DEL URUGUAY, SOCIEDAD URUGUAYA DE ENDOCRINOLOGIA, SOCIEDAD URUGUAYA DE HEMATOLOGIA, SOCIEDAD DE FISIOLOGIA Y ENFERMEDADES DEL TORAX DEL URUGUAY, SOCIEDAD DE NEUROLOGIA DEL URUGUAY, SOCIEDAD DE GASTROENTEROLOGIA DEL URUGUAY, SOCIEDAD DE ONCOLOGIA MEDICA Y PEDIATRICA DEL URUGUAY Y SOCIEDAD URUGUAYA DE ATROSCLEROSIS.

# ARCHIVOS DE MEDICINA INTERNA

DESDE 1979

 OPS - BIREME - OMS   
Indizada en la base de datos LILACS  
Vía Internet o a través de CD Rom

  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Indizada en la base de datos  
PERIÓDICA  
Via Internet



[www.archmedinterna.prensamedica.com.uy](http://www.archmedinterna.prensamedica.com.uy)

## CONTENIDO

### Actualizaciones

#### Las encefalitis herpéticas. Encefalitis producidas por la familia herpes.

Dres. Ronald Salamano, Sara Lewin..... " 49

#### Prevención de la lesión renal en el perioperatorio de cirugía no cardíaca

Dres. Ricardo Silvariño, Oscar Noboa..... " 59

### Casuística de interés

#### Enfermedad de Addison como presentación de un síndrome pluriglandular autoinmune tipo 2

Dres. Santiago Acle, Ximena Añon, Álvaro Danza, Raúl Pisabarro..... " 65

#### Púrpura de Schönlein-Henoch, presentación en el adulto

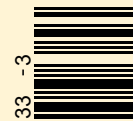
Dres. Rodrigo Andrade, Ximena Añon, Mauricio Amaral, Verónica Pérez, Laura Llambí, Cecilia Baccino, Ximena Cabrera, Alfredo Álvarez Rocha..... " 71

### Comunicado

Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay..... " 70

### Volumen XXXIII-3 - 2011

Contenido..... " 76



ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD DE MEDICINA INTERNA DEL URUGUAY, SOCIEDAD URUGUAYA DE NEFROLOGIA, SOCIEDAD DE DIABETOLOGIA Y NUTRICION DEL URUGUAY, SOCIEDAD URUGUAYA DE ENDOCRINOLOGIA, SOCIEDAD URUGUAYA DE HEMATOLOGIA, SOCIEDAD DE TISIOLOGIA Y ENFERMEDADES DEL TORAX DEL URUGUAY, SOCIEDAD DE NEUROLOGIA DEL URUGUAY, SOCIEDAD DE GASTROENTEROLOGIA DEL URUGUAY, SOCIEDAD DE ONCOLOGIA MEDICA Y PEDIATRICA DEL URUGUAY Y SOCIEDAD URUGUAYA DE ATROSCLEROSIS.

# ARCHIVOS DE MEDICINA INTERNA

DESDE 1979

## ● DIRECTOR

### **Dr. Alfredo Álvarez Rocha**

Profesor de Clínica Médica  
Director del Departamento Clínico de Medicina del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.  
e-mail: [amidirector@prensamedica.com.uy](mailto:amidirector@prensamedica.com.uy)

## ● SECRETARÍA CIENTÍFICA

### **Dra. María Laura Llambí**

Profesora Adjunta de Clínica Médica.  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.  
e-mail: [llambil@hc.edu.uy](mailto:llambil@hc.edu.uy)

## ● COSECRETARIAS CIENTÍFICAS

### **Dra. Mariela Vacarezza**

Profesora Adjunta de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dra. Natalia Miranda**

Asistente de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

## ● ASISTENTES DE DIRECCIÓN

### **Dr. Álvaro Huarte**

Profesor Agregado de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Pablo Muxi**

Profesor Agregado de Cátedra de Hematología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Leonardo Sosa**

Profesor Agregado de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dra. Verónica Torres Esteche**

Profesora Agregada de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

## ● COMITÉ DE ARBITRAJE- Selección de trabajos

### **Dr. Daniel Bulla**

Profesor Agregado de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dra. Adelina Braselli**

Profesora ex directora de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Eladio García**

Profesor Adjunto de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dra. Raquel Ponce De León**

Profesora ex directora de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Carlos Romero**

Profesor ex director de la Cátedra de Cardiología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

## ● MIEMBROS FUNDADORES

### **Dr. Alfredo Álvarez Rocha**

Profesor de Clínica Médica  
Director del Departamento Clínico de Medicina del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Pablo Ambrosini**

Profesor Agregado de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo

### **Dr. Juan Carlos Bagattini**

Profesor ex director de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Homero Bagnulo**

Director del Centro de Tratamiento Intensivo del Hospital Maciel  
Presidente de la Comisión de Infecciones. MSP.  
Montevideo

### **Dra. Raquel Ponce De León**

Profesora ex directora de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo

## ● CONSEJO AD HONOREM

### **Dr. Nelson Mazzuchi**

Profesor ex director de la Cátedra de Nefrología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Mario Medici**

Profesor Agregado del Instituto de Neurología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Ignacio Mussé**

Profesor Ex director del Servicio de Oncología Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dra. Martha Nese**

Profesora ex directora de la Cátedra de Hematología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Jorge Torres Calvete**

Profesor ex director de Clínica Médica  
Ex director de la Escuela de Graduados  
Profesor Emérito de la Facultad de Medicina.  
UdelAR. Montevideo

## ● CONSEJO EDITORIAL

### **Dra. Gisèle Acosta**

Profesora directora de la Cátedra de Anatomía Patológica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Juan A. Alonso**

Profesor director de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dra. Lilián Díaz**

Profesora directora de la Cátedra de Hematología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Carlos Dufrechou**

Profesor Director de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dra. Amalia Laborde**

Profesora directora del Departamento de Toxicología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

## **Dr. Gaspar Catalá**

Profesor director de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.  
Director del Departamento de Medicina Clínica del Hospital Maciel. ASSE. MSP

### **Dr. Henry Cohen**

Profesor director de la Cátedra de Gastroenterología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Miguel Martínez**

Profesor director de la Cátedra de Dermatología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Francisco González**

Profesor director de la Cátedra de Nefrología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dra. Alba Larre Borges**

Profesora directora de Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Ricardo Lluberas**

Profesor director de la Cátedra de Cardiología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dra. Mercedes Naviliat**

Profesora directora de la Cátedra de Reumatología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Ronald Salamao**

Profesor director del Instituto de Neurología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Luis M. Piñeyro Gutiérrez**

Profesor director del Instituto del Tórax y Cátedra de Neumología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Raúl Pisabarro**

Profesor Director de la Cátedra de Endocrinología  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

### **Dr. Gustavo Tamosiunas**

Profesor director del Departamento Farmacología y Terapéutica  
Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

## ● SOCIEDADES CIENTÍFICAS

### **Sociedad de Medicina Interna del Uruguay:**

Dra. Gabriela Ormaechea

### **Sociedad Uruguaya de Nefrología:**

Dr. Oscar Noboa

### **Sociedad de Diabología y Nutrición del Uruguay:**

Dr. Enzo Pereyra

### **Sociedad Uruguaya de Endocrinología:**

Dr. Ernesto Irrazabal

### **Sociedad Uruguaya de Hematología:**

Dra. Lina Foren

### **Sociedad de Tisiología y Enfermedades del Tórax del Uruguay:**

Dr. José Pedro Arcos

### **Sociedad de Neurología del Uruguay:**

Dr. Eduardo Preve

### **Sociedad de Gastroenterología del Uruguay:**

Dr. José Pedro Ibarгойen

### **Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay:**

Dra. Marisa Fazzino

### **Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis:**

Dra. Rosana Gambogi

El Director Redactor Responsable, Secretarios Científicos, Asistentes de Dirección y el Comité de Arbitraje actúan con carácter de Colaboradores Honorarios. Archivos de Medicina Interna está inscrita en el libro VI folio 289 del registro de Ley de imprenta. ISSN 0250-3816. Arch.Med.Interna es publicado por Prensa Médica Latinoamericana Derechos de autor reservados: Copyright© 2011 by Prensa Médica Latinoamericana, Heber Saldívía, editor 2011. La reproducción total o parcial en forma idéntica o modificada escrita a máquina, por el sistema multigraph, mimeógrafo, impreso, fotocopia, scanner, medios electrónicos, etc., no autorizada por los editores, viola derechos reservados. Cualquier utilización debe ser previamente solicitada. Edición gráfica: Claudio Ortiz; Consultante de Bibliografía: Lic. María N Fontes; Traducción: Dra. Trinidad Ott; Editor: Heber Saldívía. Impreso en Mastergraf Ltda., Gral. Pagola 1727. Dep. Legal 351.177/11. Montevideo. Edición amparada Dec. 218/996. Comisión del Papel. Archivos de Medicina Interna aparece tres veces por año con eventuales suplementos. El precio de la suscripción es de \$ 890. (Estos precios pueden cambiar sin previo aviso). La suscripción se considera por volumen. The journal appears three times a year; online subscription 2011: US\$ 300. The subscription will be considered per volume.

ARCHIVOS DE MEDICINA INTERNA - El Viejo Pancho 2410 - 11300 Montevideo, Telefax: 27079109 - Cel. 094 433156 - E-mail: [info@prensamedica.com.uy](mailto:info@prensamedica.com.uy)  
Cómo suscribirse en Uruguay: diríjase a cualquier local Abitob solicite al cajero (editorial Prensa Médica) haga efectivo el pago y la recibirá en 48 hs.  
Otras opciones, consultar: [www.archmedinterna.prensamedica.com.uy](http://www.archmedinterna.prensamedica.com.uy)

## CONTENTS

### Reviews

**Herpetic Encephalitis. Encephalitis produced by the Herpes family.**

Drs. Ronald Salamano, Sara Lewin..... " 49

**Preoperative management of non cardiac surgery patients for the prevention of kidney injury**

Drs. Ricardo Silvariño, Oscar Noboa..... " 59

### Cases report

**Addison's disease as the mode of presentation of a type 2 pluriglandular syndrome**

Drs. Santiago Acle, Ximena Añon, Álvaro Danza, Raúl Pisabarro..... " 65

**Schönlein-Henoch purpura, presentation in the adult**

Drs. Rodrigo Andrade, Ximena Añon, Mauricio Amaral, Verónica Pérez, Laura Llambí, Cecilia Baccino, Ximena Cabrera, Alfredo Álvarez Rocha..... " 71

### Official notice

**Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay**..... " 70

### XXXIII Volume - 2011

**Contents**..... " 76

## Actualización

# **Las encefalitis herpéticas. Encefalitis producidas por la familia herpes.**

## **Herpetic Encephalitis. Encephalitis produced by the Herpes family.**

### **Dr. Ronald Salamano**

Profesor Director de la Cátedra de Neurología. Coordinador de la Sección de Neuroinfectología. Instituto de Neurología. Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

### **Dra. Sara Lewin**

Neuróloga, Médica Internista. Integrante de la Sección de Neuroinfectología. Instituto de Neurología. Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.

### **RESUMEN: Arch Med Interna 2011 - XXXIII(3):49-58**

La familia herpesviridae presenta seis virus neurotrópicos (herpes virus simple tipo 1 y 2, el varicela-zóster, citomegalovirus, herpes virus humano tipo 6 y el Epstein-Barr) que son conocidos por su capacidad de producir encefalitis en niños y adultos. La encefalitis producida por el herpes virus simple tipo 1 es la mejor conocida, el resto guarda una serie de incógnitas relativas a sus manifestaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas no bien dilucidadas hasta el momento. La aplicación de técnicas de biología molecular aplicadas al LCR han permitido una expansión del conocimiento en la materia. La actual revisión pretende una puesta al día en la materia desde la literatura consultada y el pequeño aporte de nuestra experiencia, resaltando las similitudes y diferencias entre estas encefalitis.

**Palabras clave:** Encefalitis, familia herpes, Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR)

### **SUMMARY: Arch Med Interna 2011 - XXXIII(3):49-58**

The herpes viridae family includes six neurotropic viruses (Types 1 and 2 Herpes simplex, Varicella-zoster, Cytomegalovirus, Type 6 Human Herpes virus and Epstein-Barr virus) well known for their ability to cause encephalitis in children and adults. The encephalitis produced by Type 1 Herpes simplex is the best known; the rest offer a number of relatively unknown factors in terms of their clinical, diagnostic and therapeutic manifestations that have not been clarified yet. Molecular biology techniques applied to the CSF have expanded our knowledge in that regard. The paper gives an updated overview of the matter, based on a literature review and a modest contribution presenting our experience, and highlighting the differences and similarities between these encephalitis.

**Keywords:** Encephalitis, herpes family, Polymerase Chain Reaction (PCR).

## **INTRODUCCIÓN**

Los virus de la familia herpesviridae, en particular el herpes simple tipo 1 y 2 (HSV 1 y HSV 2), citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (EB), varicela-zóster (VZ), y el herpes virus humano tipo 6 (HHV 6) son responsables de numerosas infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) tanto en niños como adultos<sup>(1)</sup>.

Una de sus principales características es la de provocar encefalitis. Dichas encefalitis son bien conocidas en el caso del HVS 1 desde largo tiempo atrás, en el caso del CMV se han observado sobretodo en relación a cuadros de inmunodepresión (VIH, transplantados de órganos sólidos, medicaciones inmunosupresoras, etc.).

El VZ es también conocido desde tiempo atrás por su impacto en el parénquima encefálico en el paciente inmunocompetente añoso o en niños y jóvenes, y recientemente se han abierto nuevas fronteras en el conocimiento de la relación existente entre este virus y el SNC; son menos conocidos y delineados, los cuadros encefalíticos consecutivos al HHV 6 y especialmente al EB<sup>(1)</sup>.

Cualquiera de ellos puede producir daño por replicación viral en el tejido encefálico o puede provocar una respuesta inmunomediada que determina una Encefalomiелitis Aguda Diseminada (EMAD) que se solapa a la infección viral o se da en diferido<sup>(2)</sup>.

Esta actualización se centrará en lo que ocurre en pacientes adultos, excluyendo los fenómenos de EMAD.

Los virus de la familia herpes tienen una serie de características comunes que permitirán luego interpretar la patología que ocasionan, son DNA virus, luego de la primoinfección establecen latencia en el tejido cerebral (HHV 6) o en ganglios de pares craneanos (especialmente el V par para el HSV 1) y ganglios raquídeos (HSV 2, VZ), reactivándose en situaciones puntuales o generales de inmunosupresión.

La palabra herpes deriva del griego, las lesiones cutáneas que provocan el HSV 1 y 2 se adjudican en su descripción a Herodotus<sup>(3,4)</sup>.

Las técnicas de biología molecular aplicadas en general al LCR, técnicas de Reacción de Cadena de Polimerasa (PCR –Polymerase Chain Reaction en inglés–) han permitido dar un salto cualitativo en el diagnóstico de estas afecciones.

Las técnicas de cultivo viral han sido relegadas a centros específicos con fines de investigación y la detección de Ac y Ag en LCR suelen ser tardías para tomar decisiones terapéuticas, aunque permiten un diagnóstico en retrospectiva de la afección<sup>(5)</sup>.

Asimismo las técnicas de PCR permiten que además de un diagnóstico positivo podamos en algunas encefalitis (HSV 1) monitorear la eficacia del tratamiento.

Las técnicas de PCR pueden dar falsos positivos, sobretodo cuando existe contaminación laboratorial ambiental, así como falsos negativos, como sucede en caso de sangre contaminante en las muestras, (derivados pirrolicos del núcleo hem de los eritrocitos) que inhiben la TAQ polimerasa, las proteínas aumentadas en el LCR no inhiben de por sí la reacción en esta técnica. Otros falsos positivos derivan de la replicación de fragmentos genómicos o infecciones latentes que no gravitan en el cuadro clínico del paciente (HHV 6)<sup>(6)</sup>.

Sin embargo, en aproximadamente 50-70% de los casos de encefalitis virales no se puede identificar el virus a pesar de la incorporación de la técnica de PCR<sup>(6)</sup>.

La utilización de la biopsia cerebral no ha desaparecido del espectro de las herramientas diagnósticas, sigue teniendo un papel relevante en aquellos casos PCR negativos en LCR donde la evolución clínica no es satisfactoria y existe convicción clínica y paraclínica de estar delante de una encefalitis o de otra afección tratable. En caso de ser necesaria y de ser posible, se prefiere la biopsia a cielo abierto a la esterotáxica, en ese caso la biopsia debe ser analizada por un experimentado neuropatólogo utilizando técnicas de histopatología con inmunomarcación e inmunofluorescencia, PCR aplicado al material biopsico, microscopía electrónica y cultivo de la pieza en cuestión<sup>(7)</sup>.

Hoy las técnicas de RM (especialmente cuando se aplica espectroscopia), SPECT o PET nos aproximan a discernir entre fenómeno inflamatorio-infeccioso o tumor y nos ofrecen diferentes patrones según las secuencias utilizadas que orientan la etiología del proceso (compromiso temporal en HSV 1, compromiso endocranial en CMV, compromiso encefalo-vasculítico en el VZ)<sup>(8)</sup>.

## ENCEFALITIS HERPÉTICA (EH) POR HSV-1 Y 2 EN EL ADULTO

### Introducción histórica

Ya en el año 1922 Levaditi sospecha la implicancia del HSV viral en algunas encefalitis necrotizantes aguda. Smith y cols. en 1941 aislan el virus de la sustancia cerebral y Zarefonetis y cols. en 1944 junto a Whitman y cols. en 1946 confirman la observación de Smith, este mismo autor demuestra en 1977 la eficacia relativa del Adenosín-Arabinósido (Vidarabina) en el tratamiento de la EH<sup>(9)</sup>.

Sköldenberg y cols. en 1984<sup>(10)</sup> informan acerca de la superioridad del aciclovir en relación a la vidarabina en el tratamiento de la EH. Whitley en 1986 confirma esta observación<sup>(11)</sup>.

### Epidemiología

La EH es la causa más común de encefalitis viral aguda no epidémica. En niños mayores a seis meses y adultos, su incidencia se estima en 1 caso/250.000 h/año, ocurre sin predilección estacional y afecta a ambos sexos por igual.

Existe una distribución etárea bimodal, con un tercio de casos que ocurren en menores de menos 20 años y los 2/3 restantes en mayores de 50. El pico de mayor incidencia se ubica entre los 60-65 años (40% de los casos).

En ausencia de terapéutica, se estima que fallecen 70% de los afectados, quienes sobreviven quedan con secuelas que impiden un reintegro normal a la vida diaria. Apenas 3% de estos pacientes pueden volver a tener una vida normal. Por ello es imperativo que ante la sospecha clínica se comience el tratamiento antiviral.

Mutaciones que involucran los genes que codifican receptores *toll-like* 3 y el factor 3 asociado al receptor de necrosis tumoral han sido asociados con casos familiares y de niños de EH. También lo han sido medicaciones inmunomoduladoras tales como el inhibidor de factor de necrosis tumoral alfa y pacientes sometidos a fingolimod en la Esclerosis Múltiple<sup>(12)</sup>.

La existencia de la EH por HSV 1 es típica del paciente no inmunocomprometido, mientras que la que es producida por el HSV 2 es característica del neonato y mas raramente del adulto inmunocomprometido<sup>(12)</sup>.

### Anatomía patológica

Se trata de una encefalitis necrotizante y hemorrágica que afecta a todas las células del parénquima: neuronas, astrocitos, oligodendrocitos. Las piezas de necropsia muestran necrosis, hemorragia, edema, cambios de coloración, etc., tanto en la sustancia blanca como en la gris, especialmente en el lóbulo temporal y cara orbitaria del lóbulo frontal, la microscopía óptica detecta infiltrados linfocitarios perivasculares con infiltración microglial y muchos macrófagos en las áreas comprometidas.

En las zonas de necrosis se encuentran hematíes y polimorfonucleares extravasados, es posible reconocer en la mitad de los casos cuerpos de Cowdry tipo A (inclusiones eosinófilas intranucleares en neuronas y células gliales). La microscopía electrónica nos permite reconocer los viriones a nivel intracelular<sup>(3,7)</sup>.

### Fisiopatología

La seroprevalencia para HSV 1 es de 80-90% en los adultos, independientemente de la región geográfica estudiada, mientras que el HSV 2 se ubica en 20%<sup>(12)</sup>. Las reactivaciones pueden ser sintomáticas (recurrencia), disparadas por traumas mínimos, luz solar, inmunosupresión, irradiación por rayos X, etc., o asintomáticas, contribuyendo de manera sostenida a la trasmisión inadvertida de ambos virus. En la cavidad oral la reactivación asintomática del HSV 1 excede la recurrencia clínica y la siembra del HSV 2 puede ocurrir en más de los 2/3 de los individuos seropositivos.

Sólo 25% de pacientes con EH tienen úlceras bucales y vesículas en labios, narinas, previo a su enfermedad, dicha incidencia es similar a la existente en la población normal. Tal como se mencionó la enfermedad tiene una distribución etárea bimodal, es posible que esta distribución refleje que

la EH por debajo de 20 años sea consecuencia de primoinfección y que por encima de 50 años sea consecuencia de la reactivación viral<sup>(13)</sup>.

En pacientes inmunocompetentes 90% de los casos son consecuencia del HSV 1, mientras que el 10% restante corresponden a HSV 2.

El HSV 1 y 2 son ADN virus de doble hélice. No es posible distinguir uno de otro mediante la microscopía electrónica, tienen una homología de 70% en su genoma y son antigenicamente distinguibles<sup>(14)</sup>.

La infección primaria se produce en la mucosa oronasofaríngea, allí pueden desarrollarse vesículas-úlceras o ser la infección asintomática, lo cierto es que por vía retrograda axonal el virus alcanza directamente el parénquima encefálico por vía del nervio olfatorio produciendo la EH directamente tras la primoinfección o puede, de la misma manera, pero a través del V par, alcanzar el nervio trigémino y establecer latencia en dicho ganglio. Allí puede ser encontrado en todos aquellos que han hecho la seroconversión para este virus. Su reactivación produce nuevamente migración en un sentido distal provocando la sintomatología descrita en labios, narinas, mucosa bucal, etc.

En tal sentido existen experiencias neuroquirúrgicas que documentan la frecuente aparición de vesículas herpéticas en la boca o labios luego de intervenciones sobre el ganglio trigeminal<sup>(3,5)</sup>.

El camino por el cual el virus produce EH no es muy claro, muchos sostienen la hipótesis de destino final errado a través de la migración hacia las ramas trigeminales en contacto con las meninges que cubren el lóbulo temporal y frontal en caso de reactivación. Dicha reactivación es producto de hechos puntuales (tales como exposición solar, traumatismos, etc., como se mencionó) que sospechamos permiten un escape inmunitario y la migración del virus al parénquima encefálico.

El ADN del HSV 1 puede ser amplificado usando PCR en diferentes topografías encefálicas en pacientes asintomáticos positivos (tronco cerebral, bulbo olfatorio, áreas límbicas, no así en el cerebelo y en otras regiones del cerebro). Permanece en la incertidumbre saber si este genoma refleja la presencia de un HSV 1 que tenga capacidad para reactivarse y provocar encefalitis<sup>(3,5)</sup>.

El HSV 2 produce sobretodo herpes genital, con el virus que establece latencia en los ganglios raquídeos sacros, mediante sexo oral, la cepa puede producir infección bucal y puede reactivarse provocando herpes facial<sup>(12)</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas van a estar determinadas por un cuadro febril (alta temperatura en general) precedido o no de un cuadro pseudogripal, que afecta al paciente en su conciencia, provocando un cuadro confusional o deterioro en el nivel de vigilia que puede oscilar entre la obnubilación y el coma. Aparecen elementos focales neurológicos deficitarios, dependiendo estos del lóbulo y hemisferio afectado (afasia, hemiparesia, heminegligencia, etc.) y frecuentemente crisis epilépticas parciales o parciales secundariamente generalizadas acompañado de elementos de hipertensión endocraneana (cefaleas, vómitos, edema de papila). El cuadro suele ser agudo, con un acmé en el desarrollo de los síntomas y signos de pocos días, son infrecuentes los cuadros recidivantes y a los que se puede adjudicar cronicidad<sup>(3,15)</sup>. Ochenta por ciento de los casos responde a este perfil evolutivo, que no puede ser distinguido de otras encefalitis agudas (NIAID Collaborative Antiviral Study Group –estudio CASG–)<sup>(12)</sup>. Sin embargo, las técnicas de PCR aplicadas al LCR nos mues-

tran que existen formas evolutivas benignas, o encefalitis de tronco, cuya responsabilidad depende del HSV 1 (16-25% de los casos) .

Las manifestaciones del HSV 2 pueden tener el mismo carácter que el HSV 1, aunque tienen una tendencia a ser formas clínicas más leves y atípicas. De preferencia se ven en pacientes inmunocomprometidos, aunque aun en esta circunstancia suelen ser raras. La epidemiología de las EH por HSV 1 en los pacientes inmunocompetentes es similar a la que ocurre en los inmunocomprometidos, aunque en estos es esperable que, cuando ocurran, sean formas también menos definidas<sup>(12)</sup>.

En estas circunstancias clínicas el diagnóstico diferencial antes de realizar imagen son las colecciones supuradas intracraneanas (abscesos, empiemas), tromboflebitis infecciosa, endocarditis bacteriana con émbolo séptico cerebral, etc.<sup>(7)</sup>.

La TAC y RM podrán distinguir entre estos procesos, sin embargo, en etapa temprana a veces existen dificultades con ambas técnicas para discernir entre cerebritis presupurativa o encefalitis vírica.

### Exámenes complementarios

La TAC puede ser normal en los primeros días o dar una imagen sugestiva de cerebritis, isquemia cerebral, incluso con aumento de densidad en la cerebral media por la congestión local existente, también nos permitirá ver si existe hemorragia asociada.

La RM en secuencia FLAIR muestra anomalías temporales en 90% de los adultos con EH a las 48 hs. del inicio de los síntomas, también son útiles la secuencia de difusión y la utilización de gadolinio, en general la lesión es bilateral predominando en alguno de los hemisferios. Muy raramente la RM es normal (menos de 10% tienen imagen normal con PCR +). En su plenitud las imágenes de RM muestran las lesiones en la parte medial del lóbulo temporal o en toda su extensión, cara orbito-frontal del lóbulo frontal y suelen ser bilaterales y asimétricas, raramente se pueden ver alteraciones en ganglios basales, tronco cerebral y cerebelo (Figuras 1 y 2). Estas imágenes en contexto clínico son altamente sugestivas del diagnóstico y cobra valor la bilateralidad, pero con pre-



Fig. 1. Encefalitis herpética (secuencia T2 de RNM encefálica). Lesiones tempranas bilaterales que predominan a izquierda.

dominio en un hemisferio. Otras enfermedades pueden tener una imagen similar, aunque algunas de ellas suelen respetar cierta simetría: encefalitis por HHV 6, encefalopatía mitocondrial (MELAS), encefalitis límbica paraneoplásica, síndrome de Ac anticanales de potasio, neurosífilis, etc. (5,16).

La electroencefalografía es una herramienta diagnóstica importante; no existen de hecho EEG normales. La EEG muestra elementos de enlentecimiento que suelen ser focales, luego aparecen complejos trifásicos característicos con dominancia temporal (Figura 3). Algunos pacientes desarrollan descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (PLEDs) a un ritmo de 1-5 Hz, que se originan en el lóbulo temporal, que son altamente sugerentes de EH, aunque no patognomónicos. Su ausencia no invalida el diagnóstico; pueden estar ausentes al inicio, y la resolución de estas anomalías no se correlaciona bien con la clínica (8,17).

El estudio del LCR mediante citoquímico del LCR muestra una pleocitosis linfomonocitaria de 10 a 500 células, aunque en forma precoz puede mostrar un predominio polimorfonuclear que luego vira a linfomonocitario, hematíes crenados algunas veces, proteínas ligeramente elevadas, glucorraquia normal o ligeramente descendida y Pandy de + a ++. Menos de 8% de pacientes con EH probada con biopsia o PCR + en LCR tienen un citoquímico normal (se ve sobre todo en inmunodeprimidos). El LCR raramente contiene virus que puedan crecer en cultivos (8).

La detección de Ac no se recomienda para el diagnóstico agudo de la EH. Puede servir en retrospectiva para el diagnóstico tardío cuando la PCR se ha negativizado. La relación de 20:1 o menor en Ac en suero/Ac en LCR es diagnóstica de encefalitis reciente por HVS 1. Y, de hecho, la terapéutica antiviral debe ser discontinuada si el PCR es negativo a las 72 horas de haber comenzado la enfermedad en pacientes que tienen baja probabilidad de EH (imagen normal, citoquímico normal, vigilia normal, EEG normal) (5).

La PCR puede ser considerada al final del tratamiento para monitorear la respuesta al tratamiento. En caso de tratamiento exitoso, ésta debe ser negativa.

La introducción de esta técnica, tal como se mencionó,

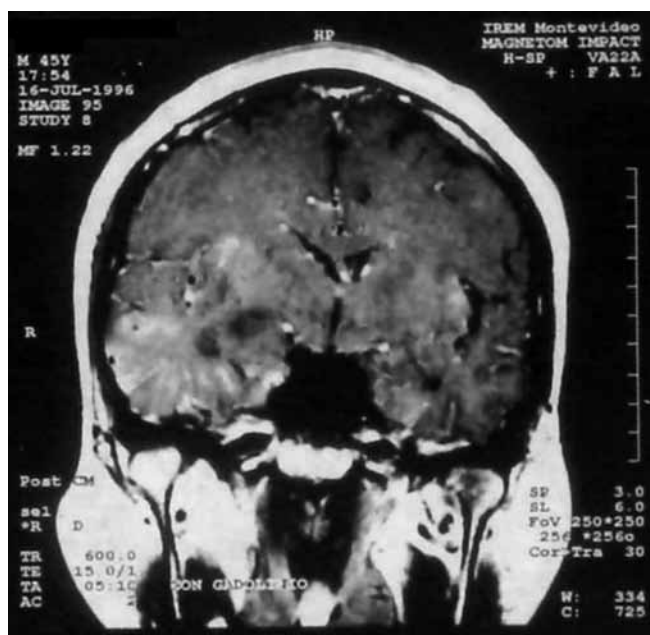


Fig. 2. Encefalitis herpética (RNM) con gadolinio; la lesión predomina a derecha.

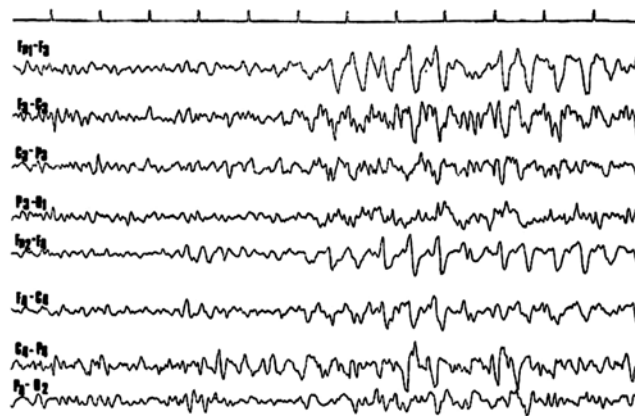


Fig. 3. Trenches de punta y punta-onda lenta, de aspecto periódico, topografía a nivel de ambas regiones frontotemporales.

ha conducido a la identificación de formas leves o atípicas: encefalitis de tronco, mielitis, encefalitis multifocales o difusas sin compromiso temporal, etc. (20% de los casos).

Pueden existir falsos negativos, especialmente cuando el test se realiza antes de las 72 horas del debut de los síntomas, luego de 5-7 días de tratamiento antiviral y cuando existen inhibidores de esta reacción en LCR (componentes porfirínico de eritrocitos lisados).

La duración de la detectabilidad del ADN en el LCR luego del tratamiento de la EH no se conoce con exactitud. En un estudio retrospectivo (19), 4 de 19 pacientes (21%) permanecieron + luego de dos semanas de tratamiento. No está claro si la persistencia de una PCR + indica resistencia del virus que continúa su replicación o se trata de fragmentos de ADN de virus no viables. Lo último se apoya por la existencia de PCR + de cerebros de pacientes que han tenido una EH y se curaron.

De todas formas existe consenso que la PCR negativa al final del tratamiento suele ser un indicador de correcto tratamiento.

Hasta pocos años atrás se consideraba que una carga viral mayor a 100 copias/ml era un indicador de mal pronóstico clínico, sin embargo este estudio ha sido contravenido por otro que no otorga valor predictivo a la carga viral en el inicio del tratamiento (18).

La PCR pierde sensibilidad en casos de que el aciclovir se inicie antes de se haga la PL.

La biopsia cerebral se reserva para aquellos casos en que el PCR es negativo y existe convicción de encefalitis (u de otra enfermedad que simule una EH), y donde no existe respuesta al tratamiento con aciclovir. En esos casos se prefiere una biopsia a cielo abierto, dado que la biopsia estereotáxica no siempre retira material relevante. En la pieza biopsica se aplican técnicas de PCR, cultivo viral, técnicas de inmunomarcación e inmunoperoxidasas, así como microscopía electrónica (7).

## Tratamiento

El tratamiento debe ser lo más precoz posible, el pronóstico vital y funcional depende en gran medida de ello. Se orienta a brindar el antiviral específico que es el aciclovir a razón de 10-15 mg/kg/8 hs. dadas en forma iv en infusión de 100 cc de fisiológico que se administra en una hora por 14-21 días. La dosis debe ajustarse según la función renal y debe establecerse un control estricto sobre dicha función debido a

la potencialidad tóxica que tiene este antiviral. Se debe establecer un tratamiento antiepiléptico parenteral con fenitoina, valproato de sodio o levetiracetam. Y en caso de hipertensión endocraneana utilizar agentes osmólares, corticoides y eventualmente hiperventilación.

No es infrecuente que exista como complicación un Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH<sup>(20)</sup>.

Aproximadamente la mitad de los pacientes que sobreviven tienen un deterioro neurológico al cabo de seis meses de seguimiento.

Por tal motivo se está llevando a cabo un estudio donde luego de la terapéutica parenteral con aciclovir, se da valaciclovir oral por 90 días con la intención de verificar mayor mejoría que el end point de los 14-21 días, especialmente en parámetros neuropsicológicos<sup>(20)</sup>. El valaciclovir tiene una buena biodisponibilidad y pueden acumularse adecuados niveles de la droga en el SNC. Se trata de una prodroga que es convertida por esterasas en aciclovir por el metabolismo hepático<sup>(21,22)</sup>.

Los mecanismos de resistencia al aciclovir incluyen deficiencias en la timidin quinasa viral, mutaciones de esta y mutaciones de la ADN polimerasa. Se han descrito EH en inmunocomprometidos asociados con una cepa mutante resistente al aciclovir. No está claro si estas cepas pueden provocar EH en inmunocompetentes<sup>(20)</sup>.

Cinco a diez por ciento de pacientes pueden reactivar síntomas encefalíticos luego del tratamiento antiviral. No está clara si la causa de esto es producto de una reactivación del virus, una respuesta inmunomediada o ambas<sup>(20)</sup>.

Sin embargo el tratamiento precoz con Aciclovir en caso de sospecha de EH por la clínica y estudio de LCR, sigue teniendo fallos. Citando a Raschilas y cols., sólo 29% de estos pacientes recibieron aciclovir en puertas de urgencia, el 71% restante recibieron el antiviral luego de su ingreso, luego de una media de 16 horas de internación. Así mismo se comprobó que existía una demora de 2 +/- 2,7 días entre la consulta hospitalaria y la instauración del tratamiento y que el tratamiento tuvo una demora de 5,5 +/- 2,9 días desde el inicio de los síntomas<sup>(23)</sup>.

El tratamiento con corticoides ha sido objeto de controversia, aunque en general a nivel de expertos la recomendación es utilizarlos. La información obtenida de las investigaciones animales y de las observaciones clínicas retrospectivas indican que los pacientes pueden esperar un mejor pronóstico funcional si son tratados con dexametasona, aunque no existe hasta el momento evidencia suficiente para recomendar el uso de este medicamento en caso de EH.

En tal sentido se viene desarrollando un estudio multicéntrico, multinacional (alemán, austriaco, holandés), randomizado, doble ciego y controlado con placebo (estudio GACHE)<sup>(24)</sup> que comenzó el reclutamiento en el año 2007 que ofrecerá resultados definitivos en el año 2013. El diseño del estudio compara pacientes con EH tratados con aciclovir + dexametasona versus aciclovir + placebo.

### Pronóstico

A pesar de los avances reseñados, la mortalidad sigue siendo alta (20-30%) y sigue habiendo pacientes con secuelas invalidantes (menos de 20% son capaces de reintegrarse al trabajo). El mejor pronóstico lo tienen aquellos pacientes menores de 30 años con diagnóstico y tratamiento precoz y con un Glasgow de 6 o menos en la primera consulta.

Las cifras de mortalidad y discapacidad siguen siendo inaceptablemente altas, según Raschilas y cols.<sup>(23)</sup>, en un estudio retrospectivo de 93 pacientes adultos, sólo 14% tuvieron

una recuperación plena, 23% sobrevivieron con leve discapacidad, 63% con discapacidad moderada, 20% con discapacidad severa y 15% fallecieron. Estos datos son peores que los reportados por Whitley y Skoldenberg en sus trabajos fundamentales (donde 38-56% de los pacientes tratados se recuperaron sin déficit o con déficit leve).

### ENCEFALITIS POR VARICELA-ZÓSTER

El virus VZ comparte la característica de latencia que es común a toda la familia herpes, luego de la primoinfección que se produce en la infancia (varicela) se establece en ganglios craneales, ganglios raquídeos y ganglios autonómicos.

El VZ se replica casi en exclusividad en células y tejidos humanos, un factor que restringe considerablemente la capacidad de estudiar sus propiedades biológicas y patogénicas. Las razones precisas del tropismo que se limita a los seres humanos y primates del VZ no están dilucidadas claramente pero probablemente se vinculen a receptores superficiales en las células para el anclaje de proteínas virales. A modo de ejemplo, la enzima que degrada la insulina recientemente se demostró que es un receptor que media entre la infección por VZ y la diseminación célula a célula.

Las complicaciones neurológicas pueden ser consecuencia de la infección primaria o de la reactivación del virus, produciendo una amplia gama de enfermedades: herpes zoster, neuralgia postherpética, vasculopatía, mielopatía, necrosis retiniana, cerebelitis y zoster sin herpes.

De todas formas las complicaciones producidas por la varicela y aquellas asociadas al herpes zóster son raras. Aquellas vinculadas con la varicela suceden en 1-3 casos/10.000 h. En adultos se asocia con frecuencia a situaciones de inmunodepresión.

La patofisiología del daño que produce el VZ corresponde a su acción vasculítica que compromete pequeños y medianos vasos arteriales cerebrales, y reacciones inmunomediadas con lesiones inflamatorias-desmielinizantes.

Justamente estos son los fenómenos que ocasionan las llamadas encefalitis por VZ. Los fenómenos vasculíticos pueden ocurrir un tiempo variable luego de la reactivación cutánea o no estar precedida por esta lo que hace más difícil su diagnóstico.

En relación al diagnóstico licuoral, el citoquímico sigue los lineamientos de una reacción inflamatoria indistinguible de otras infecciones virales, la PCR es +, pero se limita a los primeros días de la neuroinfección, luego se negativiza. Se han detectado falsos positivos (Zóster no complicado), la detección de Ac anti Ig M quizás sea la técnica más precisa y que se prolonga más en el tiempo, la sola detección de Ac anti Ig G es controvertida, pues puede estar señalando la latencia exclusivamente del virus a nivel ganglionar.

La **ataxia aguda cerebelosa** es la complicación más común de la infección por varicela. El comienzo es agudo, típicamente dentro de la semana del desarrollo del rash, pero puede ocurrir algunos días antes hasta tres semanas después. Las opiniones están divididas en cuanto a si la lesión es inmunomediada o por agresión directa viral. La enfermedad dura en general 2-4 semanas pero puede ser menor en su duración o de meses de evolución, en general existe completa recuperación. Comienza con un síndrome vermiano que rápidamente se hace bihemisférico, puede haber irritabilidad, cefalea, vómitos, y temblor. Podemos hallar en el examen voz escandida, nistagmus, hipotonía y rigidez de nuca. Muchos pacientes no tienen anomalías en la RM, otros muestran un aumento de señal en la corteza y even-



tualmente se tiñe débilmente con gadolinio (Figuras 4 y 5). El LCR puede ser normal o ligeramente inflamatorio.

La presentación clínica de las **vasculitis por VZ** pueden tener una presentación como ataque cerebrovascular (ACV), pueden cursar con cefaleas y fiebre. Aunque existen expresiones mas bizarras. Tambien se han descripto aneurismas y hemorragias. Muchas veces es la propia imagenología que muestra infartos hemorrágicos con aspecto inflamatorio quien pone en la pista al clínico.

La TC cerebral y la RM muestran imágenes de pequeño vaso (lesiones de aspecto numular, mas evidentes en pacientes inmunodeprimidos) o de vaso mediano con aspecto hemorrágico tal como se mencionó. La arteriografía muestra

estenosis segmentarias u oclusiones y eventualmente aneurismas micóticos.

La **vasculopatía unifocal relacionada al VZ (arteritis granulomatosa de gran vaso)** es una variante que se describe en pacientes añosos inmunocompetentes, aunque no es exclusiva de estos tramos etáreos. La anatomía patológica revela células gigantes multinucleadas en la arterias, Ag para VZ, inclusiones tipo A de Cowdry y partículas de herpes virus en la microscopía electrónica.

El cuadro se relaciona con un herpes trigeminal y, como hemos descrito, la complicación neurológica puede manifestarse en forma variable en el tiempo. Esta es monofásica y autolimitada, pero también pueden verse formas remitentes

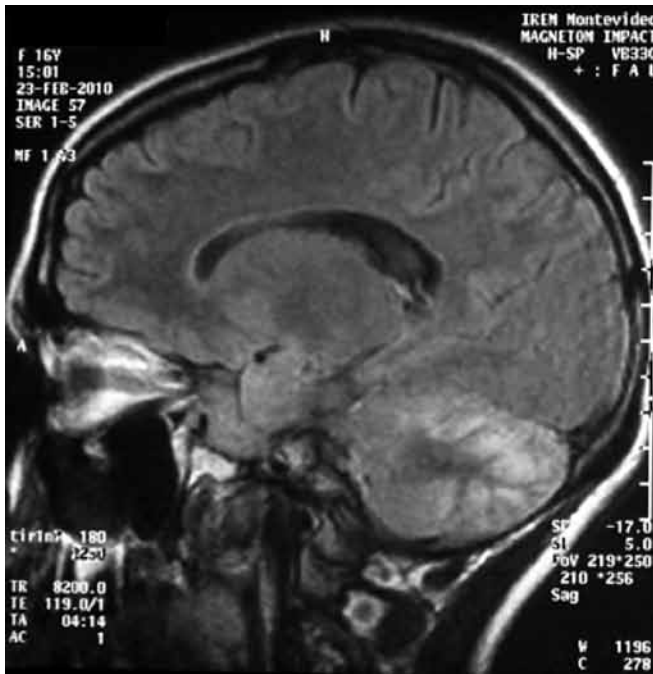


Fig. 4. Resonancia magnética, Varicela Zóster.



Fig. 5. Resonancia magnética, Varicela Zóster.



o progresivas. También puede verse oclusión de las arterias retinianas ipsilaterales. Si el rash ocurre en el cuello o detrás de la oreja, puede haber infarto del tronco cerebral o compromiso de la circulación posterior.

Desde el punto de vista clínico, puede tener un debut súbito aunque, tal como se mencionó, puede simular un cuadro de proceso expansivo febril, incluidas crisis epilépticas.

El LCR a menudo, pero no siempre, presenta una pleocitosis mononuclear y bandas oligoclonales, la PCR no siempre es positiva, existe el convencimiento de que la positividad de esta reacción se limita a días, tal como se mencionó. La detección de Ac Ig M tiene valor de neuroinfección aguda, mientras que los Ac Ig G con PCR negativa, muestran el carácter crónico de la infección. Ambos test deben realizarse y sólo cuando ambos son negativos podemos excluir al VZ como responsable de la encefalitis. Dado que las vasculopatías por VZ pueden ocurrir sin rash, todas las vasculopatías de causa desconocida deben ser evaluadas para VZ.

Se exige un rápido diagnóstico dado que las vasculopatías por VZ pueden determinar alta mortalidad (25% de los casos) y el aciclovir puede curar el proceso.

La **vasculopatía multifocal de pequeño vaso** ocurre sobretodo en pacientes inmunodeprimidos, especialmente VIH +, trasplantes de órganos sólidos o historia de neoplasia concomitante, puede no estar acompañada de rash o haber tenido VZ semanas o meses previos a la presentación del cuadro neurológico. El LCR muestra un perfil inflamatorio inespecífico. La RM muestra múltiples infartos pequeños que pueden ser hemorrágicos en la corteza y en sustancia blanca profunda. Las lesiones pueden ser isquémicas o desmielinizantes. Su presentación clínica es diversa (cefaleas, fiebre, alteraciones de conciencia, crisis epilépticas y fenómenos focales).

Otras complicaciones en inmunodeprimidos son las ventriculitis e infartos cerebrales secundarios a vasculitis leptomeningea.

A pesar de la controversia sobre si tratar o no la ataxia aguda cerebelosa se prescribe aciclovir a 10 mg/ kg/8 hs./7 días en niños, en caso de paciente inmunocomprometido se extiende a 14-21 días. El mismo tratamiento se ensaya en las vasculitis y se adjunta prednisona a razón de 60-80 mg diarios durante 3-5 días <sup>(12,25,26)</sup>.

## ENCEFALITIS POR CMV

Diferentes estudios reportan que altos porcentajes de la población adulta tienen serología positiva para CMV, sin embargo, no desarrollan la enfermedad o bien sufrieron un cuadro similar al de la mononucleosis.

En pacientes inmunocomprometidos puede haber una reactivación viral y producir patología: encefalitis, retinitis y polirradiculomieloneuropatía (PRMN) aguda.

La experiencia desarrollada por CMV en el SNC se remite a pacientes VIH +, en estadio SIDA con severa disminución de su población linfocitaria y también en transplantados.

La encefalitis en estas circunstancias, aparece cuando la población de linfocitos T con receptores CD4 es menor a 100, se trata sobretodo de una ventriculoencefalitis necrotizante, y en menor medida pueden dar lesiones de aspecto redondeado en anillo que se ponen de relieve con gadolinio en la RM.

Esta complicación aparecía con una frecuencia baja en la época pretratamiento combinado antirretroviral (5-6%), sin embargo un tercio de las necropsias practicadas en pacientes con SIDA demostraban la presencia del virus en el parénquima nervioso. La clínica es algo proteiforme, se trata de un

deterioro cognitivo-comportamental rápidamente progresivo (que lo diferencia de la demencia asociada al VIH), con elementos confusionales, fiebre, compromiso de pares craneales y eventualmente signos focales. El cuadro se desarrolla en días o pocas semanas. Puede asociarse o ser antecedido de retinitis hemorrágica, polirradiculomieloneuropatía, adrenalitis, neumonitis, etc., lo que permite sospechar la etiología del cuadro.

La imagen, especialmente la RM muestra un realce ventricular característico con gadolinio e hipointensidad ventricular simétrica. Con menor frecuencia las imágenes en anillo descritas.

El LCR puede ser normal, aunque algunos muestran al igual que la PRMN, pleocitosis polimorfonuclear con descenso de la glucosa y proteínas elevadas, el estudio de PCR en LCR es el diagnóstico de elección, tiene una sensibilidad de 80% y una especificidad de 90%, su detección implica infección activa por CMV.

En los últimos años diversos autores han llamado la atención sobre formas encefalíticas provocadas por el CMV en pacientes inmunocompetentes. Se pueden perfilar dos grandes formas de presentación en dichos pacientes, a: por un lado un cuadro agudo con cefaleas, fiebre y síndrome meníngeo, con una evolución autolimitada (días o semanas) y benigna. Muy pocos tienen desenlace fatal. Por otro lado hay formas subagudas y crónicas con manifestaciones que evolucionan incluso con intermitencias, estas formas pueden acompañarse de elementos focales donde algunos pacientes mantienen secuelas neurológicas en el tiempo.

El tratamiento se basa en la administración de ganciclovir o foscarnet.

La evolución en los inmunocomprometidos es errática <sup>(12,27,28)</sup>.

## ENCEFALITIS POR HHV 6

La seroprevalencia en diferentes lugares del mundo se aproxima a 80% de la población adulta. Se trasmite por la saliva y no se descarta la transmisión vertical y sexual.

Aunque en general el HHV 6 es asintomático, se lo ha asociado con el exantema súbito, las convulsiones febriles de la infancia (y eventualmente con las esclerosis mesial temporal), encefalitis en niños e inmunocomprometidos y puede jugar algún rol en la Esclerosis Múltiple, Guillain-Barré y la EMAD. Dado que el HHV 6 está presente en el encéfalo de personas sanas, su rol etiológico en ciertas entidades es incierto. Además, la detección de una PCR + en LCR no garantiza su rol etiológico en la enfermedad neurológica.

El HHV 6 puede causar complicaciones en transplantados de médula ósea, hígado y pacientes inmunocompetentes de todas las edades.

Existen dos cepas, la A y la B, la cepa A es la que tiene preferencia por el SNC. La infección primaria generalmente ocurre en la infancia, donde se radica a nivel renal y cerebral, quedando quiescente. Prácticamente 90% de los niños es seropositivo a la edad de 12 años.

En un estudio, 7% de encefalitis de etiología desconocida en la población general se asoció con la infección del HHV 6 del SNC. Se reportan en la literatura pocos casos en inmunocompetentes, en donde puede producir encefalitis de curso fulminante o subagudo. En los inmunodeprimidos (SIDA, transplantados) sigue un modelo de leucoencefalopatía, o encefalitis límbica (compromiso simétrico de cara interna de lóbulos temporales: pérdida de memoria, insomnio, actividad crítica temporal, etc.).

La TC craneal puede ser normal en un principio, pero luego revela afectación en el cortex y GB. La RM muestra areas de desmielinización a nivel de la sustancia blanca y tálamo.

La PCR + en LCR es sugestiva de encefalitis por HHV 6 pero no definitiva, pues el ADN del virus puede ser detectado en pacientes sin enfermedad neurológica. La detección de Ig M especifica tiene mayor especificidad.

La biopsia cerebral se necesita para la confirmación del diagnóstico en casos conflictivos de HHV 6.

En los pacientes con SIDA es esperable una alta prevalencia de HHV 6, pero esto no ocurre en la realidad. El HHV 6 fue detectado por inmunohistoquímica en 4 de 6 adultos con SIDA que tenían áreas de desmielinización en el momento de fallecer.

El tratamiento es con Ganciclovir o Foscarnet. También pueden combinarse.

Luego de trasplantes medulares, el HHV 6 se reactiva en 38-95% de pacientes documentado esto por cultivo viral o PCR. Hasta el momento la enfermedad que se asocia más a esta circunstancia es la fiebre y el rash que suceden a las 2-4 semanas del trasplante.

La encefalitis asociada al HHV 6 se ha reportado en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos en forma aislada o serie de casos de pocos pacientes. Entre los inmunocompetentes se ha visto que desarrollaron cefalea, fiebre y alteraciones mentales.

También se han detectado signos focales. Los pacientes tienen en general pleocitosis moderada con elevación de proteínas. Los estudios imagenológicos o fueron normales o mostraron alteraciones no específicas.

Los reportes de encefalitis se han visto sobre todo en transplantados medulares o de stem cells, Los casos descritos en trasplante de órganos sólidos han sido menos.

Los estudios de imagen van desde anomalías en la sustancia blanca a edema del lóbulo temporal y sistema límbico. Recientemente se describieron 5 pacientes con patrón de encefalitis límbica, tuvieron insomnio, y deterioro de la memoria a corto plazo así como crisis temporales. El LCR mostró sobretodo una discreta elevación de proteínas. Todos los pacientes tuvieron tumefacción en el hipocampo en forma bilateral o unilateral en T2, con hipermetabolismo en el PET. En la necropsia se identificó la variante B.

Basado en lo anterior, debemos decir que no es claro que exista un síndrome clínico definido en la encefalitis por HHV 6. A su vez, los reportes se apoyan en la PCR para este virus, que como ya vimos puede ser positiva en sujetos sanos. La distinción entre la presencia ocasional de ADN vinculado al HHV 6 y la enfermedad sigue sin aclararse.

El diagnóstico descansa en el aislamiento del virus acompañado de la seroconversión.

La respuesta Ig M es corta y tiene reacción cruzada con el HHV 7. Y es muy difícil distinguir entre el A y el B.

Tratamiento: dado que el patrón de inhibición viral se asemeja al CMV, se utiliza ganciclovir y foscarnet. La inhibición con el aciclovir es pobre. El cidofovir parece ser la droga de elección seguida por ganciclovir y foscarnet<sup>(12,29,30)</sup>.

## ENCEFALITIS POR EPSTEIN-BARR

La mayoría de la población es seropositiva a los 30 años, habiendo cursado la infección en forma sintomática (mononucleosis infecciosa) o asintomática.

Las complicaciones neurológicas asociadas al EB, son raras (0,5%) y se ven sobre todo durante o inmediatamente

después de la mononucleosis infecciosa, la causa suele ser inmunomediada (cerebelitis, EMAD), aunque no se descarta acción directa viral. En caso de agresión directa existe PCR +, pero la exacta sensibilidad de la PCR no puede ser determinada, dada la rareza de la encefalitis por este virus.

Además, dado que el EB se encuentra en las células mononucleares periféricas sanguíneas y la sangre puede contaminar el LCR, es posible detectar falsos positivos.

La aplicación más útil es en la sospecha de linfomas o linfomatosis meníngeas diseminadas (más raro) en pacientes inmunodeprimidos, donde la PCR tiene una alta sensibilidad y especificidad. La negatividad no excluye el diagnóstico de linfoma.

En el estudio prospectivo del Collaborative Antiviral Study Group, donde se evaluaban aquellos casos que tenían signos focales como requisito de entrada, sólo 2% de los casos fueron asignados al EB (8 casos de 432).

El tratamiento es de soporte y sintomático (anticonvulsivantes), los corticoides pueden llegar a ser útiles en caso de HIC y casos inmunomediados. El aciclovir inhibe el EB in vitro, pero no tiene efectividad in vivo<sup>(12,32)</sup>.

## NUESTRA EXPERIENCIA

Nuestra experiencia sistematizada en la materia se condensa en la publicación "Meningitis y Encefalitis Víricas. Relevamiento mediante técnicas de Reacción en Cadena de Polimerasa aplicadas al LCR de los grupos herpes, enterovirus y arbovirus como principales agentes etiológicos. A propósito de 59 casos"<sup>(32)</sup>.

En este trabajo se detectaron 44 pacientes con clínica y paraclínica sugestivas de encefalitis viral; 21 de estos casos no tuvieron diagnóstico etiológico viral por PCR; 27 casos fueron encefalitis en niños mayores a seis meses y 17 en adultos; 17 tuvieron diagnóstico virológico vinculado a virus de la familia herpes: 11 por HSV 1, 3 por CMV, 2 por VZ y 1 por HSV 2. Es de destacar que los hallazgos de CMV, VZ y HSV 2 fueron en niños. Ninguno de los pacientes tenía circunstancias de inmunodepresión (Figuras 6 y 7).

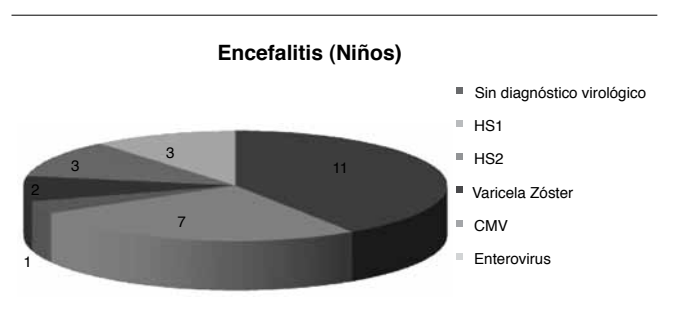


Fig. 6. Encefalitis. Etiologías en niños. Tomado de Salamaño et al.<sup>(32)</sup>.

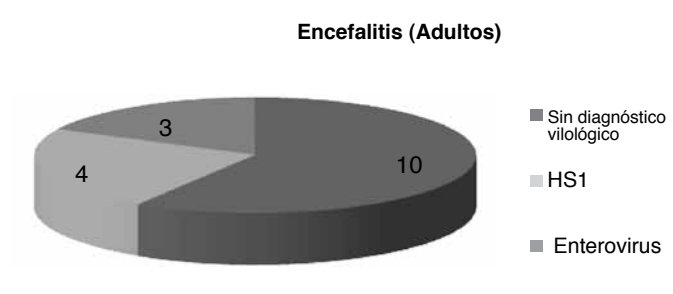


Fig. 7. Encefalitis. Etiologías en adultos. Tomado de Salamaño et al.<sup>(32)</sup>.

Tabla I.

	HSV-1	HSV-2	VZ	CMV	EB	HHV-6
Clínica típica	No	No	No	No	No	No
RM	Lesiones temporales y orbitofrontales, bilaterales y asimétricas.	Atípica	Infartos de pequeño y mediano vaso	Ependimitis	Atípica	Atípica o similar a HSV-1
Inmunocompetencia ID: inmunodeprimido IC: inmunocompetene	Predomina en IC, rara en ID	Ambos	Ambos	ID	Ambos	Ambos
PCR	Alta S y E	Alta S y E	Corta y alta S y alta E	Alta S y E	Moderada S y E	No determina enfermedad

Desde fines del año 2010 se viene desarrollando un trabajo conjunto de la Universidad de la República y del Ministerio de Salud Pública sobre Vigilancia Epidemiológica en Meningitis y Encefalitis Virales que permitirá identificar los virus circulantes en nuestro país responsables de estas entidades en adultos y niños. El reconocimiento se hará mediante técnicas de PCR aplicadas al LCR y cubrirá todo el país<sup>(33)</sup>.

## CONCLUSIONES

Las encefalitis herpéticas comparten una serie de aspectos en común que hacen necesario su conocimiento por parte del clínico. Son encefalitis esporádicas. Suelen ser consecuencia de primoinfecciones, y especialmente de reactivaciones, dada su tendencia a provocar latencia en el ser humano. No son frecuentes, pero tienen la posibilidad de ser tratadas con antivirales con resultados diversos. Algunas son preponderantemente del paciente inmunocompetente (la encefalitis por HSV 1 sobre todo), otras se pueden ver en el paciente inmunocompetente e inmunodeprimido (virus VZ) y otras son casi exclusivas del paciente inmunodeprimido (CMV). Tanto la encefalitis por HSV 2, como la producida por HHV 6 y EB, son sumamente raras y se desconocen muchos aspectos de ellas.

Todas ellas comparten el hecho de que pueden provocar encefalitis por respuesta inmunomediada (EMAD). Se destaca el carácter vasculítico que provoca la encefalitis por VZ.

La configuración imagenológica es bastante típica en la EH por HVS 1 (compromiso temporal y frontal bilateral preponderante en un hemisferio) y puede ser sugestiva en las encefalitis por VZ (imágenes de infarto hemorrágico e imágenes monedas profundas).

La técnica de PCR en LCR suele ser una herramienta útil para distinguir entre las encefalitis por replicación viral directa y las inmunomediadas, a excepción de de la encefalitis por HHV 6, probablemente por EB y algunos casos de VZ. Sin embargo la sensibilidad y especificidad de esta técnica está exclusivamente validada en la EH por HSV 1.

La respuesta a los antivirales, especialmente el aciclovir en la encefalitis por HSV 1 y 2 es de alta eficacia, pero aún existe una mortalidad elevada (15-20%) y alta prevalencia de secuelas entre quienes la padecen.

Hoy, ante toda sospecha de Encefalitis Viral esporádica, se preconiza comenzar desde un inicio con aciclovir iv. La encefalitis por VZ también puede tener una buena respuesta ante el tratamiento con aciclovir. El resto de las encefalitis tienen una respuesta errática ante el tratamiento antiviral.

El uso de corticoides sigue estando en el terreno de lo controversial, aunque la opinión de expertos y pequeña serie de casos aboga por su utilización en los primeros días de la encefalitis. Actualmente se viene desarrollando un trabajo prospectivo (GACHE) para sostener o no la terapéutica con corticoides desde el punto de vista de la evidencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Whitley R, in Herpesvirus Infection of the Central Nervous System. Herpes2004; 11( Suppl 2): 47 A.
- Oehninger C, Encefalomiélis aguda diseminada y sus variantes. En Neuroinfecciones en el adulto y en el niño. Salamano R, Scavone C, Wajskopf S, Savio E. Montevideo: Arena; 2008. p. 115-121.
- Baringer JR, Herpes Simplex Infections of the Nervous System. In Current Issues in Clinical Neurovirology: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment in Neurological Clinics. 2008; 26(3): 657-674.
- Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella Zoster Virus Infection. Diagnosis and Treatment in Neurological Clinics. 2008; 26( 3): 675-698
- Boivin G. Diagnosis of Herpesvirus Infections of the Central Nervous System. In Herpes 2004; 11(Suppl 2): 48A-56A.
- Studhal M, Bergstrom T, Hagberg L. Acute viral encephalitis in adults. A prospective study. Scand J Infect Dis 1998; 30: 215-220
- Salamano R, Encefalitis Herpética del Adulto. En Neuroinfecciones en el adulto y en el niño. Salamano R, Scavone C, Wajskopf S, Savio E. Montevideo: Arena; 2008. p. 81-84.
- Chaudhuri A, Kennedy PGE, Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgrad Med J, 2002; 78: 575-583. Downloaded from pmj.bmj.com on 28 December; 2008.
- Presles O. Encéphalites Aiguës Virales. Stratégie diagnostique et thérapeutique. Basilea : Karger . 1982 ; p. 103-109
- Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, Bergstrom T, Burman L, Dahlqvist E et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. Lancet 1984; 2: 707-711.
- Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 1986; 314: 144-149.
- Tyler KL, Acute Viral Encephalitis. AAN, 63rd Annual Meeting, April 9-16, 2011. Hawaii.
- Kennedy PGE, Chaudhuri A. Herpes Simplex Encephalitis J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 237-238.
- Steiner I, Kennedy PGE, Pachner AR. The neurotropic herpes virus: herpes simplex and varicella-zoster. Vol 6 November 20071015-1028. Disponible en : <http://neurology.thelancet.com>
- Salamano R, Ormaechea R, Perna A, Lorenzo J, Dansilio S, Ketzoian C, Spagnuolo E. Encefalitis Herpética a propósito de un caso clínico (importancia del diagnóstico y tratamiento pre-

- coz) Rev Med Uruguay 1999; 15: 66-70.
16. Kennedy PGE. Viral Encephalitis: Causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl 1): i 10- i15.
  17. Tyler KL. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System: Encephalitis and Meningitis, including Mollaret. In *Herpes* 2004; 11( Suppl 2): 57A-64A.
  18. Schloss L, Falk K, Skoog E et al. Monitoring of herpes simplex virus DNA types 1 and 2 viral load in cerebrospinal fluid by real-time PCR in patients with herpes simplex encephalitis. *J Med Virol* 2009;81: 1432-1437
  19. Lakeman FD, Whitley RJ. National Institute of Allergy and Infections Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Diagnosis of herpes simplex encephalitis. Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 1995; 171: 857-63
  20. Domingues RB. Treatment of Viral Encephalitis. *Central Nervous System in Medicinal Chemistry* 2009; 9: 56-62
  21. De Clercq E, Field HJ. Antiviral prodrugs, the development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy. *Br J Pharmacol*, 2006, 147, 1-11.
  22. Mac Dougall C, Guglielmo BJ. Pharmacokinetics of valacyclovir. *J Antimicrob Chemother*, 2004; 53: 899-901.
  23. Raschilas F, Wolff M, Delatour F. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex virus encephalitis in adults: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 254-260.
  24. Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, Victor N, Jenetzky E, Jensen K, Schielke E, Schmutzhard E, de Gans J, Chung Ch-H, Luntz S, Hacke W, Meyding-Lamade U, for the GACHE Investigators. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-Simplex-virus-encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial (ISRCTN45122933), *BMC Neurology* 2008;8-40.
  25. Gilden D. Varicella Zoster Virus and Central Nervous System Syndromes. *Herpes*2004; 11(Suppl 2): 89A-94A.
  26. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, et al. The varicella zoster virus vasculopathies. Clinical, CSF, imaging and virologic features. *Neurology* 2008;70: 853-860.
  27. Griffiths P. Cytomegalovirus Infection of the Central Nervous System. *Herpes* 2004;11(Suppl 2):95A- 104A.
  28. Salamano R, Gervaz E, Mañana G, Peña S, Panuncio A, Puppo C, Mesa P, Legnani C, Sabaris A, Azambuja C. Encefalitis a citomegalovirus en un paciente inmunocompetente. Análisis clínico, neuropatológico y ultraestructural. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(4): 954-958.
  29. Dewhurst S. Human Herpesvirus Type 6 and Human Herpesvirus Type 7 Infections of the Central Nervous System. *Herpes* 2004; 11(Suppl 2): 105 A- 111 A.
  30. Caserta MT. Human Herpesvirus-6, in *Infections of the Central Nervous System*. 3th. Edition. Scheld WM, Whitley RJ, Marra Ch M. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins;2004.p.185-196.
  31. Hoover SE, Ross JP, Cohen JI. Epstein-Barr Virus, in *Infections of the Central Nervous System*. 3th. Edition. Scheld WM, Whitley RJ, Marra Ch M. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; p. 175-184.
  32. R, Scavone C, Baz M, Rey A, Gonzalez G, Perna A, Cardinal P, Lewin S, Arbiza J, Ruchanski D. Meningitis y Encefalitis Viricas en Uruguay. Relevamiento mediante técnicas de Reacción en cadena de Polimerasa aplicadas al LCR de los grupos herpes, enterovirus y arbovirus como principales agentes etiológicos. A propósito de 59 casos. *Salamano Rev Med Urug* 2009; 25: 212-218.
  33. Protocolo de Vigilancia de Meningoencefalitis Virales. Ministerio de Salud Pública División de Epidemiología - Departamento de Vigilancia en Salud, Universidad de la República, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Uruguay - Agosto 2010. Obtenido en [www.msp.gub.uy/andocasociado.aspx?4499,19605](http://www.msp.gub.uy/andocasociado.aspx?4499,19605).

## Actualización

# Prevención de la lesión renal en el perioperatorio de cirugía no cardíaca

## Preoperative management of non cardiac surgery patients for the prevention of kidney injury

### Dr. Ricardo Silvaríño

Asistente del Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas. Profesor Adjunto del Departamento de Emergencia. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dr. Oscar Noboa

Profesor Agregado del Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### RESUMEN: Arch Med Interna 2011 - XXXIII(3):59-63

Los pacientes sometidos a cirugía general presentan lesión renal aguda con mayor frecuencia que aquellos pacientes hospitalizados por otras causas. Múltiples factores del perioperatorio predicen el desarrollo de lesión renal aguda (LRA). Una serie de noxas presentes en el contexto de la cirugía general y potencialmente evitables aumentan la probabilidad de presentar lesión renal. Entre las más frecuentes destacan la utilización de medios de contraste, antiinflamatorios no esteroideos, fármacos nefrotóxicos, preparación para colonoscopia e hipovolemia. La presencia de LRA es factor de riesgo para el desarrollo posterior de enfermedad renal crónica (ERC). Se realiza una revisión de los tópicos mencionados haciendo hincapié en aspectos prácticos.

Palabras clave: lesión renal aguda, perioperatorio.

### SUMMARY: Arch Med Interna 2011 - XXXIII(3):59-63

The patients that undergo general surgery present acute kidney failure (AKF) more frequently than patients admitted for other causes. There are multiple per operative factors that predict the development of AKF. There are several potentially avoidable deleterious noxas in the context of general surgery that increase the likelihood of renal injury. The use of contrast, non-steroidal anti-inflammatory agents, nephrotoxic drugs for colonoscopy and hypovolemia are among the most frequent. The presence of ARI is a risk factor for further development of Chronic Kidney Disease (CKD). Some of the above topics are reviewed, highlighting some practical issues.

Keywords: acute renal injury, per-operative

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes sometidos a cirugía general tienen un riesgo incrementado de desarrollar lesión renal aguda (LRA). Su presencia determina mayor probabilidad de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) a largo plazo y un aumento de la mortalidad de este grupo, independientemente de la presencia de otras comorbilidades. Existen factores de riesgo reconocidos que predicen el desarrollo de esta complicación. El reconocimiento oportuno de estos factores y su corrección puede redundar en disminuir el riesgo de LRA y sus consecuencias. Se presenta una revisión actualizada que profundiza principalmente en los factores modificables vinculados al desarrollo de LRA en el perioperatorio de cirugía no cardíaca.

## LESIÓN RENAL Y PERIOPERATORIO

Existen más de 200 diferentes definiciones de insuficiencia renal aguda. En el año 2004, el grupo de trabajo ADQI

(Acute Dialysis Quality Initiative) publicó la clasificación RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, ESRD) de la LRA. Posteriormente, en el año 2007 un nuevo grupo de trabajo, AKIN (Acute Kidney Injury Network), formado por la mayoría de los constituyentes del ADQI, publicó una definición y una nueva clasificación de la insuficiencia renal aguda en tres estadios<sup>(1)</sup>. Este último grupo ha consensuado en definir a la LRA como una abrupta reducción de la función renal (en menos de 48 horas) que se traduce en un aumento absoluto de la creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dl de la basal, un incremento porcentual de ella  $\geq 50\%$  o una reducción en el flujo urinario<sup>(2)</sup>. En función de su entidad se han establecido estadios que se esquematizan en la Tabla I<sup>(2,3)</sup>.

Los pacientes sometidos a cirugía general (CG), sin importar el procedimiento quirúrgico específico, presentan LRA con mayor frecuencia que aquellos pacientes hospitalizados por otras causas. La prevalencia de LRA en el postoperatorio de CG en pacientes sin enfermedad renal previa se sitúa en 1%<sup>(4)</sup>. Múltiples autores coinciden en esta afirmación y

Tabla I. Estadificación de la IRA - Acute Kidney Injury Network - AKIN (2).

Estadio AKI	Criterio Creatinina	Criterio Flujo Urinario
Estadio AKI I	Incremento de la creatinina sérica por $\geq 0.3$ mg/dl ( $\geq 26.4$ $\mu$ mol/L) o incremento de $\geq 150\%$ – $200\%$ del basal	Flujo urinario $< 0.5$ ml/kg/hora por $> 6$ horas
Estadio AKI II	Incremento de la creatinina sérica $> 200\%$ – $300\%$ del basal	Flujo urinario $< 0.5$ ml/kg/hora por $> 12$ horas
Estadio AKI III	Incremento de la creatinina sérica $> 300\%$ del basal o creatinina sérica $\geq 4.0$ mg/dl ( $\geq 354$ $\mu$ mol/L) después de un aumento de al menos $44$ $\mu$ mol/L o tratamiento con terapia de reemplazo renal	Flujo urinario $< 0.3$ ml/kg/hora por $> 24$ horas o anuria por 12 horas

encuentran una serie de factores preoperatorios predictores del desarrollo de LRA<sup>(3)</sup> (Tabla II). La presencia de LRA en el postoperatorio incrementa la mortalidad de manera independiente a la presencia de otras comorbilidades.

En función del peso específico de los factores mencionados se ha desarrollado un score (General Surgery Acute Kidney Injury Risk Index) que predice el riesgo de desarrollar LRA luego de una cirugía general<sup>(4)</sup>. Considera nueve factores (Tabla III) y en función de su presencia establece cinco grupos de riesgo (Tabla IV). Es una herramienta sencilla, con buena reproductibilidad y validez clínica.

Frente a un deterioro de función renal en el perioperatorio debemos preguntarnos cuál es la causa de la enfermedad renal en ese paciente y analizar cuidadosamente los posibles factores corregibles sobreagregados.

Una serie de noxas presentes en el contexto de la cirugía general, y potencialmente evitables, aumentan la probabilidad de presentar lesión renal. Resumimos a continuación los aspectos más trascendentes de alguna de ellas.

### UTILIZACIÓN DE MEDIOS DE CONTRASTE

La nefropatía inducida por medio de contraste (NIC) se define como el deterioro del filtrado glomerular posterior a la exposición a medio de contraste<sup>(5-7)</sup>. En un estudio conducido por Nash y cols.<sup>(8)</sup> la NIC es reportada como la tercera causa más común de LRA en el paciente hospitalizado. Sin embargo la prevalencia reportada es muy variable en función de los criterios diagnósticos considerados. El status renal previo es el mayor determinante del deterioro de la función renal luego de administrado el contraste<sup>(9)</sup>. En ausencia de enfermedad renal preexistente la incidencia de NIC es muy baja<sup>(5)</sup>. Los factores de riesgo para desarrollarla se esquematizan en la Tabla V.

Habitualmente la NIC es un evento transitorio, donde se observa el pico de elevación de los niveles de creatinina en el día 3, con recuperación a niveles basales durante los 10 días siguientes al procedimiento<sup>(6)</sup>. Sin embargo, 13% de los pacientes que requieren diálisis luego de la exposición al contraste necesitarán a posteriori sustitución permanente de la función renal<sup>(6,7)</sup>. El deterioro de la función renal vinculado a NIC determina prolongación de la estadía hospitalaria, eventos cardiovasculares sobreagregados y elevación de la mortalidad a corto y largo plazo<sup>(7)</sup>.

### Aspectos prácticos

Evalúe el riesgo individual identificando los factores de riesgo para NIC. En pacientes con historia de enfermedad renal, proteinuria, cirugía renal, diabetes, hipertensión arterial y gota, solicite azoemia y creatininemia previo al estudio contrastado. Estime el filtrado glomerular (FG) a partir de

Tabla II. Factores preoperatorios predictores de IRA (modificado de Kheterpal y cols)<sup>(4)</sup>

edad $> 56$ años
sexo masculino
cirugía de emergencia
cirugía intraperitoneal
diabetes mellitus que requiere tratamiento con hipoglucemiantes o insulina
hipertensión arterial
insuficiencia cardiaca congestiva
infarto de miocardio reciente
enfermedad vascular periférica
enfermedad cerebrovascular
enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ascitis
hipertensión arterial
IR preoperatoria leve o moderada
tratamiento prolongado con corticoides

Tabla III. Factores considerados en General Surgery Acute Kidney Injury Risk Index (Kheterpal y cols)<sup>(4)</sup>

Edad $> 56$ años
Sexo masculino
Insuficiencia cardiaca congestiva en curso
Ascitis
Hipertensión Arterial
Cirugía de Emergencia
Cirugía Intraperitoneal
Insuficiencia renal leve-moderada (creatinina $> 1,2$ mg/dl)
Diabetes mellitus que requiere hipoglucemiantes orales o insulina

Tabla IV. General Acute Kidney Injury Risk Index Classification System (Kheterpal y cols)<sup>(4)</sup>

N° de factores de riesgo	Grupo de riesgo preoperatorio	Incidencia de lesión renal aguda (%)
0 - 2	I	0,2
3	II	0,8
4	III	1,8
5	IV	3,3
6 o más	V	8,9

fórmulas o tablas (<http://www.nefroprevencion.org.uy/Levey.pdf>). Los pacientes con un FG < 50 ml/min y los diabéticos presentan mayor riesgo de NIC.

Evalúe la necesidad de administrar contraste en el estudio solicitado priorizando la utilización de estudios alternativos que no requieran su utilización.

Asegure la administración previa de fluidos durante las 12 horas previas (1 ml/k/hora) y posteriores (1 ml/k/hora) al estudio. Las soluciones salinas isotónicas son superiores a aquellas hipotónicas. Algunos autores no han encontrado diferencia entre la administración de suero fisiológico y suero bicarbonatado 1/6 molar.

Otras intervenciones: la administración de fármacos como N-acetylcisteína en pacientes seleccionados mostró reducir el riesgo de NIC pero se requieren más estudios para generalizar su utilización. Forzar diuresis con furosemide, manitol o dopamina no ha demostrado ser más efectivo que el aporte de fluidos de forma aislada por lo que no se recomienda. El uso de drogas vasodilatadoras (dopamina, péptido natriurético atrial, calcioantagonistas, prostaglandina E, antagonistas no selectivos del receptor de endotelina) no han demostrado ser más beneficiosas que el aporte de fluidos. Los contrastes con baja osmolaridad se vinculan a menor riesgo de NIC.

## PRESCRIPCIÓN DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Todos los AINE son nefrotóxicos. El espectro de nefrotoxicidad incluye necrosis tubular aguda (NTA), nefritis tubu-

lointersticial aguda (NTIA), glomerulonefritis (GN), necrosis papilar renal (NPR), insuficiencia renal crónica, retención hidrosalina, hipertensión arterial (HTA), hiperpotasemia e hipoaldosteronismo hiperreninémico<sup>(10)</sup>. Estas complicaciones pueden ser clínicamente evidentes o presentarse como lesión renal subclínica. Los efectos adversos de los AINE son consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas responsables de mantener el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular<sup>(10,11)</sup>. En normovolemia esta situación es bien tolerada, pero en situaciones de reducción de volumen la presencia de AINE es generadora de LRA<sup>(11)</sup>. Son población de riesgo para desarrollar LRA pacientes con hipovolemia, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis con o sin ascitis, pérdidas gastrointestinales mantenidas, tratamiento diurético crónico, preeclampsia, glomerulonefritis, obstrucción del tracto urinario, uso de otras drogas nefrotóxicas, edad avanzada y enfermedad renal crónica<sup>(10)</sup>. Los AINE son responsables de hasta 15% de LRA vinculadas a uso de drogas y en algunas series han duplicado el riesgo de internación por LRA<sup>(10)</sup>. La alteración más común es la *LRA reversible o deterioro renal funcional* que responde a trastornos hemodinámicos transitorios, otras situaciones como la NTA, NTIA, necrosis papilar o vasculitis son mucho menos frecuentes. Este deterioro funcional retrocede habitualmente en las primeras 24 horas una vez suspendidos los AINE<sup>(10,11)</sup>. De mantenerse puede ser generador de lesión renal establecida principalmente NTA. Dosis y tiempo de administración son los principales aspectos vinculados al desarrollo de lesión renal<sup>(10)</sup>. La *nefritis tubulointersticial aguda (NTIA)* es una complicación menos frecuente y habitualmente se presenta con menos manifestaciones sistémicas que la NTIA vinculada a otras causas<sup>(10,11)</sup>. Es difícil predecir qué grupo de pacientes la padecerán. Si bien comparte los mismos factores de riesgo que el deterioro funcional transitorio muchas veces es una respuesta idiosincrática a la administración de un AINE determinado. La discontinuación del AINE es el tratamiento y la recuperación completa se observa habitualmente entre el primer mes y el año de suspendido el fármaco<sup>(10)</sup>. La necesidad de hemodiálisis transitoria es mayor en este grupo que en los que presentan una LRA hemodinámica.

La *necrosis papilar renal (NPR)* es una complicación infrecuente pero posible<sup>(10,11)</sup>. Responde a necrosis isquémica secundaria a vasoconstricción y se vincula habitualmente a una ingesta prolongada y excesiva de AINE en el contexto de hipovolemia mantenida. Si bien la ingesta de AINE se vincula a nefropatía aguda, es conocido el vínculo entre su consumo y el desarrollo de *enfermedad renal crónica (ERC)*<sup>(10)</sup>. Las lesiones vinculadas a ERC son habitualmente la NPR reiterada y la nefritis tubulointersticial crónica (NTIC). La *dísfunción renal subclínica (DRS)* a forma de "anomalías funcionales" es otra consecuencia de la prescripción de AINE<sup>(10,11)</sup>.

### Aspectos prácticos

Evalúe el riesgo individual identificando los pacientes con mayor riesgo de desarrollar LRA frente a la indicación de AINE.

En aquellos que presentan ERC o riesgo de desarrollar LRA sustituya los AINE por otro grupo analgésico.

Evite la administración de AINE en pacientes que asocian otros fármacos que alteran la hemodinamia renal como IECA o ARA, ya que pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los mismos y potenciar el riesgo de lesión renal aguda frente a eventos como ayuno prolongado, deshidratación, hipovolemia.

**Tabla V. Factores de riesgo para desarrollar NIC (Barret y cols.)<sup>(5)</sup>**

1. Función renal alterada pre-existente
2. Diabetes mellitus con función renal alterada
3. Volumen intravascular reducido <ul style="list-style-type: none"> <li>· Insuficiencia cardíaca congestiva</li> <li>· Diuréticos (especialmente furosemida)</li> <li>· Pérdida anormal de fluidos</li> <li>· Fallo hepático</li> <li>· Síndrome nefrótico</li> <li>· Deshidratación</li> </ul>
4. Hipotensión prolongada <ul style="list-style-type: none"> <li>· Uso concomitante de diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)</li> <li>· Complicación de angiografía coronaria</li> </ul>
5. Medios de contraste <ul style="list-style-type: none"> <li>· Grandes volúmenes (&gt; 140 ml)</li> <li>· Inyecciones repetidas dentro de las 72 horas</li> <li>· Elevada osmolaridad</li> </ul>
6. Diabetes mellitus
7. Drogas nefrotóxicas <ul style="list-style-type: none"> <li>· por ej. drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs)</li> <li>· Aminoglucósidos</li> </ul>
8. Edad avanzada
9. Hipertensión
10. Proteinuria (incluyendo síndrome nefrótico)
11. Mieloma múltiple
12. Hipercolesterolemia
13. Hiperuricemia
14. Hipercalcemia
15. Sepsis



## INDICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS, ANTIVIRALES, ANTIFÚNGICOS Y OTROS NEFROTÓXICOS

Muchos de los fármacos utilizados corrientemente son nefrotóxicos. Antibióticos aminoglucósidos, algunos betalactámicos y cefalosporinas, rifampicina, vancomicina, sulfamidas y tetraciclinas presentan diferente grado de nefrotoxicidad. Antifúngicos (anfotericina B, caspofungina), antivirales (aciclovir, ganciclovir) drogas poliquimioterápicas (cisplatino) e inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus) también se pueden comportar como nefrotóxicos<sup>(12,13)</sup>. Dada la extensa gama de fármacos nefrotóxicos, y lo frecuente de su uso, es de extrema utilidad contar alguna guía que oriente el ajuste de dosis o de frecuencia en función del filtrado glomerular. Existen fuentes de consulta en línea donde se puede encontrar una guía para el ajuste de fármacos en pacientes con disminución del filtrado glomerular, como por ejemplo: <http://nefrologiadigital.revistanefrologia.com/publicaciones/P1-E13/Cap-51.pdf>

### Aspectos prácticos

Frente a la prescripción de antibióticos, antivirales o antifúngicos en pacientes con ERC consulte si debe ajustar dosis o intervalo de administración.

## PREPARACIÓN PARA COLONOSCOPIA

El éxito diagnóstico de la colonoscopia (FCC) depende, en gran parte, de la adecuada visualización que se logra con una óptima preparación del colon. Los productos habitualmente prescritos con tal fin son las soluciones orales de fosfato sódico (FS) y las preparaciones de polietilenglicol (PEG). Existen múltiples reportes sobre el desarrollo de nefrocalcinosis e insuficiencia renal aguda con la utilización de soluciones de FS<sup>(14,15)</sup>. Se estima que estas complicaciones son infrecuentes en pacientes con un filtrado glomerular normal, a excepción de un subgrupo que presentaría algún tipo de predisposición a desarrollar nefropatía aguda por fosfato<sup>(14)</sup>. La presencia de insuficiencia renal conocida es una contraindicación para el uso de FS. Asimismo algunos factores como la HTA, edad avanzada, uso de AINE, diuréticos y/o IECA se asociaron al desarrollo de insuficiencia renal luego de la utilización de FS<sup>(14,15)</sup>. Si bien se trata de una entidad de baja frecuencia, se ha descrito la nefropatía aguda por fosfatos en pacientes sin alteraciones previas de la función renal que utilizaron FS para preparación colónica pre-endoscopia<sup>(14)</sup>.

### Aspectos prácticos

En pacientes con factores de riesgo para ERC solicite azoemia y creatininemia previo al estudio y estime el filtrado glomerular.

En aquellos con enfermedad renal conocida (filtrado glomerular < 60 ml/min) utilice soluciones isosmolares de PEG para preparación del colon.

En pacientes con ERC o factores de riesgo para el desarrollo de LRA asegure hidratación parenteral con SF durante las 12 horas previas al estudio.

Evite durante la preparación el uso concomitante de AINE, IECA y diuréticos

## OTRAS SITUACIONES QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE LESIÓN RENAL

La hipovolemia frecuentemente asociada a otros agravos renales es generadora de lesión renal por lo que es

un aspecto a cuidar en el perioperatorio. La hiponatremia es otra condición prevalente, frecuentemente favorecida por la reposición con suero glucosado o glucofisiológico

### Aspectos prácticos

Evite la hipovolemia.

Evite utilizar soluciones glucosadas para reposición de la volemia.

## EL COSTO RENAL DE LA LESIÓN AGUDA

Pese a la disponibilidad de sustitución de la función renal y otras medidas de soporte la mortalidad de los pacientes con lesión renal aguda continúa siendo elevada<sup>(16)</sup>. El antecedente de LRA (principalmente en quienes tienen enfermedad renal previa o múltiples comorbilidades) es factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) a mediano y largo plazo<sup>(16,17)</sup>. Los principales factores que se han vinculado a la presencia de ERC en aquellos pacientes que presentaron LRA fueron la edad avanzada, la concomitancia de comorbilidades y la presencia de insuficiencia renal al momento del alta hospitalaria<sup>(16,17)</sup>.

### Aspectos prácticos

Los pacientes que presentaron LRA deben ser reevaluados periódicamente luego del alta e ingresados en el Programa de Salud Renal.

## CONSIDERACIONES PARA DISMINUIR EL DESARROLLO DE LESIÓN RENAL EN EL PERIOPERATORIO DE CIRUGÍA GENERAL

### ¿El paciente tiene factores de riesgo para tener enfermedad renal?

Interrogue la presencia de HTA, diabetes, enfermedad vascular periférica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y hepatopatía. En quienes presenten factores de riesgo solicite: azoemia, creatininemia, gasometría venosa y examen de orina en busca de proteinuria.

### ¿Qué filtrado glomerular tiene?

En base al valor de creatinina, el sexo y la edad puede estimar el filtrado glomerular según tablas de Levey (<http://www.nefroprevencion.org.uy/Levey.pdf>).

### ¿Cómo evito/disminuyo la nefrotoxicidad vinculada al perioperatorio?

En aquellos con factores de riesgo para enfermedad renal o con enfermedad renal demostrada tenga en cuenta:

Evitar los **estudios contrastados** cuando sea posible. Cuando haya necesidad de realizarlos seleccionar un medio de contraste isosmolar y preparar al paciente para minimizar la lesión renal (internar, suspender IECA y diuréticos, hidratar 12 horas antes y 12 horas después del estudio, controlar la función renal en los días posteriores).

Si requiere **preparación del colon para estudios endoscópicos** sustituir las soluciones de fosfato sódico (fosfol, fleet, etc.) por polietilenglicol o la combinación de enemas asociados a bisacodilo v/o.

**Sustituya los AINE por fármacos menos nefrotóxicos** como el tramadol.

Evalúe la **nefrotoxicidad de antibióticos y otros fármacos que indique** y ajuste la dosis o el intervalo de administración al filtrado glomerular

**Evite la hipovolemia.**

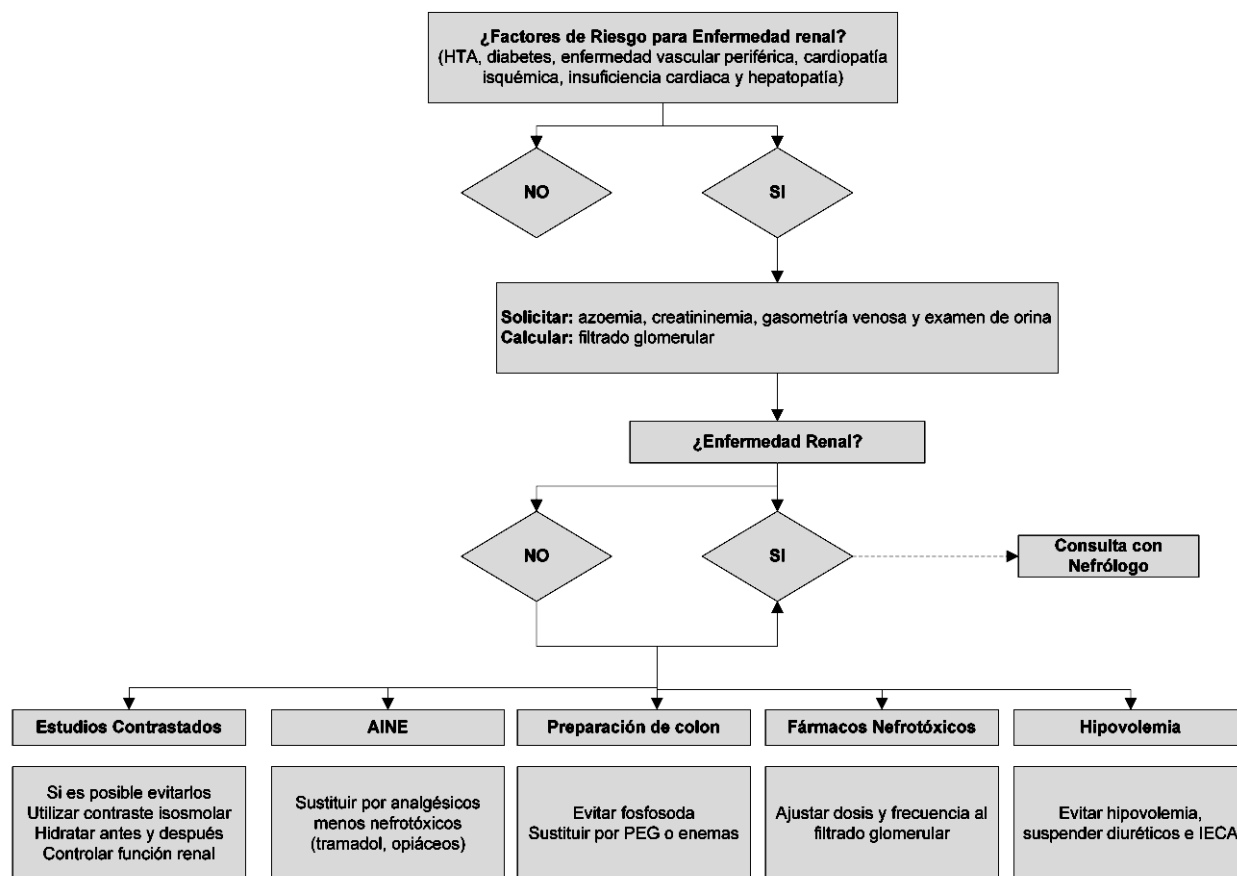
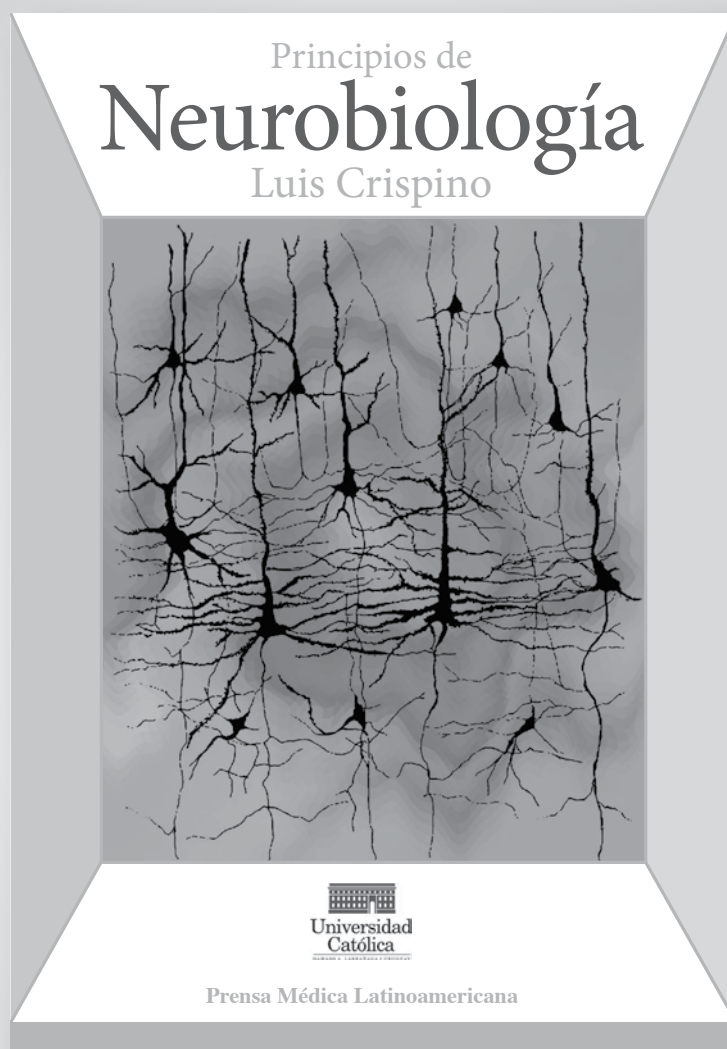


Fig. 1. Algoritmo de manejo para prevenir la lesión renal perioperatoria.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alcázar R, de la Torre M, Santana H. Avances en la insuficiencia renal aguda en el año 2008. *Nefrología* 2009;29 (Sup. Ext. 5):82-87.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
- Ostermann M, Chang R; Riyadh ICU Program Users Group. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care*. 2008;12(6):R144.
- Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, Campbell DA Jr. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology*. 2009;110(3):505-15.
- Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*. 2006;354(4):379-86.
- Gleeson TG, Bulughapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Dec;183(6):1673-89.
- Gleeson TG, O'Dwyer J, Bulughapitiya S, Foley DP. Contrast-induced nephropathy. *Br J Cardiol* 2004;11:AIC53-AIC61
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:930-6.
- Hogan S, Gurm HS. Preventing Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Primary PCI. *J Invasive Cardiol*. 2011;23(11):451-2.
- Ejaz P, Bhojani K, Joshi VR. NSAIDs and kidney. *J Assoc Physicians India* 2004;52:632-40.
- Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):488-96.
- Bourquin V. Antibiotics dosing strategies in chronic kidney disease. *Rev Med Suisse*. 2007;3(128):2280-2, 2284-8.
- Liles AM. Medication considerations for patients with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Nephrol Nurs J*. 2011;38(3):263-70.
- Korsten MA, Spungen AM, Rosman AR, Ancha HR, Post JB, Shaw S, Hunt KK, Williams R 3rd, Bauman WA. A prospective assessment of renal impairment after preparation for colonoscopy: oral sodium phosphate appears to be safe in well-hydrated subjects with normal renal status. *Dig Dis Sci*. 2010;55(7):2021-9.
- Wexner S, Beck D, Baron T et al. A consensus document on bowel preparation prior to colonoscopy. Practice/Clinical Guidelines published on: 04/2006 by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Disponibles en [http://e-dok.rm.dk/e-dok/e\\_700507.nsf/\\$CXIV/ATTACH-RMAP8EDM8V/\\$FILE/SAGES\\_Guideline\\_BOWEL\(1\)\(1\).pdf](http://e-dok.rm.dk/e-dok/e_700507.nsf/$CXIV/ATTACH-RMAP8EDM8V/$FILE/SAGES_Guideline_BOWEL(1)(1).pdf)
- Liaño F, Tenorio MT, Rodríguez-Mendiola N, Ponte B. Acute kidney injury as a risk factor for chronic kidney diseases in disadvantaged populations. *Clin Nephrol*. 2010;74 Suppl 1:S89-94.
- Ponte B, Felipe C, Muriel A, Tenorio MT, Liaño F. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3859-66.

# Novedad 2011



Vea contenidos y  
fichas técnicas  
en  
[www.prensamedica.com.uy](http://www.prensamedica.com.uy)

Casuística de interés

## ***Enfermedad de Addison como presentación de un síndrome pluriglandular autoinmune tipo 2***

### **Addison's disease as the mode of presentation of a type 2 pluriglandular syndrome**

**Dr. Santiago Acle**

Residente Clínica de Medicina "A".  
Facultad de Medicina. UdelaR.  
Montevideo.

**Dra. Ximena Añón**

Residente Clínica de Medicina "A".  
Facultad de Medicina. UdelaR.  
Montevideo.

**Dr. Álvaro Danza**

Asistente Clínica de Medicina "A" y del  
Departamento de Farmacología y  
Terapéutica.  
Facultad de Medicina. UdelaR.  
Montevideo.

**Dr. Raúl Pisabarro**

Profesor Agregado de Clínica Médica  
"A". Facultad de Medicina. UdelaR.  
Montevideo.

**RESUMEN: Arch Med Interna 2011 - XXXIII(3):65-69**

Los síndromes pluriglandulares autoinmunes se definen por la coexistencia de al menos dos insuficiencias glandulares a consecuencia de una pérdida de la inmunotolerancia. Existen 4 tipos, siendo el tipo 2 el más frecuente. Es condición indispensable la presencia de insuficiencia suprarrenal primaria para hacer el diagnóstico de éste último, pudiendo muchas veces ésta preceder a las otras endocrinopatías que lo conforman: enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus tipo 1. La insuficiencia suprarrenal primaria se caracteriza por la producción adrenal deficiente de cortisol, mineralocorticoides y andrógenos. Es una enfermedad poco frecuente que se presenta habitualmente en mujeres en edad media, siendo su etiología más prevalente la adrenalitis autoinmune. Se discute el caso de una paciente de 35 años que consulta por hiperpigmentación de piel y episodios presincoales como presentación de una Enfermedad de Addison. La paciente presentó además amenorrea de 8 años de evolución y un bocio grado II lo cual nos llevó a plantear que era portadora de un síndrome pluriglandular autoinmune tipo 2.

**Palabras clave:** Síndrome pluriglandular autoinmune, insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus tipo 2.

**SUMMARY: Arch Med Interna 2011 - XXXIII(3):65-69**

Polyglandular autoimmune syndromes are defined by the coexistence of at least two glandular deficiencies resulting from the loss of immune tolerance. There are 4 types, being type 2 the most frequently seen. The presence of primary adrenal insufficiency is essential to make diagnosis of type 2 polyglandular autoimmune syndrome, and it may precede the other two endocrinopathies that compose it: autoimmune thyroid disease and/or diabetes mellitus type 1. Primary adrenal insufficiency is characterized by deficient production of adrenal cortisol, mineralocorticoids and androgens. It is a rare disease that usually occurs in middle-aged women being autoimmune adrenalitis its most prevalent etiology. In this article, we discuss the case of a 35 year old patient who complained of skin hyperpigmentation and presyncopal episodes as presentation of an Addison disease. The patient also presented amenorrhea of 8 years of evolution and a grade II goiter which led us to the diagnosis of a polyglandular autoimmune syndrome type 2.

**Keywords:** Autoimmune polyglandular syndromes, primary adrenal insufficiency autoimmune thyroid diseases, type 1 diabetes mellitus.

## **INTRODUCCIÓN**

Los síndromes pluriglandulares autoinmunes (SPA) se definen por la presencia de dos o más insuficiencias glandulares endócrinas como consecuencia de un trastorno inmunomediado. En 1980 Neufeld y Blizzard introdujeron este

término en la literatura médica para describir la asociación entre insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) de causa autoinmune, tiroidopatía autoinmune y candidiasis crónica cutaneomucosa<sup>(1)</sup>. A partir de ese momento se delimitaron dos tipos principales de SPA: el tipo 1, dado por la asociación de al menos dos de las siguientes condiciones: ISP, candidiasis

crónica o hipoparatiroidismo crónico y el tipo 2, que asocia ISP, enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus (DM) tipo 1<sup>(2)</sup>. Actualmente hay descritas otras asociaciones menos frecuentes (insuficiencia gonadal primaria, hipopituitarismo, etc.) además de la presentación conjunta con otras enfermedades de naturaleza autoinmune no endocrinológicas, como vitíligo, anemia perniciosa, enfermedad celíaca y hepatitis. Al momento existen 4 tipos de SPA, siendo el SPA tipo 2 el más frecuente<sup>(1-3)</sup>.

La ISP o enfermedad de Addison es una patología infrecuente en la población general, presentándose con una sintomatología poco específica en sus etapas iniciales, lo que determina frecuentemente un retraso en su diagnóstico. Debe ser tenida en cuenta como diagnóstico diferencial en consultas por pérdida de peso, fatiga e hipotensión, ya que un tratamiento oportuno puede mejorar significativamente la sintomatología, complicaciones y el pronóstico del paciente<sup>(4,5)</sup>. Presentamos el caso de una paciente que consulta por hiperpigmentación, alopecia y episodios presincoales como presentación de una enfermedad de Addison en el contexto de un SPA.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años, raza blanca, que comienza un año previo a la consulta con hiperpigmentación de piel a nivel de cara y pliegues, comprometiendo progresivamente todo el cuerpo, mucosa de labios y faneras. El cuadro se acompaña de alopecia de axilas y miembros inferiores y adelgazamiento de aproximadamente 15 kg. El mes previo a la consulta presenta reiterados episodios presincoales. No relató fiebre ni síntomas respiratorios. Antecedentes personales: tabaquista, no tuberculosis, negaba conductas de riesgo para enfermedades de transmisión sexual. Antecedentes ginecoobstétricos: amenorrea desde hace 8 años. Antecedentes familiares: desconoce madre y padre, 3 hijos sanos. En la exploración física al ingreso se constata: regular estado general, desnutrición proteico calórica (IMC de 18 kg/m<sup>2</sup>), presión arterial de 100/50 mmhg, hiperpigmentación de piel y mucosas, melanoniquia de uñas de manos y pies, bocio grado II y a nivel cardiovascular un ritmo regular de 54 cpm junto a hipotensión ortoestática (Figuras 1 y 2).

De la analítica básica de laboratorio se destaca: Na<sup>+</sup>: 124 mmol/l y K<sup>+</sup>: 5,6 mmol/l, hemograma, azoemia, creatinina, funcional y enzimograma hepático: sin alteraciones. En lo que refiere al estudio hormonal se evidenciaron los siguientes resultados: ACTH francamente elevada: 1.323 ug/ml, (VN: 7 - 63,3) y cortisol muy por debajo del límite normal: 0,2 ug/dl (VN: 6 - 19); FSH y LH ambas elevadas; estradiol y progesterona muy disminuidas; TSH: duplicando su valor normal

y T3 y T4 libre descendidas. (Tabla I) La determinación de la actividad renina plasmática y la dosificación de aldosterona resultaron normales. El estudio inmunológico mostró: anticuerpos antiadrenales, antitiroglobulina y antiperoxidasa positivos, mientras que los antitransglutaminasa tisular y los antigladina, buscando enfermedad celíaca, fueron negativos. A nivel imagenológico, la tomografía de abdomen y pelvis mostró las glándulas suprarrenales de tamaño normal sin evidencias de calcificaciones, la ecografía de tiroides confirmó la presencia de bocio difuso no nodular y la radiografía de tórax fue normal.

A la vista del cuadro clínico y los resultados paraclínicos analizados se hizo diagnóstico de ISP o enfermedad de Addison, asociada a un hipotiroidismo primario de causa autoinmune bajo la forma de tiroiditis de Hashimoto. Estas dos entidades conforman el SPA tipo 2, que en el caso de la paciente que se presenta se asoció a un hipogonadismo hipergonadotrópico (insuficiencia ovárica prematura) de probable etiología autoinmune, como manifestación de una enfermedad endocrinológica menor.

La paciente recibió como tratamiento dieta con balance adecuado de sodio, terapia sustitutiva en base a hidrocortisona 30 mg/día y fludrocortisona 0,1 mg/día, complementando en la evolución con levotiroxina 50 ugs/día y terapia de remplazo hormonal con estrógenos y progestágenos. Presentó una notable mejoría de los síntomas, con un rápido ascenso ponderal, desaparición de los episodios de hipotensión y normalización de las alteraciones hidroelectrolíticas. Al mes de iniciado la terapia de remplazo con glucocorticoides y mineralocorticoides los valores de ACTH se normalizaron y las concentraciones de cortisol presentaron un significativo ascenso (Tabla II). En controles posteriores se le realizó una

Tabla I. Estudio hormonal.

Eje HHA	ACTH	1.323 ug/dl ↑↑↑
	Cortisol	0,2 ug/dl ↓↓
Eje HHG	FSH	79 mU/ml ↑↑
	LH	45 mU/ml ↑↑
	Estradiol	< 10 pg/ml ↓
	Progesterona	0,70 pg/ml ↓
Eje HHT	TSH	8,1 uUI/ml ↑
	T3	1,1 pg/ml ↓
	T4	0,4 ng/dl ↓

HHA: hipotálamo-hipofisario-adrenal  
HHG: hipotálamo-hipofisario-gonadal  
HHT: hipotálamo-hipofisario-tiroideo



Fig. 1. Hiperpigmentación y adelgazamiento de la paciente. La foto de la izquierda corresponde al 2008 y la de la derecha a su internación en el 2010.



Fig. 2. Hiperpigmentación de manos, uñas y encías.

**Tabla II. Evolución del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal con la terapia de remplazo farmacológico.**

	Día 1 HCT+FCT	Día 7 HCT+FCT	Día 30 HCT+FCT	Valores de referencia
ACTH	1323	230,3	38,8	7-63,3 ug/dl
Cortisol	0,22	1	3,4	6-19 ug/dl

HCT: hidrocortisona  
FCT: fludrocortisona

**Tabla III. Clasificación de los síndromes pluriglandulares autoinmunes según Neufeld y Blizzard.**

	Presencia de 2 o más de las siguientes afecciones:
SPA-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Candidiasis crónica</b></li> <li>• <b>Hipoparatiroidismo crónico</b></li> <li>• <b>Enfermedad de Addison</b></li> </ul>
SPA-2	Enfermedad de Addison + enfermedad tiroidea autoinmune y/o DM tipo 1
SPA-3	Enfermedad tiroidea autoinmune asociada a otras enfermedades autoinmunes, excluyendo: Addison y/o hipoparatiroidismo
SPA-4	Combinaciones de enfermedades autoinmunes no incluidas en los grupos previos

Modificada de Betterle C. et al.<sup>(6)</sup>.

densitometría ósea, estudio del metabolismo fosfocálcico y dosificación de 250 vitamina D, los cuales fueron normales, y se insistió en el estudio de sus hijos, dado que el SPA es una enfermedad de carácter hereditario.

## DISCUSIÓN

Los SPA se caracterizan por la coexistencia de al menos dos insuficiencias glandulares a consecuencia de una pérdida de la inmunotolerancia por autoanticuerpos o linfocitos T activados frente a antígenos propios<sup>(2)</sup>. En su etiopatogenia interviene un infiltrado inflamatorio crónico a predominio linfocitario que genera una lenta y progresiva destrucción de los órganos endocrinos. Esta gradual evolución ocasiona un periodo preclínico donde son detectables los anticuerpos frente a la célula diana sin que haya una destrucción total, y un periodo posterior que, dejado a su libre evolución puede llevar a la insuficiencia glandular. En el año 2002 Bettelle *et al.* publicaron una clasificación basada en la propuesta por Neufeld y Blizzard que divide a los SPA en 4 tipos: SPA tipo 1: debe presentar al menos 2 de las siguientes características: candidiasis crónica, hipoparatiroidismo crónico e ISP; SPA tipo 2 o síndrome de Schmidt: obligatoriamente cursa con ISP asociando a enfermedad tiroidea autoinmune y/o DM tipo 1; SPA tipo 3: presenta enfermedad tiroidea autoinmune y otras enfermedades autoinmunes, exceptuando la ISP, la candidiasis crónica o el hipoparatiroidismo; SPA tipo 4: 2 o más enfermedades autoinmunes específicas de órgano que no cumpla los criterios de tipo 1, 2 ni 3<sup>(2)</sup> (Tabla III).

### SPA TIPO 2 O EX SÍNDROME DE SCHMIDT

Su prevalencia se ha estimado en 1,5 a 4,5 casos por 100.000 habitantes, siendo el más común de los SPA. Afecta

**Tabla IV. Frecuencia de presentación de las enfermedades autoinmunes en el SPA tipo 2.**

Enfermedad mayor	%
• Enfermedad de Addison	100
• Patología tiroidea autoinmune	69 - 82
• DM tipo 1	30 - 52
Enfermedad menor	%
• Vitíligo	4,5 - 11
• Gastritis atrófica	11
• Hipogonadismo hipergonadotrópico	4 - 9
• Hepatitis autoinmune	4
• Alopecia	1 - 4
• Neoplasias	2
• Anemia perniciosa	1 - 4,5
• Miastenia Gravis	0

Modificado de Betterle C. et al.<sup>(6)</sup>.

preferentemente a mujeres de mediana edad (edad media: 35 años), tal como el caso que presentamos, siendo muy rara su manifestación en la infancia<sup>(6)</sup>. Puede surgir en varias generaciones de una misma familia ya que se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta<sup>(7)</sup>. Se lo ha vinculado con diferentes alelos HLA, particularmente con una mayor prevalencia de HLA-DR3 y/o DR4<sup>(8)</sup>. Es condición indispensable la presencia de ISP para hacer su diagnóstico, pudiendo muchas veces ésta preceder a las otras endocrinopatías (enfermedad tiroidea autoinmune y/o DM tipo 1), aun cuando su curso sea aparentemente indolente. Se considera que aproximadamente 75% de los casos de SPA tipo 2 se presentan con la combinación de falla adrenal y falla tiroidea<sup>(9)</sup>. Puede asociar enfermedades autoinmunes menores como vitíligo, gastritis crónica atrófica, hipogonadismo hipergonadotrópico, etc. En orden decreciente, las enfermedades que forman parte del SPA tipo 2 son: ISP (100%), tiroiditis autoinmune (69%), DM (52%), vitíligo (11%), hipogonadismo (9%) (Tabla IV).

La Enfermedad de Addison se caracteriza por la producción insuficiente por parte de la glándula suprarrenal de cortisol, mineralocorticoides y andrógenos. Tiene una incidencia de 0,83 casos/100.000 habitantes y una prevalencia de 4 - 6 casos/100.000 habitantes, siendo su edad media de presentación los 40 años<sup>(10)</sup>. Su etiología más prevalente en la actualidad es la adrenalitis autoinmune, con 70 a 90%. Otras causas mucho menos frecuentes son: infección por tuberculosis (principal causa del siglo pasado), hemorragia o infarto adrenal, otras infecciones (histoplasmosis, citomegalovirus, VIH, sífilis), enfermedad adrenal metastásica y secundaria a fármacos<sup>(5)</sup>. Entre las principales manifestaciones clínicas de la insuficiencia adrenal se mencionan: astenia, hiperpigmentación, anorexia, hipotensión y trastornos gastrointestinales (Tabla V). Suelen aparecer en forma insidiosa y es necesaria una destrucción de 90% de la corteza adrenal para que se manifiesten.<sup>5</sup> Los síntomas pueden agruparse según el déficit que se produce:

Déficit de glucocorticoides: hiperpigmentación de piel y mucosas, tal como el caso clínico que presentamos. Ésta es producida por el aumento del precursor del ACTH que produce ACTH y MSH (hormona estimulante de los melanocitos). La carencia de cortisol genera fatigabilidad muscular, hipogli-

**Tabla V. Manifestaciones clínicas y paraclínicas más frecuentes en la enfermedad de Addison.**

	Porcentaje (%)
• Cansancio, fatiga	100
• Anorexia	100
• Pérdida de peso	100
• Hipotensión	88
• Síntomas gastrointestinales	92
o Náuseas	86
o Vómitos	75
o Constipación	33
o Dolor abdominal	31
o Diarrea	16
• Parestesias	16
• Dolores musculares	12
• Vitíligo	10-20
• Calcificaciones auriculares	5
• Hiperpigmentación	94
• Hiponatremia	88
• Hiperpotasemia	64
• Hipercalemia	6
• Anemia	40

Modificado de O. González-Albarrán et al.<sup>(14)</sup>.

cemia, síntomas digestivos como diarrea y/o estreñimiento, y síntomas psiquiátricos como irritabilidad e insomnio.

**Déficit de mineralocorticoides:** hipotensión arterial, hipotensión ortostática, palpaciones y síncope, manifestaciones presentes en el caso clínico que presentamos.

**Déficit de andrógenos:** pérdida del vello axilar y pubiano, descenso de la libido y oligomenorrea<sup>(11)</sup>.

Aunque el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal debe confirmarse con una valoración funcional del eje hipofisario-adrenal, en los casos de elevada sospecha y gravedad, debe iniciarse el tratamiento sin esperar los resultados de los exámenes diagnósticos<sup>(12)</sup>. Para realizar el diagnóstico de enfermedad de Addison, además de las manifestaciones clínicas, es necesaria la determinación sérica de cortisol y ACTH. Los valores normales de cortisol oscilan entre 5 y 20 ug/dl en la mañana. Se acepta como criterio definitivo de insuficiencia adrenal un cortisol < 5 ug/dl mientras que valores  $\geq$  18 ug/dl excluyen el diagnóstico. La determinación asociada de ACTH no sólo permite apoyar el diagnóstico, sino que también ayuda a facilitar la distinción entre una insuficiencia adrenal primaria y secundaria. Se considera ISP a valores de ACTH elevados > 100 pg/ml (valores normal es de 10 a 100 pg/ml), mientras que en la insuficiencia suprarrenal secundaria los valores de ACTH son bajos o indetectables. Cuando se sospecha una insuficiencia suprarrenal y las determinaciones hormonales no definen claramente el trastorno, debe realizarse una prueba de estimulación rápida con ACTH. En este examen diagnóstico se utilizan 250 ugs de cosintropina (1-24 ACTH) intravenoso y se mide la concentración de cortisol a los 30 minutos y a la hora. Se considera una prueba normal, en la que se generan niveles de cortisol  $\geq$  a 18 ug/dl, excluyendo así el diagnóstico de ISP, mientras que una respuesta menor lo confirma<sup>(12-14)</sup>.

Una vez confirmada la ISP debemos investigar su etiología. Para ello se solicita:

- Anticuerpos antipararrenales: presentan elevada sensibilidad y especificidad teniendo carácter diagnóstico de adrenalitis autoinmune. Sus valores descienden con el tiempo, no siendo útiles para la monitorización del estado clínico y ni como guía terapéutica<sup>(4)</sup>.
- Anticuerpos anti 21-hidroxilasa: presentes en 80% de las adrenalitis autoinmunes, no disponibles en nuestro medio<sup>(14)</sup>.
- Estudios de imagen: Tomografía computada o resonancia magnética: las glándulas normales o atroficas bilateralmente son características de la adrenalitis autoinmune. En la etiología tuberculosa podemos encontrar calcificaciones, mientras que el agrandamiento glandular es característico de la enfermedad adrenal metastásica o neoplasias primitivas, hemorragias suprarrenales e infecciones micóticas y víricas<sup>(4)</sup>.
- Otra paraclínica según la causa planteada: radiografía de tórax, PPD, VIH, VDRL, etc.

El tratamiento de la enfermedad de Addison consiste en reemplazar el glucocorticoide y el mineralocorticoide faltantes. La terapéutica de elección es la hidrocortisona, por su actividad glucocorticoidea, a dosis de 30 mg/día vía oral, 20 mg por la mañana y 10 mg por la tarde, con el objetivo de mantener el ritmo circadiano del cortisol; y la fludrocortisona, por su actividad mineralocorticoidea, a dosis de 0,05 a 0,2 mg por día<sup>(16)</sup>. Deben administrarse las dosis mínimas necesarias, siendo la desaparición de los síntomas, la ausencia de hipotensión ortostática y la normalización del ionograma los parámetros que nos indican que la dosificación del tratamiento es la correcta. Su efecto adverso mas frecuente es el insomnio, el cual se previene administrando la última dosis de hidrocortisona en la tarde. Otras opciones de tratamiento son la prednisona o la dexametasona, pudiendo ser útiles en pacientes y situaciones concretas. La dosis habitual de prednisona es de 5 a 7,5 mg/día<sup>(13-15)</sup>. Los pacientes deben ser educados para que lleven consigo un elemento que recuerde que son portadores de enfermedad de Addison. En situaciones que aceleren el metabolismo hepático de la hidrocortisona como fiebre, infecciones, stress e interacciones medicamentosas (comitoina, barbitúricos, rifampicina), es necesario incrementar la dosis de hidrocortisona al doble y en algunos casos al triple, por tres días o más, según la evolución. Pacientes con intolerancia digestiva alta, intervenciones quirúrgicas y/o traumas graves deben recibir hidrocortisona por vía intravenosa o intramuscular, y así evitar el desarrollo de una crisis adrenal aguda<sup>(5,13)</sup>. A todos los pacientes con ISP de causa autoinmune se les debe determinar TSH, T4, anticuerpos antitiroideos y glicemia, ya que a un porcentaje no menor de éstos pacientes puede desarrollar una o más endocrinopatías adicionales. Entre 69 y 82% de los SPA tipo 2 presentan asociada tiroiditis autoinmune a forma de hipertiroidismo primario (Enfermedad de Graves) o hipotiroidismo primario (Tiroiditis de Hashimoto), siendo más prevalente la asociación enfermedad de Addison e hipotiroidismo.<sup>6</sup> Generalmente, la enfermedad de Graves se desarrolla antes de la ISP, a una edad media de 31 años, mientras que la tiroiditis crónica se manifiesta simultáneamente o un año después del diagnóstico de enfermedad de Addison, con una media de edad de presentación de 39,6 años<sup>(6)</sup>. Para realizar el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune es necesario dosificar los anticuerpos contra antígenos específicos tiroideos como antitiroglobulina, antiperoxidasa (antimicrosomales) y anti-receptor TSH, los cuales en ocasiones preceden por años a las manifestaciones clínicas de la enfermedad<sup>(16)</sup>. La DM tipo 1 se produce entre 30 y 52% de los pacientes con SPA

tipo 2. La edad media de presentación es menor a 28 años. Los pacientes con DM en el contexto del SPA tipo 2 tiene una alta frecuencia de anticuerpos antiglutamato decarboxilasa, antiislotos pancreáticos y antiinsulina positivos y puede presentarse de forma aguda o tener un inicio más insidioso como en la diabetes autoinmune latente del adulto<sup>(2,6)</sup>. Es característico el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes menores en el SPA tipo 2, se citan como ejemplo: hipogonadismo hipergonadotrópico, vitiligo, alopecia, hepatitis autoinmune, gastritis atrófica crónica y anemia pernicioso. Estas enfermedades se presentan con una frecuencia más baja en comparación con el SPA tipo 1<sup>(6)</sup>.

Por otro lado, el caso clínico que presentamos asocia insuficiencia ovárica prematura, que se define como el cese de la menstruación antes de los 40 años. Son criterios diagnósticos: amenorrea de más de cuatro meses en mujer menor de 40 años y concentraciones de FSH mayores a 40 mU/ml y de estradiol menores de 20 ng/ml (hipogonadismo hipergonadotrópico), con una diferencia entre 30 y 45 días. Presenta distintas causas, siendo la etiología autoinmune la responsable de 15 a 30% de las fallas ováricas prematuras<sup>(17)</sup>. Son característica de esta entidad; la presencia de autoanticuerpos anti ovarios, infiltración linfocítica ovárica y la asociación con otras enfermedades autoinmunes endocrinológicas<sup>(18)</sup>. Forma parte del SPA tipo 1 en aproximadamente el 60% de los casos, mientras que su presentación en el tipo 2 es mucho menor, pudiendo alcanzar un 10%<sup>(6)</sup>.

La detección temprana de la enfermedad endocrinológica y su tratamiento antes de que produzca una morbilidad significativa son claves para un manejo exitoso del paciente con un SPA. El tratamiento de las distintas endocrinopatías asociadas no varía del que se haría ante cada afección en forma aislada. Sin embargo, vale la pena recordar que en los pacientes con hipotiroidismo y enfermedad de Addison, se debe primero normalizar la función adrenal y luego la tiroidea, ya que de lo contrario puede producirse una crisis adrenal aguda. Por otra parte, una reducción en los requerimientos de insulina puede ser el primer signo de la enfermedad de Addison en pacientes con DM tipo 1. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con tiroxina o simplemente modificar la dosis de insulina, es prudente investigar la posible coexistencia de una insuficiencia suprarrenal subyacente. Está empezando a plantearse la posibilidad de iniciar tratamientos profilácticos antes de que aparezcan las diferentes enfermedades del SPA y es un objetivo no muy lejano instaurar tratamientos que permitan prevenir o al menos frenar la progresión de estas enfermedades<sup>(1,3,6)</sup>.

## CONCEPTOS CLAVE

En todo paciente que se realiza el diagnóstico de ISP de causa autoinmune, debemos buscar la presencia de otras endocrinopatías inmunomediadas dada su frecuente asociación.

Existen 4 tipos de SPA, siendo el tipo 2 es el más frecuente de los descritos.

La detección temprana de autoanticuerpos órgano específicos en pacientes con una endocrinopatía autoinmune, facilita la identificación de pacientes con riesgo de desarrollo futuro de otras endocrinopatías autoinmunes.

El descubrimiento precoz de una endocrinopatía asocia-

da y su tratamiento antes de que se haga sintomática, son claves en el manejo exitoso del paciente con un SPA, mejorando así su pronóstico funcional y vital.

Actualmente, el abordaje de estas enfermedades se limita a la terapia de reemplazo farmacológico. Sin embargo, el progreso en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos en juego, generan como meta a futuro establecer tratamientos que permitan prevenir, o al menos frenar, la progresión a un daño irreversible en múltiple órganos endócrinos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* 1981; 60: 355-362.
2. Betterle C et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23: 327-364.
3. Molina Garrido MJ. Síndrome pluriglandular autoinmune. Revisión. *An. Med. Interna (Madrid)* 2007; 24(9): 445-452.
4. Fernández Serrano F, et al. Insuficiencia suprarrenal primaria como primera manifestación de un síndrome pluriglandular autoinmune, *SEMERGEN* 2005;31(1):31-34.
5. Lovas K, Husebye E. Addison's disease. *Lancet*. Junio 2005(9476);365:2081-2061
6. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004;137:225-233.
7. Eisenbarth GS, Wilson PN, Ward F, Buckley C, Lebovitz H. The polyglandular failure syndrome: disease inheritance, HLA-type, and immune function studies in patients and families. *Ann Int Med* 1979; 91:528-533.
8. Badenhop K, Walfish PG, Rau H, Fisher S, Nicolay A, Bogner U, Schleusener H, Usadel KH. Susceptibility and resistance alleles of human leukocyte antigen (HLA) DQA1 and DQB1 are shared in endocrine autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2112-2117.
9. Graves L, Klein R, Walling A. Addisonian crisis precipitated by thyroxine therapy: a complication of type 2 autoimmune polyglandular syndrome. *Southern Medical Journal*. Agosto 2003;96(8):824-827
10. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *Current-concepts*. *N Engl J Med* 1996;335:1206-12.
11. Werbel SS, Ober KP. Acute Adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:303-328.
12. O. González-Albarrán, R. García Robles. Insuficiencia suprarrenal primaria. *Medicine*. 2000; 8(22): 1141-1147.
13. J.J. Corrales Hernández. Insuficiencia suprarrenal crónica primaria: enfermedad de Addison. Insuficiencia suprarrenal aguda. Hipoaldosteronismos hiporreninémicos e hiperreninémicos. Pseudohipoaldosteronismos. *Medicine*. 2008;10(15):986-996
14. O. González-Albarrán, R. García Robles. Protocolo se sospecha de insuficiencia suprarrenal. *Medicine*. 2000; 8(22): 1168-1169.
15. Ten S, New M, Maclaren N. Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab*. Julio 2001;86 (7):2909-2922.
16. G. Martínez Díaz-Guerra, A. Serracarla Pla, E. Jódar Gimeno y F. Hawkins Carranza. Patología tiroidea. Clasificación. Evaluación de la función tiroidea. Anticuerpos antitiroideos. Tiroglobulina. Imagen en tiroideos: ultrasonografía, gammagrafía, TAC y PET. Punción-aspiración de tiroides. *Medicine*. 2008;10(14):889-887.
17. Scaglia, J. Premature Ovarian Failure. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2007; 44:242-247
18. Hoek A, Schoemaker, Drexhage A. Premature Ovarian Failure and Ovarian Autoimmunity. *Endocrine Reviews*. 1997; Vol. 18. No 1:107-132.





# SOCIEDAD DE DIABETOLOGIA Y NUTRICION DEL URUGUAY

## CONCRECIÓN DE UN SUEÑO

Estimados amigos, colegas y personas con diabetes.

Tenemos el agrado de comunicar el reconocimiento de parte del Ministerio de Educación y Cultura, del postgrado de "Especialista en Diabetología".

El mismo se gesta a través del convenio entre: la Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay (SDNU), la Universidad Católica "Damaso Antonio Larrañaga" (UCUDAL), a través de la facultad de Psicología, y Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE).

Nuestra sociedad, desde sus inicios en la década de los años 70, ha tenido, como objetivo, el desarrollo de la actividad científica y la formación de nuevos profesionales en el área de la diabetes, contemplando la cobertura asistencial pública y privada de Montevideo y el Interior del país.

El desarrollo de esta actividad en el transcurso de estos años se podría resumir destacando los eventos más trascendentes:

- Octubre de 1972 se realizan en Montevideo las IV Jornadas Rioplatenses de Diabetes y el 1er Congreso Latinoamericano de Diabetes.
- En 1978 la Dra. Perla Temesio es coordinadora, en Montevideo, del 1er Simposio Latinoamericano de Diabetes Mellitus.
- En dicho simposio recibe la Medalla Hagedorn, instituida por la Nordisk Insulinlaboratorium Foundation de Dinamarca, que premia la labor Científica sobre Diabetes desarrollada en Latinoamérica.
- Desde el año 1957, Cursos de Diabetes para Postgraduados, hasta la actualidad.
- Por iniciativa de SDNU y con el aval de la Escuela de Postgraduados se crea en el año

1987 "La Escuela de Diabetes", **realizándose 8 cursos, 6 reciclajes, formándose más de 100 especialista en diabetes.**

- Seminario-Taller en base al análisis de Historias Clínicas sobre Diabetes Mellitus 1997, 1998 y 2001 en conjunto con Archivos de Medicina Interna.
- Congreso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) en el año 2001. Cursos de Educación Médica Continua desde su acreditación en el año 2003.
- Realización de 3 congresos nacionales de Diabetes Mellitus.

Los doctores, Ana Jorge, Susana Maggiolo, Roberto Estrade, y Juan Fraschini, discípulos directos de la Dra. Perla Temesio, y maestros de las generaciones posteriores, pudieron plasmar el sueño de mantener la identidad propia de la diabetología uruguaya a través de la concreción de este postgrado, y culminar esta labor honorable y generosa que desarrollaron durante estos largos años.

Por todo esto queremos, por este medio, hacer llegar nuestro agradecimiento a tan distinguidos maestros, y a todos los profesionales que colaboraron con ellos para la elaboración de los cursos, a las anteriores comisiones directivas de la SDNU que brindaron el apoyo institucional, al Comité de Educación de esta Sociedad, en el asesoramiento técnico, a la UCUDAL y ASSE, por la infraestructura administrativa y pedagógica que hizo posible esta realidad que hoy compartimos con mucha alegría.

Sin otro particular, saludamos a todos Uds, con nuestro mayor aprecio.

**Comisión Directiva**

## Casuística de interés

# ***Púrpura de Schönlein-Henoch, presentación en el adulto*** **Schönlein-Henoch purpura, presentation in the adult**

### **Dr. Rodrigo Andrade**

Residente de Medicina Interna. Clínica Médica "A". Facultad de Medicina UdelaR. Montevideo.

### **Dra. Ximena Añón**

Residente de Medicina Interna. Clínica Médica "A". Facultad de Medicina UdelaR. Montevideo.

### **Dra. Verónica Pérez**

Especialista en Medicina Interna. Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina UdelaR. Montevideo.

### **Dr. Mauricio Amaral**

Especialista en Medicina Interna. Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina UdelaR. Montevideo.

### **Dra. Laura Liambí**

Especialista en Medicina Interna. Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina UdelaR. Montevideo.

### **Dra. Cecilia Baccino**

Residente de Nefrología. Cátedra de Nefrología. Facultad de Medicina UdelaR. Montevideo.

### **Dra. Ximena Cabrera**

Especialista en Nefrología. Asistente de la Cátedra de Nefrología. Facultad de Medicina UdelaR. Montevideo.

### **Dr. Alfredo Álvarez Rocha**

Profesor Director de la Clínica Médica "A" Facultad de Medicina UdelaR. Montevideo.

### **RESUMEN: Arch Med Interna 2011 - XXXIII(3):71-75**

Las vasculitis sistémicas son un grupo heterogéneo de enfermedades de baja prevalencia, que afecta a vasos de diferente calibre siendo el hecho patogénico principal la inflamación de la pared vascular. Dentro de estas, se encuentra el Púrpura de Schönlein-Henoch (PSH), una vasculitis sistémica de pequeño vaso que se presenta en más de 90% de los casos en la edad pediátrica, con una incidencia de 13,5/100.000 habitantes y un pronóstico generalmente benigno. La presentación en la edad adulta es infrecuente, con una incidencia de 0,03-0,35/100.000 habitantes. Clínicamente se manifiesta con púrpura palpable, artritis, dolor abdominal y compromiso renal. La forma de presentación en niños y adultos es similar, siendo el pronóstico menos favorable en los adultos, condicionado principalmente por la afección renal. Con respecto al tratamiento, dado que no se dispone en la literatura internacional de estudios clínicos controlados, la evidencia actual se basa únicamente en la opinión de expertos, lo que determina que el tratamiento del PSH sea debatido y controversial, contando con un arsenal terapéutico variado, que abarca desde antiinflamatorios no esteroides (AINE), hasta corticoesteroides, inmunosupresores y en algunos casos plasmaféresis.

**Palabras clave:** Vasculitis; Púrpura de Schönlein-Henoch.

### **SUMMARY: Arch Med Interna 2011 - XXXIII(3):71-75**

Systemic vasculitis are a group of low prevalence disorders that affect vessels of different caliber, having a heterogeneous clinical presentation. Among these, Schönlein-Henoch Purpura (HSP), defined as a systemic vasculitis of small vessel that present in over 90% of cases in children, with an incidence of 13,5 per 100,000 inhabitants, with a generally benign prognosis. The presentation in adulthood is rare, reaching an incidence of 0.03-0.35/100.000 per inhabitants. It typically presents with palpable purpura, arthritis, abdominal pain and renal involvement. According to different series, the presentation in children and adults is similar, having a less favorable prognosis in adults conditioned by kidney disease. Since no controlled clinical trials are available, current evidence is based solely on expert opinion. Therapeutic approach includes nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) corticosteroids, immunosuppressive drugs and in some cases plasmapheresis.

**Keywords:** Vasculitis. Henoch-Schönlein Púrpura

## **INTRODUCCIÓN**

El término púrpura o síndrome de Schönlein-Henoch fue introducido por Schönlein en 1837, para describir el caso de un niño, el cual clínicamente se presentó con púrpura y artritis.

Fue en el año 1874, en que Henoch añadió a esta descripción original la afectación intestinal y renal, por lo que desde ahí, el nombre síndrome de Schönlein-Henoch parece el más adecuado históricamente<sup>(1,2)</sup>. Forma parte de un grupo de enfermedades donde el hecho patogénico central es la inflamación de la pared vascular, afectándose principalmente los vasos de pequeño calibre, de diferentes

localizaciones, de ahí su presentación clínica heterogénea.

A pesar del tiempo transcurrido desde su descripción inicial, la etiopatogenia no es bien conocida, no disponiéndose de criterios diagnósticos universalmente aceptados ni de un tratamiento médico estandarizado<sup>(1,2)</sup>.

Es considerada la vasculitis más frecuente de la edad pediátrica, con una incidencia de hasta 13.5 /100.000 habitantes<sup>(3-5)</sup>. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por la tríada de púrpura no trombocitopénico, afectación articular (artritis o artralgiyas) y dolor abdominal, a lo que se añade en una proporción variable de pacientes la existencia de afectación renal<sup>(6,7)</sup>.

En los adultos, su incidencia cae notoriamente, presentándose en 0,03-0,35/100.000 habitantes<sup>(8)</sup>, siendo más frecuente en el sexo masculino que en el femenino<sup>(1,2)</sup>. Tiene un pronóstico menos favorable que en la edad pediátrica, siendo la afectación renal la manifestación más importante, ya que ésta marca el pronóstico y tiene un rol preponderante desde el punto de vista terapéutico.

El diagnóstico de esta entidad se basa por tanto en pilares clínicos, paraclínicos y anatómopatológicos, con demostración de la existencia de una vasculitis leucocitoclástica y característicamente por la demostración de depósitos vasculares de IgA en la inmunofluorescencia directa tanto en la piel como en cualquiera de las biopsias de los órganos afectados<sup>(9)</sup>.

El objetivo de este artículo es describir un caso de PSH en la edad adulta y realizar una revisión de la literatura.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se describirá un caso clínico de Púrpura de Schönlein Henoch, con compromiso cutáneo y renal de presentación en la edad adulta.

Se realizó una revisión de la literatura en las siguientes bases bibliográficas: PubMed, LILACS, Scielo, Springer entre 1978-2010.

## CASO CLÍNICO

Hombre, de 52 años, procedente de Montevideo, con antecedentes personales de hipertensión arterial y accidente cerebro vascular isquémico en el año 2001 sin secuelas.

Consultó por cuadro de 10 días de evolución dado por dolor abdominal tipo cólico difuso y lesiones de piel en MM.II. (Figura 1) y orinas hipercoloreadas.

Del examen físico se destaca: lesiones de tipo púrpura palpable, confluentes, con componente necrótico y elementos inflamatorios en tercio inferior de piernas.

Resto del examen físico sin alteraciones.

De la paraclínica se destaca: hemograma sin plaquetopenia, crisis normal. Azoemia: 60 mg/dl, creatininemia: 0.97 mg/dl. Examen de orina: Hemoglobina +++, proteinuria 2.27 g/dl, cilindros hialinogranulosos.

Urocultivo negativo. Ecografía de aparato urinario normal.

Con planteo clínico de vasculitis sistémica con afectación cutáneo-renal, se solicitan estudios diagnósticos complementarios, de los que se destacan: Proteinuria en 24 horas: 1,46 g/24 hs.

Dosificación de: ANA, ANCA, Ac antiMBG, crioglobulinas negativos. Complemento y PEF normales. Dosificación de IgA normal. Serología para HIV, VDRL, VHC, VHB: negativos.

FGC gastritis crónica. Sangre oculta en heces: negativa.

Biopsia de lesiones cutáneas: vasculitis leucocitoclástica.

Dada la presencia de elementos de lesión glomerular se decide realización de punción biopsia renal (Figura 2), la cual evidencio: muestra de 16 glomérulos con 12% de obsolescencia, uno de ellos evidenciaba lesión de esclerosis seg-



Fig. 1. Lesiones en MMII, de tipo púrpura palpable, confluentes, con componente necrótico.

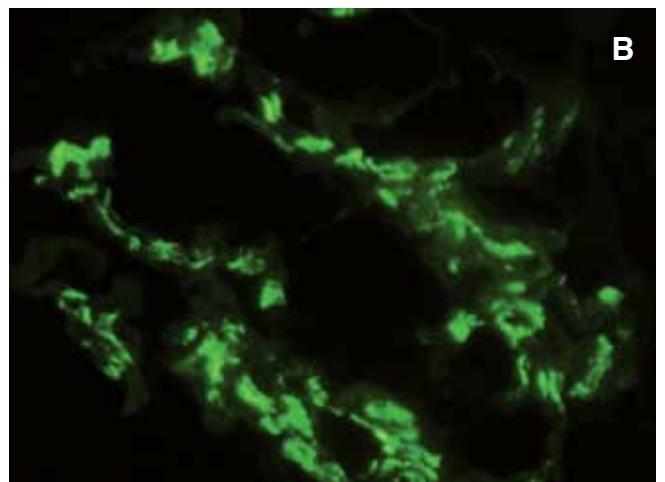
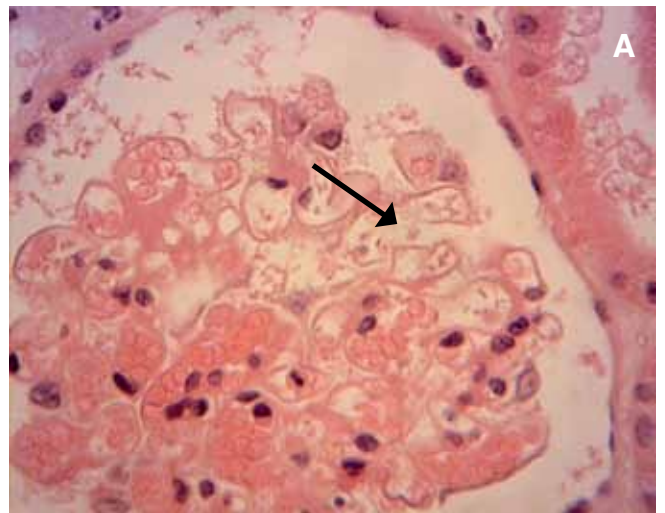


Fig. 2. Histopatología renal.

A. Se observa rotura de la MBG (flecha), con salida de plaquetas y pequeños tractos de fibrina al espacio urinario (inflamación capilar).

B. Inmunofluorescencia depósitos mesangiales de IgA, imagen clásica en árbol podado.

mentaria, en tanto que el resto tenían un moderado aumento de la matriz mesangial así como ssas capilares obliteradas.

Se observa rotura de la membrana basal glomerular (Figura 2A, flecha), con salida de plaquetas y pequeños tractos de fibrina al espacio urinario. Hay escasos PMNs circulantes. El sector Túbulointerstitial presenta una atrofia tubular con fibrosis intersticial de 30% de la corteza analizada. Hay moderados sectores con lesión tubular aguda, con ocasionales cilindros hemáticos y proteicos, destacándose zonas con capilares peritubulares dilatados por la presencia de abundantes glóbulos rojos. En el sector vascular hay arteriolas con hipertrofia y edema de la capa media. Otras arteriolas muestran una franca disminución de su luz, con necrosis fibrinoide parietal.

La inmunofluorescencia fue: IgA+++ mesangial, IgG difuso mesangial, IgM negativa, positiva en cilindros, C3+ positivo mesangial, fibrinógeno positivo en caillares glomerulares (Figura 2 B).

Se concluye que se trata de una Nefropatía con depósitos mesangiales dominantes de IgA, con elementos de actividad dados por roturas de asas capilares con extravasación de fibrina, esclerosis segmentaria en un glomérulo, hiper celularidad mesangial moderada, sin proliferación endocapilar; atrofia tubular y fibrosis intersticial leve (elementos histopatológicos de cronicidad).

El diagnóstico histopatológico fue concluyente para Nefropatía IgA (NIgA), el cual se hace hasta el presente exclusivamente por la demostración, en general por inmunofluorescencia, de IgA en el mesangio en forma dominante o codominante. En este caso presento un claro patrón mesangial, que es uno de los típicos de esta entidad, con una positividad de+++.

Dado la presentación clínica del paciente y los hallazgos anatomopatológicos se realiza diagnóstico de PSH.

El tratamiento se realizó en base a prednisona, 1 mg/kg/día, con descenso progresivo de los mismos, asociado a 6 bolos de ciclofosfamida mensuales, tres de 1 gramo y otros tres de 500 mg, dado el extenso compromiso renal del paciente.

La evolución fue favorable con remisión de las lesiones cutáneas, y normalización del sedimento urinario y la proteinuria.

## DISCUSIÓN Y COMENTARIO

El PSH de presentación en el adulto es una entidad infrecuente, nuestro caso clínico coincide con los datos de otras series, donde la edad promedio de aparición en el adulto es alrededor de los 50 años<sup>(10)</sup>.

Dentro de la clásica tetrada diagnóstica, nuestro paciente presento tres: lesiones cutáneas, dolor abdominal y nefropatía, hallazgos que coinciden con las series internacionales.

El porcentaje de presentación para las lesiones cutáneas es mayor a 90%<sup>(1,9)</sup> donde, a diferencia de la edad pediátrica, pueden ser lesiones de tipo vesículas hemorrágicas o lesiones necróticas<sup>(11)</sup>, como las que se describieron en este caso.

En lo que respecta a la afección abdominal, las diferentes series muestran una frecuencia de presentación en 65% de los pacientes, siendo más frecuente si existe concomitantemente compromiso renal<sup>(1,9)</sup>. El dolor abdominal tipo cólico difuso es la manifestación más característica y puede acompañarse de náuseas, vómitos, diarrea, rectorragias y melenas. Estos últimos hallazgos no estuvieron presentes en nuestro paciente.

En cuanto a la afección renal, su frecuencia de presenta-

ción aumenta en la edad adulta<sup>(12)</sup>, oscilando en las distintas series entre 30 y 80%<sup>(1,13)</sup>. Generalmente tienen mayor riesgo de nefropatía los pacientes adultos, si se asocia además afección intestinal y lesiones cutáneas<sup>(1)</sup>, como en el caso de nuestro paciente.

El espectro clínico es variado, manifestándose en 90% de los casos sólo por alteraciones del sedimento, tal como es caso clínico analizado, existiendo otras formas de presentación como oliguria, hipertensión arterial o proteinuria.

La insuficiencia renal es rara (menor a 2%) al igual que el fracaso renal extremo terminal (menor a 1%)<sup>(1)</sup>.

En todos las series analizadas, la nefropatía es un marcador pronóstico del PSH, sobre todo en el adulto. Además de ser más frecuente y más grave que en la edad pediátrica, algunas series señalan la presencia de hipertensión, proteinuria mayor a 1 g/24 hs o la presencia de insuficiencia renal al inicio del cuadro como factores pronósticos en el adulto<sup>(14)</sup>.

La afectación renal es dinámica y puede evolucionar con los años, incluso en ausencia de manifestaciones extrarrenales<sup>(15)</sup>.

Si bien la etiología del PSH es desconocida, se cree que influyen factores ambientales y genéticos<sup>(16)</sup>. Como posibles factores precipitantes, se han implicado distintos agentes infecciosos, fármacos y, ocasionalmente, alimentos y tumores.

Se ha encontrado procesos infecciosos previos, especialmente de las vías respiratorias superiores hasta en 50% de los enfermos<sup>(9,10)</sup>. Además de los datos microbiológicos, el patrón estacional del PSH apoya este desencadenante infeccioso. El estreptococo es el agente infeccioso implicado más frecuentemente.

También se ha relacionado *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* y *Yersinia*, así como al virus de la varicela, hepatitis B y C, rubeola, sarampión, citomegalovirus, parvovirus B19, adenovirus y distintas vacunas<sup>(3,4)</sup>.

Los fármacos habitualmente involucrados son los antibióticos β-lactámicos, aunque también los macrólidos y diversos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos se han descrito como posibles agentes precipitantes<sup>(1)</sup>.

La asociación con tumores parece rara; no obstante, al igual que otros síndromes vasculíticos, la PSH se ha descrito como un síndrome paraneoplásico<sup>(17,18)</sup>.

Señalamos que en el caso descrito, no se encontró ningún factor precipitante.

En cuanto al diagnóstico del PSH, en la última década se han propuesto hasta cuatro criterios diferentes para su clasificación<sup>(17-20)</sup>.

Como puede deducirse, el problema de la definición del PSH permanece sin resolver y no hay ninguna universalmente aceptada<sup>(10)</sup>. Además todas las clasificaciones utilizadas remarcan la edad (inferior a 20 años) como factor de suma importancia en el diagnóstico de PSH. Como fue expuesto anteriormente esta entidad puede presentarse en mayores de 20 años, esto llevo a la revisión de los criterios diagnósticos de I PSH, tanto que la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR/PReS), han propuesto la supresión de la edad como criterio diagnóstico, proponiendo nuevos criterios diagnósticos (Tabla I)<sup>(19)</sup>.

Con respecto al tratamiento no se dispone de estudios terapéuticos controlados que permitan tomar decisiones a la hora de tratar a estos pacientes, existiendo un nivel de evidencia basada en la opinión de expertos y series de casos.

Las lesiones cutáneas habitualmente se resuelven con reposo. En casos de lesiones extensas con tendencia a la cronicidad, pueden usarse corticoides a dosis bajas o medias

**Tabla I. Criterios Diagnósticos propuestos por Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR/PRES).**

Púrpura palpable (criterio obligatorio) más uno de los que sigue:
Dolor abdominal difuso.
Cualquier biopsia que muestre depósito predominante de IgA.
Artritis (aguda, de cualquier articulación) o artralgia.
Afectación renal (hematuria y/o proteinuria)

(15-30 mg/día de prednisona).

La artritis responde a antiinflamatorios no esteroides (AINE). Sin embargo, debido a la posible afectación digestiva o renal de estos enfermos puede ser preferible emplear corticoides a dosis bajas en lugar de AINE.

El tratamiento de las manifestaciones digestivas y renales continúa siendo controvertido.

La afectación digestiva es en general autolimitada. Glasier et al., en un estudio retrospectivo de 22 enfermos con PSH y afectación digestiva, no encuentran beneficio con el empleo de esteroides<sup>(20)</sup>. En cambio, Allen et al.<sup>(21)</sup>, así como Roseblum y Winter<sup>(22)</sup>, en sus estudios retrospectivos de 70 y 43 pacientes, respectivamente, encuentran que los corticoides pueden acelerar la recuperación de la sintomatología digestiva. La pauta terapéutica habitual es prednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día por vía oral y en casos más graves metilprednisolona intravenosa. Aun en ausencia de estudios controlados, actualmente la mayoría de los autores los considera indicados si existe clínica abdominal especialmente hemorrágica<sup>(1)</sup>.

El tratamiento de la nefropatía es el aspecto más debatido, existiendo en la literatura, las más variadas combinaciones de fármacos, sin un resultado con un peso estadístico significativo.

Como tratamiento inmunosupresor se han empleado corticoides orales y en bolos intravenosos, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina y plasmáferesis<sup>(23)</sup>.

Por tanto, hasta que se disponga de estudios prospectivos y controlados, el tratamiento del PSH, especialmente de la afectación renal, permanecerá controvertido<sup>(1)</sup>.

En nuestro paciente se optó por un terapia combinada de

corticoides vía oral, (prednisona 1 mg/kg) con descenso progresivo, asociada con bolos de ciclofosfamida (6 en total), obteniendo una muy buena respuesta clínica, con una mejoría significativa de la función renal y del sedimento urinario (Tabla II), manteniéndose hasta la fecha asintomático, sabiendo que en esta entidad en control y seguimiento es fundamental con el fin de detectar precozmente nuevas alteraciones.

Se presentó el caso de un paciente adulto con lesiones de piel y afección renal en el cual se confirmó el diagnóstico de PSH dados los hallazgos histopatológicos en la punción biopsica renal. Se realizó tratamiento inmunosupresor en base a corticoides y ciclofosfamida con buena respuesta.

El pronóstico dependerá de la recurrencia del cuadro y de la evolución del daño renal por lo cual debe realizarse seguimiento prolongado.

### Agradecimientos

Agradecemos la colaboración con fotografías y datos histopatológicos en este trabajo, a la Profesora Agregada Dra. Ana Panuncio y a la Profesora Adjunta Sylvia Melesi, pertenecientes a la Cátedra de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas.

### BIBLIOGRAFÍA

- Blanco, R; Rodríguez-Valverde, V; Mata-Arnaiz, C; Martínez-Taboada, V M. Síndrome de Schönlein-Henoch. Rev Esp Reumatol. 2000;27:54-65.
- Ameal Guirado, A I; Montes Santiago, J. Unidad de Medicina Familiar y Comunitaria. Púrpura de Schönlein-Henoch en adultos: estudio de 9 casos. 1 Servicio de Medicina Interna. Hospital Meixoeiro. Vigo An. Med. Interna. (Madrid) 2004, 21(12): 79-80.
- Saulsbury F T. Clinical Update: Henoch-Schönlein purpura. Lancet 2007;369(24):976-78.
- Farley TA, Gillespie S, Rasoulpour M et al. Epidemiology of a cluster of Henoch-Schönlein purpura. Am J Dis Child 1989; 143: 798.
- Steward M, Savage JM, Bell B et al. Long term renal prognosis and Henoch-Schönlein purpura in an unselected childhood population. Eur J Pediatr 1988; 147: 113.
- Cassidy JT, Petty RE. Vasculitis. En: Cassidy JT, Petty RE, editores. Textbook of pediatric rheumatology (3.a ed.). Filadelfia: W.B. Saunders, 1995; 365-422.
- White RHR. Henoch-Schönlein Purpura. En: Churg A, Churg J, editores. Systemic vasculides. Nueva York: Igaku-Shoin, 1992; 203-17.
- Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition? Semin Arthritis Rheum 1995; 25: 28-34.

**Tabla II. Evolución de la Función renal y el sedimento urinario, relacionada con el tratamiento.**

	26/6/10 Prednisona 1 mg/kg	4/8/10 1 <sup>er</sup> Bolo de Ciclofosfamida 1 gramo	4/9/10 2 <sup>do</sup> Bolo de Ciclofosfamida 1 gramo	4/10/10 3er Bolo de Ciclofosfamida 1 gramo	5/11/10 4 <sup>to</sup> Bolo de Ciclofosfamida 0.5 gramos	5/12/10 5 <sup>to</sup> Bolo de Ciclofosfamida 0.5 gramos	8/1/11 6 <sup>to</sup> Bolo de Ciclofosfamida 0.5 gramos
Crea. (mg/dl)	1.32	0.96	0.81	0.89	0.82	0.85	0.80
Azo (mg/dl)	72	62	32	48	40	35	32
Pu. 24 hs. (g/24 hs)	1.76	0.57	0.15	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
Hb en orina	+++	++	++	+++	+	Negativa	Negativa
Sedimento	Cilindros hialino-granulosos	32 eritrocitos/campo	Cilindros hialino-granulosos	24 eritrocitos/campo	Escasos eritrocitos/campo	Normal	Normal

- 9 Lie JT, and the Members and Consultants of the American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1.074-87.
- 10 Evange'line pillebout, Eric Thervet, Gary Hill, Corinne Alberti, Philippe Vanhille, and Dominique Nochy Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 1271-78.
- 11 Wanakul S, Pongprasit P. Henoch Schönlein purpura presenting as hemorrhagic vesicles and bullae. Case report and literature review. *Pediatric Dermatology*. 1995.
- 12 Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood. Two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Reum* 1997; 40: 859-64.
- 13 García-Porrúa C, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. Divisions of Rheumatology and Pediatrics, Hospital Xeral-Calde, Lugo, Spain *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(3):149-56.
- 14 Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2277-83.
- 15 Chaussain M, De Boissieu D, Kalifa G, Epelbaum S, Niaudet P, Badoual J et al. Impairment of lung diffusion capacity in Henoch-Schönlein purpura. *J Pediatr* 1992; 121: 12-6.
- 16 Frank T. Saulsbury. Henoch-Schönlein purpura. Division of Immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia, USA. *Current Opinion in Rheumatology* 2010, 22:598-602.
- 17 Blanco R, González-Gay MA, Ibáñez D, López-Viana A, Ferrán C, Regueira et al. Henoch-Schönlein Purpura as clinical presentation of a myelodysplastic syndrome. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 626-28.
- 18 Kurzrock R, Cohen P, Markowitz. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 334-40.
- 19 Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR/PReS) Endorsed Consensus Criteria For The Classification Of Childhood Vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:936-41.
- 20 Glasier CM, Siegel MJ, McAlister WH, Shackerford GD. Henoch-Schönlein syndrome in children: gastrointestinal manifestations. *Am J Roentgenol* 1981; 136: 1.081-85.
- 21 Allen DM, Diamong LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children. *Am J Dis Child* 1960; 99: 147-68.
- 22 Roseblum ND, Winter HS. Steroid Effects on the course of abdominal pain in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatrics* 1987; 79: 1.018-21
- 23 Hasegawa A, Kawamura T, Ito H, Hasegawa O et al. Fate of renal grafts with recurrent Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Transplant Proc* 1989; 21: 2.130-33.

# Archivos de Medicina Interna

## Contenidos del Volumen XXXIII - Año 2011

**Abril 2011;XXXIII(1)**

### *Artículos originales*

**Linfomas Gastrointestinales de Inmunofenotipo B asociados a Enfermedad celíaca, Helicobacter pylori y Virus de Epstein Barr. Aspectos clínicopatológicos y análisis inmunomolecular**

Dres. Ana Mariño, Sylvia Melesi, Gastón Bonanata et al.

**Estudio prospectivo de Trombofilia y Gestación en el Hospital de Clínicas. Periodo abril 2004-febrero 2010**

Dres. Inés Sevrini, Cecilia Carrizo, Andrea Monteiro et al.

### *Actualización*

**Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud**

Dres. Julio Vignolo, Mariela Vacarezza, Cecilia Álvarez, Alicia Sosa

### *Casuística de interés*

**Rol de la derivación portosistémica intrahepática por abordaje transyugular para el tratamiento de la hemorragia variceal refractaria en el paciente cirrótico**

Dres. Marcelo Valverde, Josemaría. Menéndez, Paola Scalone, Solange Gerona

**Diseccción de arterias vertebrales: a propósito de 2 casos de "stroke" isquémico del territorio vértebro-basilar**

Dres. Fabiana Broli, Natalia Silva, Amelia Olazarri, José Luis Caamaño, Carlos Duffrechou

**Agosto 2011;XXXIII(2)**

### *Artículos originales*

**Hallazgos colonoscópicos en una población de pacientes con test de sangre oculta en heces positivos**

Dres. Nicolás González, Alberto Sanguinetti, Andrés Taullard, Miguel Villa-Gómez, Jorge Pérez-Gatto, Ramón Suárez, Daniel Taullard

**Importancia del estudio con D-Dímeros en el control biológico del embarazo en pacientes con trombofilia**

Dra. Inés Sevrini, Br. Ricardo Robaina,

MSc Gustavo Saona, Dres. Cecilia Carrizo, R. San Martín

### *Actualización*

**Impacto del tabaquismo y del humo de segunda mano en la salud cardiovascular**

### *Casuísticas de interés*

**Malformaciones arteriovenosas pulmonares. Aproximación a una patología poco frecuente a partir de tres casos típicos**

Dres. Juan Pablo Salisbury, Luis M. Piñeyro

**Tuberculoma cerebral en paciente inmunocompetente**

Dres. Selva Romero, Laura Llambí, Isabel Fernández, Alfredo Álvarez Rocha

**Diciembre 2011;XXXIII(3)**

### *Actualizaciones*

**Las encefalitis herpéticas.**

**Encefalitis producidas por la familia herpes.**

Drs. Ronald Salamano, Sara Lewin

**Prevención de la lesión renal en el perioperatorio de cirugía no cardíaca**

Drs. Ricardo Silvareño, Oscar Noboa

### *Casuística de interés*

**Enfermedad de Addison como presentación de un síndrome pluriglandular autoinmune tipo 2**

Drs. Santiago Acle, Ximena Añón, Álvaro Danza, Raúl Pisabarro

**Púrpura de Schönlein-Henoch, presentación en el adulto**

Drs. Rodrigo Andrade, Ximena Añón, Mauricio Amaral, Verónica Pérez, Laura Llambí, Cecilia Baccino, Ximena Cabrera, Alfredo Álvarez Rocha

**Junio 2011; XXXIII (Supl. 1)**

**Semana Médica del Hospital Maciel 2011**

**Curso de Actualización para Graduados**

Clínica Médica "1" Prof. Dr. Gaspar Catalá

Clínica Médica "3" Prof. Dra. A. Larre Borges

Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Coordinadores: Dra. Alejandra Rey, Dr. Gabriel Maciel, Dra. Sandra Consani

### **Introducción**

Dr. Gaspar Catalá

**Medicina Preventiva en el Adulto. Screening y Profilaxis.**

Coordinadora: Dra. Alejandra Rey

**Valoración pre y postoperatoria. Rol del internista.**

Coordinador: Dr. Gabriel Maciel

### **Trastornos del sueño**

Coordinadoras: Dra. Verónica Torres Esteche, Dra. Raquel Monteghirfo

**Enfermedad celíaca. Un desafío en Medicina Interna.**

Coordinadora: Dra. Sandra Consani

**Julio 2011;XXXIII (Supl. 2)**

### **TROMBOFILIA Y EMBARAZO**

**Pautas de diagnóstico y tratamiento**

Grupo de trabajo: Policlínicas de Alto Riesgo Obstétrico (PARO) de Hospital de Clínicas (HC) y Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR)

Dra. Lilián Díaz, Profesora de la Cátedra de Hematología. Dr. Raúl Medina, Profesor de Clínica Ginecotocológica B. Dr. Leonardo Sosa, Profesor Agregado de Clínica Médica B. Dr. Leonel Briozzo, Profesor de Clínica Ginecotocológica A. Dr. Justo Alonso, Profesor de Clínica Ginecotocológica C. Dra. Graciela Pedreira, Profesora Agregada del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas, Sección Hematología. Dra. Andrea Manzino, Laboratorio Clínico de CHPR. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

**Setiembre 2011;XXXIII (Supl. 3)**

**1er Curso de Educación Médica Continua sobre Tromboprofilaxis Comité de Tromboprofilaxis del Hospital Maciel**

Coordinadora general: Dra. Cecilia Carrizo



# Archivos de Medicina Interna- Normas actualizadas para el envío y aceptación de trabajos (a marzo de 2011)

Los trabajos se reciben por correo electrónico a: [amidirector@prensamedica.com.uy](mailto:amidirector@prensamedica.com.uy); [hebersaldivia@prensamedica.com.uy](mailto:hebersaldivia@prensamedica.com.uy); telefax: 2707 9109; por correo certificado o personalmente a: Prof. Dr. Alfredo Álvarez Rocha, Clínica Médica "A", Hospital de Clínicas piso 11, Av. Italia s/n, 11600 Montevideo.

Las presentes normas están de acuerdo con los Requisitos Uniformes para preparar los manuscritos enviados a Revistas Biomédicas CIDRM, Arch Med Interna 1991; XIII:115-122. (JAMA 1993 may 5;269:2282-6). Estilo de Vancouver 2000.

1. Los trabajos deben ir acompañados de una carta de presentación firmada por todos los autores que figuren en el trabajo, expresando su deseo de publicarlo y haciendo constar su nombre, apellidos y dirección completa. Asimismo, se acompañará de una autorización del jefe del centro donde se ha realizado el trabajo.

2. Los trabajos recibidos serán evaluados por la Dirección y el Comité de Arbitraje, si los mismos llenan los requisitos para su publicación. Los artículos son arbitrados por profesionales idóneos designados por la Dirección conjuntamente con el Comité de Arbitraje, que realizan un arbitraje de los manuscritos de carácter doble ciego. Los trabajos aprobados son revisados por la Secretaría Científica para su corrección de estilo.

3. Todos los originales aceptados para su publicación quedan como propiedad de la revista ARCHIVOS de MEDICINA INTERNA y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin autorización. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo a otra revista. Esto no impide considerar un artículo rechazado por otra revista o una comunicación completa generalmente realizado bajo la forma de un resumen o de un informe preliminar. O considerar un artículo presentado en una reunión científica si ésta no aparece íntegramente en actas de la reunión.

4. La revista ARCHIVOS de MEDICINA INTERNA constan de las siguientes secciones:

- **Originales.** Trabajos de investigación clínica (pacientes o animales de laboratorio). La extensión máxima será de 15 folios a doble espacio. Se admitirá hasta 7 figuras y 7 tablas.

- **Actualizaciones.** Su extensión máxima debe ser de 20 folios a doble espacio, con un máximo de 7 figuras y 7 tablas.

- **Cartas al director.** En esta sección la Revista aceptará breves comunicaciones (extensión máxima 2 folios), provistas de un máximo de 5 citas bibliográficas, donde pueden comentarse artículos publicados recientemente en la Revista o exponerse observaciones o experiencias que puedan ser resumidas en un texto breve.

- **Casística de interés.** Descripción de casos clínicos de especial interés. La extensión máxima del texto será de 6 folios a doble espacio, con un máximo de 2 figuras y 7 tablas.

5. Los manuscritos deben ir mecanografiados, en hojas de tamaño DIN A-4, con texto en una sola de las caras y con las páginas numeradas consecutivamente y en las que no figure el nombre del autor ni

del Centro donde se haya realizado el trabajo. La presentación realizada se entregará en un CD, identificados con una etiqueta donde figuren el título, los autores y el nombre del archivo, que deberá contener por separado el texto de los demás elementos gráficos; pueden ser enviados por correo electrónico.

6. En la primera hoja del trabajo se indicarán, en el orden que aquí se cita, los siguientes datos: título del artículo que deberá ser como la norma lo indica, breve pero representativo del artículo, nombre y apellido de los autores, nombre completo del centro de trabajo. Debe incluirse nombre, dirección número de teléfono, fax y correo electrónico del autor al que deba dirigirse la correspondencia o solicitud de separatas del trabajo. Las referencias a los cargos que desempeñen los autores figurarán como nota al pie de página, señalándose con uno o más asteriscos el lugar de llamada correspondiente.

7. Conviene dividir el texto en apartados siendo aconsejable el siguiente esquema:

**a) Resumen.** Debe estar en una hoja aparte y su extensión debe ser de 150 palabras aproximadamente. Debe establecer el propósito, los procedimientos básicos, los hallazgos fundamentales y las principales conclusiones del estudio; todo ello en términos concretos. Debe ir en español y en inglés.

**b) Palabras clave.** Los autores remitirán una lista de 3 a 10 palabras o frases cortas (descriptores) con el fin de facilitar la introducción del artículo en el repertorio nacional o internacional de bibliografía médica. Use de preferencia los términos mencionados en el Medical Subject Headings, del Index Medicus (consultar BINAME). Debe ir en español y en inglés.

**c) Introducción.** Debe ser clara y concisa, estableciendo el propósito del trabajo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación, basándose en la bibliografía pertinente y necesaria. La introducción debe facilitar que el lector comprenda el texto que sigue a continuación. No deberá incluir datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

**d) Material y métodos.** Debe proporcionar los detalles suficientes para que una determinada experiencia pueda ser reproducida sobre la base de esta información, describiendo claramente la selección de los sujetos observados y su participación en los experimentos (ya sea pacientes o animales), identificación de métodos, aparatos y procedimientos, deberá proporcionar referencias nueva, identificar medicamentos o productos químicos, dosis, vías de administración, etc.

**e) Resultados.** Se deberá relatar, pero no interpretar las observaciones realizadas con el material y método empleados, éstos pueden publicarse detalladamente en el texto en forma de tablas o de figuras, procurando no repetir en el mismo los datos presentados en forma de tablas; o de figuras, procurando no repetir en el mismo los datos presentados en forma de tablas; destaque o resuma tan sólo las observaciones más importantes.

**f) Discusión y comentarios.** El autor o los autores procurarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema. Harán hincapié en aquellos aspectos nuevos e importantes del estudio, y en las conclusiones que deriven de ellos. Destacan aquí: el significado y la aplicación



## Laboratorio Montevideo

Av. Gral. Rivera 2079 esq. Miguel del Corro

Telefax: 2400 5124 - 2409 6869

E-mail: [labmontevideo@adinet.com.uy](mailto:labmontevideo@adinet.com.uy)

DIR. TEC. DRA. MA. DEL HUERTO LÓPEZ LEMES

*Vanguardia en el Diagnóstico Infectológico*

Microbiología Clínica \ Inmunología \ Parasitología \ Micología Clínica \ Bioquímica especializada



práctica de los resultados; las consideraciones sobre una posible inconsistencia en la metodología y las razones por las cuales deben ser válidos los resultados; la relación con publicaciones similares y comparaciones entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y las indicaciones y directivas para futuras investigaciones. No debe detallar datos repetidos en el apartado de Resultados. No se citarán trabajos que no estén terminados. Es importante la propuesta de nuevas hipótesis pero identificándolas claramente como tales.

**g) Agradecimientos.** Cuando se considere oportuno, se citarán las personas o entidades que hayan colaborado en la realización del trabajo. Incluya la relación de todas aquellas personas que han colaborado, pero que no cumplan los criterios de autoría, tales como ayuda técnica recibida, ayuda en la confección del manuscrito, o apoyo general prestado por el jefe del departamento. También se incluirá en los agradecimientos el apoyo financiero y los medios materiales recibidos.

**Abreviaturas: utilice únicamente abreviaturas normalizadas. Evite las abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá precedida de la expresión completa, salvo si se trata de una unidad de medida común.**

**8. Bibliografía.** Numere la bibliografía citada consecutivamente siguiendo el orden en que se menciona por primera vez en el texto. Las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis en SUPERÍNDICE, si son discontinuas: separarlas con comas: (1,3,6,9), continuas con un guión: (1-4) Esta numeración será la que constará siempre en el artículo, vaya o no acompañada del nombre de los autores. Cuando se mencionan éstos si se trata de un trabajo realizado por dos autores se mencionan ambos, si se trata de varios se citará el primero seguido de la expresión et al.

No pueden emplearse como citas bibliográficas "observaciones no publicadas" ni "comunicación personal", pero sí pueden citarse dentro del texto. Los originales aceptados pero no publicados se incluyen en las citas bibliográficas como "en prensa", especificando el nombre de la revista seguido por "en prensa" (entre paréntesis).

Las citas bibliográficas se expondrán según el orden siguiente: a) deberá incluirse el nombre de todos cuando sean 6 o menos, si son siete o más anótese solo el nombre de los primeros y agréguese et al; b) título completo del artículo en la lengua original; c) título abreviado de la revista (consultar el Index Medicus), y d) año de publicación, número de volumen y páginas inicial y final del trabajo. Es imprescindible relevar cuidadosamente todos los datos requeridos. Un detalle más extenso se puede obtener en

Los apellidos de los autores deben ir en mayúscula y minúscula e inicialarse sus nombres. No poner puntos y comas innecesarios (véanse ejemplos)

Ejemplos revistas:

Cooper R. Combination chemotherapy in hormona resistant breast cancer. Proc Amer Ass Cancer Res 1969;10:15-18

Ascaso J, Madrid J, Martínez Alls J, Serrano S, Carmena R. Alteraciones en las lipoproteínas de alta densidad en pacientes diabéticos. Med Clín 1979; 73(3):133-140.

Artículo de revista en formato electrónico:

Autor. Título. Nombre de la revista abreviada [tipo de soporte] año[fecha de acceso]; volumen(número): páginas o indicador de extensión. Disponible en: www...

Ejemplos libros:

Si se cita un libro o monografía debe seguirse este orden: Nombre de los autor/es. (Apellido, inicial del nombre). Título del libro. Edición(2ª ed. - 2nd ed.). Lugar de publicación (Ciudad): Editorial; año de edición

Capítulo de libro:

Igual que en libros más: p. página inicial-final del capítulo.

Buti Ferret M. Hepatitis vírica aguda. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J. Medicina Interna. Barcelona: Masson; 1997. p. 1520-1535.

**9. Ilustraciones (figuras).** La Revista imprimirá ilustraciones en blanco y negro o en color, si el ejemplo lo requiere. Las fotografías serán sobre papel de buena calidad o en archivo informático, especialmente las copias fotográficas de radiografías.

En archivo informático, presente los originales de las figuras directamente en el formato de origen del programa en que fueron creadas (por ejemplo: Photoshop, Corel Draw, Power Point, Excel, Illustrator, Free Hand, etc.) SIN COLOCARLOS EN EL TEXTO, que llevará sólo la correspondiente mención para ubicarlos. El diseño debe ser simple, y su sola observación debe permitir comprender qué se desea mostrar con él. Los gráficos complejos, que no pueden interpretarse salvo lectura en el texto, deben evitarse. Utilice patrones y NO COLORES en su diseño ya que se imprimirán en blanco y negro. Por la misma razón es conveniente eliminar fondos en los gráficos y esquemas.

Si son presentadas en papel, tanto las fotografías, como las gráficas, tendrán un tamaño mínimo de 9 x 12 cm, y deben ser identificadas al dorso (en etiqueta autoadhesiva impresa) del siguiente modo:

Nombre del autor.

Título del trabajo.

Figura N°

(Señalar con una X el ángulo superior derecho real de la figura).

Las fotografías y las gráficas deben ir numeradas de modo correlativo y conjunto según su primera mención en el texto. Cuando las ilustraciones lleven leyendas, éstas deberán ir mecanografiadas en hoja aparte.

Las tablas se presentarán en hojas separadas, numeradas con números romanos y con el título correspondiente. Las abreviaturas utilizadas deben acompañarse en una nota aclaratoria al pie de la tabla. Las ilustraciones deben enviarse todas juntas y no deben colocarse en ellas clips grampas que puedan estropearlas.

**10.** El autor, o el primer autor en caso de varios, recibirá 10 separatas de su trabajo gratuitamente. Cuando se desee un mayor número de separatas, debe solicitarse al enviar los originales corriendo su costo a cargo del autor.

**11.** El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista en el mínimo plazo posible, se informará acerca de su aceptación y fecha aproximada de publicación. Dicho Comité se reserva el derecho de proponer las modificaciones de los originales que crea oportunas.

**12.** La Dirección y el Comité de Arbitraje de la revista ARCHIVOS de MEDICINA INTERNA no acepta ninguna responsabilidad respecto a los puntos de vista y afirmaciones mantenidas por los autores de sus trabajos.



Dr. Alejandro Monteverde  
Dr. Juan Pablo Monteverde

Servicio de Urgencia Permanente: cel. 099 322 872

LABORATORIO CLINICO  
MONTEVERDE

Colonia 1978 - Tel.: 2400 7306 - Fax: 2408 1072

E-mail: lcm2000@adinet.com.uy