VOLUMEN 30, NÚMERO 1, AÑO 2019
ISSN: 1390-1656

HOSPITAL VOZANDES QUITO
"A la gloria de Dios y al Servicio del Ecuador"

REVISTA MÉDICA **VOZANDES**

EPIGENÉTICA DE LA ENFERMEDAD RENAL

TIME TO TRANSPLANTATION AS PREDICTOR OF HEPATOCELLULAR RECURRENCE AFTER LIVER TRANSPLANTATION: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

SÍNDROME DE BEAN Y ALBINISMO: REPORTE DEL PRIMER CASO EN ECUADOR

ÍLEO BILIAR

NEUROPATÍA SENSITIVA Y MOTORA HEREDITARIA: ENFERMEDAD DE CHARCOT MARIE TOOTH

HOSPITAL VOZANDES QUITO
" A la gloria de Dios y al Servicio del Ecuador "

Revista Médica Vozandes
Volumen 30, Número 1, Año 2019
ISSN: 1390-1656

Editorial / Editorial

7 Epigenética de la Enfermedad Renal
Epigenetics of Renal Disease — César Vásconez Vaca

Manuscritos Originales / Original Article
Estudio de Cohorte Retrospectiva / Retrospective Cohort Study

9 Tiempo para el trasplante como predictor de la recurrencia del Carcinoma Hepatocelular después del trasplante hepático: Un estudio de cohorte retrospectivo.
Time to transplantation as predictor of hepatocellular recurrence after liver transplantation: a retrospective cohort study — Santiago Rodriguez, Lucas Ernani, Alfeu de Medeiros Fleck Jr., Claudio Augusto Marroni, Ajacio Bandeira de Mello Brandão.

Reporte de Caso / Case Report

19 Síndrome de Bean y Albinismo: Reporte del Primer Caso en Ecuador
Bean Syndrome and Albinism: First Case Report in Ecuador — Oyuki Ortiz Culcay., Mónica Hernández Lojano, Fabian Zúrita Alvarado, Juan Roldan Crespo, Oswaldo Vásconez Hatt

Revisión Clínica / Review

27 Neuropatía sensitiva y motora hereditaria: Enfermedad de Charcot Marie Tooth
Hereditary Motor and Sensory Neuropathy: Charcot Marie Tooth disease — Verónica Granda Vivanco, Tatiana Jaramillo Herrera, Lorena Conza González

Imágenes Médicas / Medical Imaging

37 Íleo Biliar
Gallstone ileus — Milton Araujo Parra. Dolores Justicia. Katherine Romero Suárez. Ricardo Negrete Ocampo

INFORMACIÓN A LOS AUTORES

39 Normas de publicación de la Revista Médica Vozandes — Editor en Jefe y Consejo editor

REVISTA MÉDICA VOZANDES

La Revista Médica Vozandes (título abreviado: Rev Med Vozandes) es una publicación científica del Hospital Vozandes - Quito.

Desde sus inicios en 1987, publica trabajos originales y otras comunicaciones científicas sobre temas de interés médico y de ciencias de la salud, tanto de autores nacionales como extranjeros.

El financiamiento de la revista procede de fondos propios de la institución y su distribución es gratuita hacia profesionales de la salud, estudiantes y bibliotecas.

Todos los artículos publicados son de categoría "Open Access", bajo una licencia de Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 Internacional.

La Rev Med Vozandes acepta artículos no publicados previamente en otras revistas, elaborados estrictamente bajo estándares técnico-científicos internacionales para ser publicados en las siguientes secciones: Artículos originales, Reportes de caso, Cartas científicas, Cartas al editor, Imágenes médicas, Práctica clínica, Revisiones clínicas y Consideraciones – Controversias Bioéticas.

Los artículos editoriales, las revisiones clínicas y otros artículos especiales de secciones no regulares, solamente podrán ser presentados bajo invitación explícita del Editor en Jefe y/o Consejo editorial de la revista.

Misión: Contribuir, fomentar y difundir el conocimiento técnico-científico en el área bio-médica a nivel nacional e internacional, constituyéndonos en promotores del desarrollo de una cultura de educación continuada para los profesionales de las ciencias de la salud (Medicina, Enfermería, Nutrición, Fisioterapia y aéreas afines) propiciando la generación de medicina basada en evidencia: sólida, robusta y consistente, preservando siempre valores bioéticos, profesionales y humanísticos y procurando siempre seguir los delineamientos establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas. (International Committee of Medical Journal Editors - www.icmje.org).

Visión: Ser una Revista bio-médica de reconocimiento nacional e internacional que promueva la divulgación de medicina basada en evidencia, cumpliendo con estándares de calidad nacional e internacional y que contribuya para optimizar el proceso multidisciplinar e integral de toma de decisiones entre los diferentes profesionales del área de la Salud.

Público meta: estudiantes y profesionales de las diferentes áreas de la salud (Medicina, Enfermería, Nutrición, Fisioterapia y Áreas afines).

Valores: integridad, innovación y responsabilidad social.

Para la preparación y envío de manuscritos, se solicita consultar detenidamente las Normas de Publicación.
La Rev Med Vozandes se reserva el derecho de aceptación de los manuscritos, el momento de su publicación y no se responsabiliza de las afirmaciones realizadas por los autores.

Contacto
Revista Médica Vozandes Departamento de Educación Médica
Hospital Vozandes Quito Villalengua Oe2-37 y Av. 10 de Agosto
Casilla postal 17-17-619 Quito, Ecuador.
E-mail: revista@hospitalvozandes.com

ISSN versión Impresa: 1390-1656
LILACS/BIREME (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud): 10167
LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal): 14526
IMBIOMED (Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas)

Consejo editorial

Director General

Katherine Rosero A. Md
Especialista en Medicina Familiar – Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
Hospital Vozandes. Quito – Ecuador.
Orcid ID: https://orcid.org/0000-0001-6856-9074

Editor en jefe

Santiago Rodríguez V. PhD.
Doctor en Hepatologia – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) – Brasil.
Hospital Vozandez. Quito – Ecuador
Orcid ID: http://orcid.org/0000-0001-8610-3622

Editores Asociados

- Huander Fellipe Andreolla. PhD
  Doctor en Medicina - Universidade Federal de Ciencias da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) – Brasil.
  Universidade Franciscana. Santa Maria – Brasil.
  Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-5918-537
- Paulo Ricardo de Alencastro. PhD
  Doctor en Medicina –Universidade Federal de Rio Grande do Sul (UFRGS) – Brasil.
  Hospital Sanatorio Partenon. Porto Alegre – Brasil.
  Orcid ID: http://orcid.org/0000-0002-5134-1353
- Carlos Llumiguano Zaruma PhD.
  Doctor en Medicina – Universidad de Pécs – Hungria. Hospital Universitari Vall D´Hebron. Barcelona – España.
  Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-9981-6485
- Cícero Felício Agostino MSc.
  Master en Odontologia – Universidade Federal de Maranhão (UFMA) – Brasil. Hospital Clementino Moura. São Luiz Maranhão – Brasil.
  Orcid ID: http://orcid.org/0000-0002-5658-3749
- José Llunch Perales. Md.
  Especialista en Medicina Interna: Infectología – Universidad Complutense de Madrid – España.
  Hospital General de Lanzarote. Islas Canárias – España.
- Xavier Jarrín Estupiñan MSc.
  Master en Gerencia en Salud para el Desarrollo Local – Universidad Técnica Particular de Loja – Ecuador. Hospital Vozandes. Quito – Ecuador.
  Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-6026-5663
- Ivonne Gaibor Viteri Md.
  Especialista en Medicina Familiar – Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
  Hospital Vozandes. Quito – Ecuador.
  Orcid ID: https://orcid.org/0000-0003-2540-9868

Revisores invitados

- Paul Abarca Espinosa Md. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito - Ecuador

Editorial Board

Executive Editor

Katherine Rosero A. Md
Specialist in Family Medicine-Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Hospital Vozandes. Quito-Ecuador
Orcid ID: https://orcid.org/0000-0001-6856-9074

Editor-in-Chief

Santiago Rodríguez V. Md. PhD.
Doctor in Hepatology – Universidade Federal de Ciencias da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) – Brasil.
Hospital Vozandez. Quito – Ecuador
Orcid ID: http://orcid.org/0000-0001-8610-3622

Associate Editors

- Huander Fellipe Andreolla. PhD
  Doctor in Medicine - Universidade Federal de Ciencias da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) – Brasil. Universidade Franciscana. Santa Maria – Brasil
  Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-5918-537
- Paulo Ricardo de Alencastro. Md. PhD
  Doctor in Medicine –Universidade Federal de Rio Grande do Sul (UFRGS) – Brasil. Hospital Sanatorio Partenon. Porto Alegre – Brasil.
  Orcid ID: http://orcid.org/0000-0002-5134-1353
- Carlos Llumiguano Zaruma Md. PhD.
  Doctor in Medicine – Universidad de Pécs – Hungria. Hospital Universitari Vall D´Hebron. Barcelona – España.
  Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-9981-6485
- Cícero Felício Agostino Md. MSc.
  Master in Dentistry – Universidade Federal de Maranhão (UFMA) – Brasil. Hospital Clementino Moura. São Luiz Maranhão – Brasil.
  Orcid ID: http://orcid.org/0000-0002-5658-3749
- José Llunch Perales. Md.
  Specialist in Internal Medicine: Infectology – Universidad Complutense de Madrid – España. Hospital General de Lanzarote. Islas Canárias – España.
- Xavier Jarrín EstupiñanMd MSc.
  Master in Health Management – Universidad Técnica Particular de Loja – Ecuador. Hospital Vozandes. Quito – Ecuador.
  Orcid ID: https://orcid.org/0000-0002-6026-5663
- Ivonne Gaibor Viteri Md.
  Specialist in Family Medicine-Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Hospital Vozandes. Quito-Ecuador.
  Orcid ID: https://orcid.org/0000-0003-2540-9868

Consultant

- Paul Abarca Espinosa Md. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito - Ecuador

- Cesar Acosta Tafur. Md. Hospital Vozandes. Quito – Ecuador
- Tatiana Borja Herrera Md. Hospital Voznades. Quito – Ecuador.
- Carlos Erazo Md. MPH. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito – Ecuador.
- Daniel Espinel Ramos Md. Hospital Vozandes. Quito-Ecuador.
- Paulina García Guerrero Md. AXXIS Centro Médico Integral. Quito – Ecuador
- Yuan Kuonqui Md. Hospital Pablo Arturo Suarez. Quito – Ecuador.
- José Páez Espin. Md. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito – Ecuador.
- Lucia Rosero Md. Hospital IESS Quito Sur. Quito – Ecuador.
- José Luis Recalde Md. Hospital Vozandes. Quito – Ecuador
- Verónica Rosado Cevallos Md. Hospital Vozandes. Quito-Ecuador.
- Raúl Salazar Md. Universidad Central del Ecuador. Quito – Ecuador
- Francisco Salgado Md. Universidad de las Américas – UDLA. Quito – Ecuador
- Mónica Tarapués PhD. Universidad Central del Ecuador. Quito – Ecuador.
- Ricardo Tixi Ramirez Md. Hospital Policía Nacional Quito N1. Quito – Ecuador.
- Carlos Torres Fonseca Md. Hospital Enrique Garcés. Quito – Ecuador.
- Fernando Torres Md. Universidad San Francisco de Quito. Quito – Ecuador.
- Álvaro Zurita Albarado Md. Hospital Vozandes. Quito – Ecuador.
- Jeannete Zurita Salinas Md. Hospital Vozandes. Quito – Ecuador.

- Cesar Acosta Tafur. Md. Hospital Vozandes. Quito – Ecuador
- Tatiana Borja Herrera Md. Hospital Voznades. Quito – Ecuador.
- Carlos Erazo Md. MPH. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito – Ecuador.
- Daniel Espinel Ramos Md. Hospital Vozandes. Quito-Ecuador.
- Paulina García Guerrero Md. AXXIS Centro Médico Integral. Quito – Ecuador
- Yuan Kuonqui Md. Hospital Pablo Arturo Suarez. Quito – Ecuador.
- José Páez Espin. Md. Hospital de especialidades Carlos Andrade Marín. Quito – Ecuador.
- Lucia Rosero Md. Hospital IESS Quito Sur. Quito – Ecuador.
- José Luis Recalde Md. Hospital Vozandes. Quito – Ecuador
- Verónica Rosado Cevallos Md. Hospital Vozandes. Quito-Ecuador.
- Raúl Salazar Md. Universidad Central del Ecuador. Quito – Ecuador
- Francisco Salgado Md. Universidad de las Américas – UDLA. Quito – Ecuador.
- Mónica Tarapués PhD. Universidad Central del Ecuador. Quito – Ecuador.
- Ricardo Tixi Ramirez Md. Hospital Policía Nacional Quito N1. Quito – Ecuador.
- Carlos Torres Fonseca Md. Hospital Enrique Garcés. Quito – Ecuador.
- Fernando Torres Md. Universidad San Francisco de Quito. Quito – Ecuador.
- Álvaro Zurita Albarado Md. Hospital Vozandes. Quito – Ecuador.
- Jeannete Zurita Salinas Md. Hospital Vozandes. Quito – Ecuador.

Secretaria

Silvana Morales

Diagramación y diseño original

Juan Gabriel Chancay MSc.
www.estudiomonocromo.com

Diseño de publicidad y portada

Daniel Paredes. Hospital Vozandes. Quito – Ecuador.

Versión Impresa

Corporación Mundografic
www.mundografic.com

Secretary

Silvana Morales

Original design and Diagraming

Juan Gabriel Chancay
www.estudiomonocromo.com

Advertising and Ported Desing

Daniel Paredes. Hospital Vozandes. Quito – Ecuador.

Print

Corporación Mundografic
www.mundografic.com

Epigenética de la enfermedad renal

Cesar Vásconez [1]

Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo *Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas* 4.0 International.

OPEN ACCESS

1 Médico especialista en Nefrología -Diálisis-Trasplante, Magister en Gerenciamiento Hospitalario. Jefe del Servicio de Nefrología Hospital Vozandes.

ORCID ID:
Cesar Vásconez V.
https://orcid.org/0000-0002-3591-5994

Correspondencia: Dr. Cesar Vásconez Vaca.

Forma de citar este artículo:
Vásconez C. Epigenética de la Enfermedad Renal.
Rev Med Vozandes 2019; 30: 7 – 8.

Para nosotros generar una definición determinada y entendible necesitamos de elementos de comparación; así, por ejemplo, para nosotros "entender "que es el "día" necesariamente debemos conocer que es la "noche". Esta antítesis por contraste nos grafica estos dos conceptos y nos lleva al ámbito de la "certidumbre" y es por esto que un "eclipse total" en pleno día se presenta como un fenómeno de ruptura de lo conocido como "cierto" desde que nacemos y que NO admite contradicción pues es ya parte de nuestra "conciencia genética" ; es decir, un evento externo de la vida real (día-noche) condicionado a eventos internos (genéticos) generando – en el caso del ejemplo – el "ritmo circadiano", "envejecimiento celular", "esperanza de vida al nacer" , "cronobiología".

Esta interrelación entre el MEDIO AMBIENTE y nuestra INDIVIDUALIDAD BIOLOGICA y que comúnmente lo llamaremos como "Procesos de ADAPTABILIDAD" en donde el "equipo que traemos de fabrica (genética)" debe ser modulado , dirigido en relación a su entorno para "adaptar" la biología haciendo uso de herramientas que nos enseñen "COMO USAR DE LA MANERA MAS EFICIENTE y EFICAZ" ese EQUIPO que ya lo tenemos para conseguir el cumplimiento de la ESPERANZA de VIDA (codificada genéticamente) y NO quedarnos tan solo en el "deseo" por conseguir efectivamente este propósito , lo que conocemos como EXPECTATIVA DE VIDA.

La Esperanza de Vida NO es VARIABLE, la Expectativa de vida SI es MODIFICABLE; o en otras palabras: la ESPERANZA de VIDA está determinada GENETICAMENTE, mientras que la EXPECTATIVA de VIDA está condicionada EPIGENETICAMENTE.

Visto así, la EPIGENETICA es el DIRECTOR de ORQUESTA y la GENETICA son los MUSICOS con sus instrumentos, que van a ser dirigidos por el MAESTRO con el OBJETIVO de conseguir una EJECUCION BRILLANTE, PERFECTA, que intenta obtener la máxima virtuosidad de cada uno de los intervinientes, haciéndolos actuar en el momento justo dependiendo de la partitura. Por supuesto, la perfección en la ejecución se "apreciará" o mejor "se escuchará" mejor o peor dependiendo del entorno en el cual se ejecute (teatro, ágora……etc.) así como de las "herramientas" (instrumentos) y dependiendo del "oído" educado o no del público. Como vemos NO es suficiente con SER UN GRAN MUSICO necesitamos un GRAN DIRECTOR.

¿Cómo explicamos el hecho de que un ser tan bello y delicado como es una MARIPOSA provenga de una "oruga"?

El fenómeno de metamorfosis natural se produce SIN NINGUNA MODIFICACION en la SECUENCIA del ADN, ni en su estructura misma (el ADN de la oruga es el mismo que el de la mariposa)

Aquí es donde la EPIGENETICA explica que si bien el material genético se mantiene intacto; son procesos de METILACION o DESMETILACION del ADN y/o de las HISTONAS cuyo objetivo no es cambiar la estructura del ADN sino la de ACTIVAR o DESACTIVAR "genes" en respuesta a…… Y precisamente es este proceso de metilación el que denominaremos como "LA HUELLA EPIGENETICA" es decir lo que nos permite visualizar en CLINICA los efectos del "entorno" sobre las expresiones biológicas de salud o enfermedad (adaptabilidad), siendo este uno de los procesos Epigenéticos (la metilación es la adición de un grupo METLO- CH3- en los islotes CpG de las cadenas de ADN)

Palabras clave: Enfermedad renal, epigenómica , Ácidos nucleicos /Kidney Diseases, Epigenomics / Nucleic Acids

"MIENTRAS MAS METILACION ……MENOS ACTIVACION GENICA Y VICEVERSA"

Hablando de SALUD RENAL, podemos decir en términos generales que al ser los riñones órganos ENDOTELIALES, se convierten en el "albo" de los procesos inflamatorios y de "autoinmunidad patológica " como respuesta a un sinfín de agresiones que se expresan clínicamente como la Hipertensión Arterial y/o como una pérdida paulatina de las funciones cuyo anuncio precoz es la aparición de proteína en la orina (de hecho es el examen de orina simple en donde podemos corroborar más del 90% de los diagnósticos de enfermedades renales).

Se visualizan extemporáneamente y con la salvedad de la Enfermedad Renal Poliquística, el Síndrome Nefrótico Infantil (variantes) en donde es clara la evidencia genética, la mayor parte de las afectaciones renales son la consecuencia de una respuesta de defensa comúnmente subclínica y progresiva, por ello podemos presenciar el mismo SINDROME NEFROTICO primario; o secundario a la DIABETES MELLITUS II y también sabemos que el bloqueo de la ANGIOTENSINA (en realidad toda la secuencia Renina-Angiotensina –Aldosterona) genera efectos benéficos en el control y a veces remisión de la proteinuria, demostrada en estudios de animales de laboratorio como una consecuencia de la Hipertensión Intra Glomerular así como de cambios adaptativos en la Membrana Basal Glomerular que la vuelven permeable a las proteínas.

Con la aparición de la EPIGENETICA ahora tenemos conocimiento del mecanismo de activación o desactivación de la vía de la Angiotensina hasta provocar la expresión o no, del gen de la NEFRINA, que puede ser modulado por la acción de fármacos inhibidores de la Angiotensina y así también podemos hablar de otro viejo fármaco , como es la Hidralazina, que también genera un beneficio en el control de la proteinuria al incidir sobre los mecanismos de metilación del ADN o Acetilación de las Histonas; provocando la inhibición o silenciamiento génico como efecto beneficio en el control de la enfermedad renal.

El conocimiento de los ahora denominados SUPER ALIMENTOS, también tienen un efecto EPIGENETICO sobre la Salud Renal, de hecho, una de las principales armas terapéuticas para enlentecer el ritmo de evolución de la enfermedad Renal hacia estadios terminales, son las manipulaciones nutricionales en base a la restricción de la proteína de origen animal. Todo esto, avizora el nuevo campo de la CLINICA mediante intervenciones terapéuticas y nutricionales de carácter EPIGENETICO desactivando genes que propicien la aparición de enfermedades degenerativas y /o crónicas, o activando genes que promuevan la longevidad y la salud biológica limitando, disminuyendo o quizás desapareciendo el uso de medicamentos "químicos "con un sinfín de efectos indeseables, por mucho que ahora nos parezcan indispensables y/o insubstituibles.

Para recordar " Al nacimiento traemos toda la carga de Metilación necesaria para mantener silentes muchos genes inconvenientes y que se irán activando conforme avanza la edad , y, al final de la misma, esta carga se convertirá en un evento de HIPOMETILACION del ADN ; pudiendo propiciar la presencia de las enfermedades degenerativas , neoplásicas , crónicas ; siendo estas la principal causa de mortalidad ahora y al 2040; dentro de las cuales; la Enfermedad Renal Crónica Terminal ocupara el cuarto lugar".

Referencias

1.Wade N. Una herencia incómoda, genes, raza e historia humana. Segunda Edición: Editora Ariel; 2014.

2.Gonzales H. Tenemos menos genes que un brócoli…y se nota. La esfera de los libros SI; 2017.

3.De la Peña C, Loyola M. De la Genética a la Epigenética. La ciencia para Todos. p. 247

4.Roma C. La Epigenética. CSIC; 2014

5.Carey N. La Revolución Epigenética. ISBN;2013

6.De la Torre M. Introducción a la Epigenética, nuevo Paradigma en la Nefrologia. Sección de Nefrologia. Nefro Plus. 2017;9 (1):1-10

Time to transplantation as predictor of hepatocellular recurrence after liver transplantation: a retrospective cohort study

Santiago Rodriguez[1], Lucas Ernani [2], Alfeu de Medeiros Fleck Jr.[3]
Claudio Augusto Marroni[1,3], Ajacio Bandeira de Mello Brandão[1,3]

Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas 4.0 International

1 Graduate Program in Medicine: Hepatology. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.
2 Department of Gastroenterology. Digestive System Surgery, School of Medicine, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.
3 Liver Transplantation Group, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

ORCID ID:
Santiago Rodríguez.
https://orcid.org/0000-0002-3591-5994
Lucas Ernani
https://orcid.org/0000-0001-6570-8702
Claudio Augusto Marroni
https://orcid.org/0000-0002-1718-6548
Alfeu de Medeiros Fleck Jr
https://orcid.org/0000-0002-0424-6919
Ajacio Bandeira de Mello Brandão
https://orcid.org/0000-0001-8411-5654

Received: 14 – may – 2019
Accepted: 24 – jun – 2019
Publish: 1 – november – 2019

Corresponding author: Dr. Santiago Rodríguez V.
E-mail: Santy_rodri03@yahoo.com

Authorship: Santiago Rodriguez conceptualized and designed the data, collected the data, analyzed and interpreted the data, drafted the article, and critically revised the article.
Lucas Ernani collected the data and critically revised the article.
Alfeu de Medeiros Fleck Jr. collected the data and critically revised the article.
Claudio Augusto Marroni collected the data and critically revised the article.
Ajacio Bandeira de Mello Brandão conceptualized and designed the data, analyzed and interpreted the data, drafted the article, and critically revised the article.

Financial disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose. Santiago Rodriguez is a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) scholarship recipient.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

STROBE 2008 CHecklist statement: The authors have real the STROBE 2008 Checklist, and the manuscript was prepared and revised according to the SROBE 2009 Checklist..

Citation: Rodríguez S, Ernani L, Fleck Junior AM, Marroni CA, Brandão ABM. Rev Med Vozandes 2019; 30: 9 – 17.

Abstract

Hepatocellular recurrence after liver transplantation (LTx) is a major cause of morbidity and mortality. We aimed to investigate the association between waiting time and hepatocellular carcinoma (HCC) recurrence in patients undergoing LTx for HCC. We studied 250 patients who underwent LTx between 2007-2015. Survival and recurrence curves were calculated according to the Kaplan–Meier method and compared by the log-rank test. Univariate hazard ratios for predictors of post-LTx HCC recurrence were determined by Cox proportional hazards regressions. There were no significant differences in recurrence rates when stratified by wait time to transplant. There were also no significant differences in rates of recurrence when the short (< 165 days) and long (> 335 days) wait-time groups were combined, although in this pooled group the 1-year and 5-year cumulative likelihoods of HCC recurrence were higher than in the group with a wait time of 165-334 days. Other predictors of recurrence were microvascular invasion, explant beyond Milan Brazil criteria and tumor diameter ≥ 2.6. This study found no association between wait time to transplantation and recurrence rates in patients who received LTx for HCC and confirmed that variables associated with tumor biology are associated with HCC recurrence.

Keywords: transplant waitlist, hepatocellular carcinoma, liver transplantation, preoperative predictors

Palabras clave: Lista de espera para trasplante, carcinoma hepatocelular, trasplante de hígado, predictores preoperatorios

Resumen

Tiempo para el trasplante como predictor de la recurrencia del Carcinoma Hepatocelular después del trasplante hepático: Un estudio de cohorte retrospectivo.

La recurrencia hepatocelular después del trasplante de hígado (TxH) es una de las principales causas de morbi-mortalidad. Nuestro objetivo fue investigar la asociación entre el tiempo de espera y la recurrencia del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes sometidos a TxH para CHC. Estudiamos 250 pacientes que se sometieron a TxH entre 2007-2015. Las curvas de supervivencia y recurrencia se calcularon de acuerdo con el método Kaplan-Meier y se compararon mediante log-rank test. Las proporciones de riesgo univariados para los predictores de recurrencia posterior al TxH fueron determinadas por las regresiones proporcionales de riesgos de Cox. No hubo diferencias significativas en las tasas de recurrencia cuando se estratificaron por el tiempo de espera para el trasplante. Tampoco hubo diferencias significativas en las tasas de recurrencia cuando se combinaron los grupos de tiempo de espera cortos (< 165 días) y largos (> 335 días), aunque en este ultimo grupo las probabilidades acumuladas de recurrencia de HCC de 1 año y 5 años fueron mayores que en el grupo con un tiempo de espera de 165-334 días. Otros predictores de recurrencia fueron la invasión microvascular, nu cumplir con criterios de Milán Brasil y el diámetro del tumor ≥2,6. Este estudio no encontró ninguna asociación entre el tiempo de espera para trasplante y las tasas de recurrencia en pacientes que recibieron LTx para HCC y confirmó que las variables asociadas con la biología tumoral están asociadas con la recurrencia del HCC.

Introduction

Liver transplantation (LTx) is the most widely accepted treatment for hepatocellular carcinoma (HCC) in selected patients with cirrhosis [1]. Transplant selection is based on maximization of post-transplant outcome, taking into account such factors as the risk of recurrence after transplantation. This risk is usually estimated using the Milan criteria (MC) [2]: one tumor ≤ 5 cm or, if multiple tumors are present, a maximum of three nodules ≤ 3 cm, without macroscopic vascular invasion or extrahepatic spread. The 4-year actuarial survival of patients who meet these criteria exceeds 70%, and their 4-year recurrence-free survival rate is estimated to be 83% [2]. Despite these excellent results, using the MC for HCC selection does not eliminate the risk of recurrence. Several authors have demonstrated that approximately 8% to 20% of patients who meet the criteria will nevertheless develop recurrent disease at a median of 23 to 25 months after LTx [3-5]. Conversely, some patients exceeding the MC may have favorable outcomes [6-8], partly because the MC are based solely on preoperative diagnostic imaging. Microvascular invasion is considered the most accurate predictor of post-LTx tumor recurrence [9]. However, this parameter has no practical use, since it can only be detected on histological analysis of the explanted liver.

The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scoring system has been used to prioritize patients for LTx in Brazil since 2006. The model has been validated for predicting 3-month mortality from chronic liver disease in the country [10]. However, it is not a good predictor of survival for patients with HCC, because they are at risk of death from tumor progression while their liver function is potentially maintained. In Brazil, to compensate for the expected waitlist dropouts due to cancer progression, patients with HCC are assigned a minimum score of 20 upon addition to the LTx waiting list. A maximum score of 29 can be attained 6 months after waitlist inclusion.

It has been postulated that short wait time or rapid LTx would result in the inclusion of tumors with aggressive biologic behavior, at high risk of post-LTx recurrence [11, 12]. Studies utilizing the United Network Organ Sharing (UNOS) database concluded that a short waiting time is associated with worse survival after LTx for HCC [13, 14]. Samoylova et al. [15] assessed HCC recurrence and found that a wait time of >4 months was associated with a 40% decrease in HCC recurrence. However, other studies, also performed in the United States, did not observe an association between waiting time and outcomes after LTx [16-18].

Recently, a multicenter North American study provided evidence of an association between very short (< 6 months) or very long (> 18 months) wait times and increased risk of HCC recurrence post-LTx [19].

The aim of our study was to evaluate the association between waiting time and HCC recurrence in patients undergoing LTx for HCC and to compare preoperative demographic and clinical variables and tumor pathological characteristics in a Brazilian cohort of patients.

Patients and methods

Milan/Brazil criteria

Since 2006, with the introduction of the MELD for liver allocation in Brazil, candidates with HCC meeting the MC are assigned an exception MELD due to the projected risk of neoplasia progression [20].

These patients are included in the LTx waiting list receiving a minimum score of 20 only for arterial-enhancing lesions with a dimension of at least 2 cm (one lesion ≥ 2 cm and ≤ 5 cm; or two or three lesions ≥ 2 cm and ≤ 3 cm). In other words, nodules < 2 cm are not considered. These modified MC are adopted in Brazil alone, and are thus known as the Milan/Brazil Criteria (MBC). A maximum score of 29 can be attained 6 months after waitlist inclusion.

Cohort selection

This was a retrospective cohort study. All consecutive adult patients with HCC meeting the MBC listed for LTx between January 2007 and December 2015 at the Liver Transplantation Group of Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brazil, were eligible. Post-LTx recurrence and survival rates were analyzed on June 8, 2017.

The diagnosis of HCC was based on the Barcelona Consensus Statements [21] and American Association for the Study of Liver Diseases Guidelines [22].

Prior to listing for transplantation, extrahepatic disease was excluded with chest computed tomography and bone scintigraphy. Patients with recognized metastases or macrovascular invasion on pretransplant imaging were excluded from LTx.

When waitlist time was predicted to exceed 6 months, patients received locoregional therapy (LRT): percutaneous ethanol injection (PEI), radiofrequency ablation (RFA), or transarterial chemoembolization (TACE), consistent with the number, size, and site of their lesions and considering local availability [23]. Those patients with HCC who did not meet the MBC on pre-LTx imaging were excluded from analyses, unless they were successfully downstaged after locoregional therapies and then fulfilled MBC. Patients with incidentally found HCC at explant but no pre-LTx evidence of HCC were excluded from the study, as were those with hepatocholangiocarcinoma on explant histology.

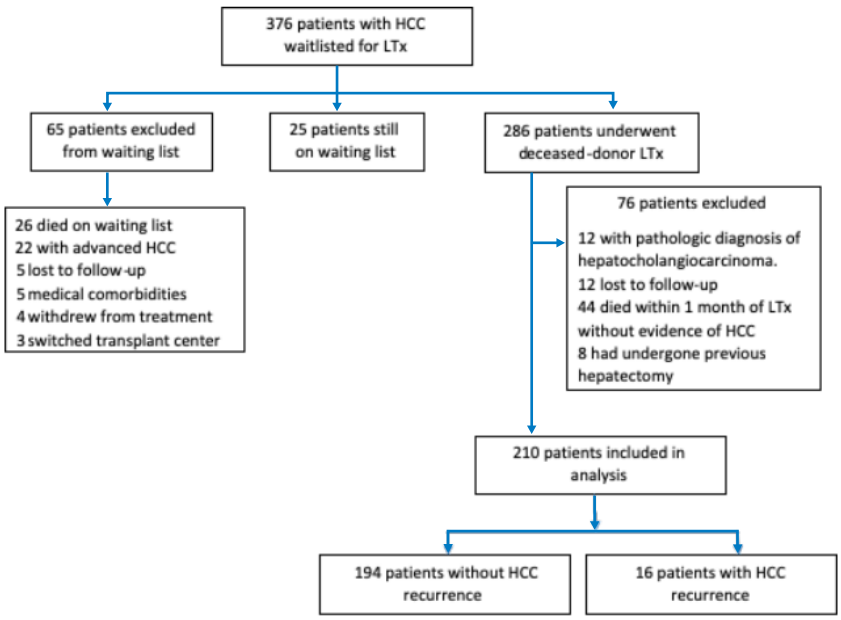

Fig 1. Flow chart of patient enrollment according to HCC non-recurrence or recurrence (January 2007–December 2015) in Southern Brazil

Table 1 – Demographic, clinical, and pathological parameters of 210 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who underwent liver transplantation (LTx) in Southern Brazil, stratified by time on waiting list since diagnosis.

Variable	Population (n=210)	< 165 days (n=52)	165–235 days (n=52)	236–332 days (n=54)	≥ 333 days (n=52)	P-value
Patient characteristics						
Age (years) ± SD	61.5±7.3	60.4 ±7.2	62.7±7.3	61.0±7.8	62.0±6.7	0.413
Male sex, n (%)	153 (72.9)	39 (75.0)	35 (67.3)	45 (83.3)	34 (65.4)	0.137
Etiology of liver disease, n (%)						0.591
Hepatitis B	11 (5.2)	3 (5.8)	2 (3.8)	4 (7.4)	2 (3.8)	
Hepatitis C	172 (81.9)	45 (86.5)	40 (76.9)	45 (83.3)	42 (80.8)	
Other	27 (12.9)	4 (7.7)	10 (19.2)	5 (9.3)	8 (15.4)	
CTP score at transplantation, n (%)						0.085
A	107 (51.2)	23 (44.2)	31 (59.6)	24 (44.4)	29 (56.9)	
B	81 (38.8)	19 (36.5)	20 (38.5)	25 (46.3)	17 (33.3)	
C	21 (10.0)	10 (19.2)	1 (1.9)	5 (9.3)	5 (9.8)	
AFP (ng/ml) at transplantation	194.80 (1.3-6132)	84.8 (2.5-1528)	191.1 (1.3-4870)	179.9 (1.9-3340)	324.9 (1.8-6123)	0.56
Locoregional treatments						
PEI, n (%)	45 (21.4)	9 (17.3)	11 (21.2)	13 (24.1)	12 (23.1)	0.860
TACE, n (%)	78 (37.1)	14 (26.9)	23 (44.2)	18 (33.3)	23 (44.2)	0.179
RFA, n (%)	6 (2.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (5.8)	0.252
Explant characteristics						
Milan/Brazil Criteria at histology, n (%)* a	157 (75.1)					0.919
Fulfilled	52 (24.9)	40 (78.4)	38 (73.1)	41 (75.9)	38 (73.1)	
Tumor count at histology, n (%) a						0.267
1	127 (60.8)	32 (62.7)	35 (67.3)	35 (64.8)	25 (48.1)	
2–3	61 (29.2)	13 (25.5)	14 (26.9)	12 (22.2)	22 (42.3)	
> 3	21 (10.0)	6 (11.8)	3 (5.8)	7 (13.0)	5 (9.6)	
Tumor diameter at histology, n (%) a						0.450
≤ 2 cm	70 (33.5)	17 (33.3)	14 (26.9)	24 (44.4)	15 (28.8)	
2.1–5 cm	130 (62.2)	32 (62.7)	34 (65.4)	29 (53.7)	35 (67.3)	
> 5 cm	9 (4.3)	2 (3.9)	4 (7.7)	1 (1.9)	2 (3.8)	
Poor differentiation, n (%) b	40 (22.9)	6 (14.6)	12 (27.9)	7 (14.9)	15 (34.1)	0.075
Necrosis grade, n (%)						0.351
Complete	51 (41.8)	11 (39.3)	12 (36.4)	15 (51.7)	13 (40.6)	
Microvascular invasion, n (%) a	25 (12.0)	7 (13.7)	5 (9.6)	7 (13.0)	6 (11.5)	0.927

Data expressed as mean ± SD or median (interquartile range).

AFP, alpha-fetoprotein; CTP, Child-Turcotte-Pugh; PEI, percutaneous ethanol injection; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization.

a Data available for 209 patients.

b Data available for 175 patients.

* Single node ≥ 2 cm and ≤ 5 cm or two/three nodes ≥ 2 cm and ≤ 3 cm.

Waitlist dropout was defined as a patient who was not transplanted and who died or was removed from the waiting list. Patients still waiting on the list as of the date of analysis were censored. Dropout related to HCC disease was defined as tumor progression beyond MBC, metastatic disease, and/or presence of macrovascular invasion on imaging.

For each patient in the group, demographic information, liver function parameters, complete blood count, albumin, and serum alpha-fetoprotein (AFP) were determined on the day before or the day of LTx in all cases.

This study follows the STROBE guidelines for reporting observational studies [24] and was approved by the Institutional Review Board of Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre Nº 1.417.586. Informed consent was waived due to the non-interventional design of the study and retrospective nature of data collection. All investigators signed a data use agreement to ensure the ethical and secure use of the data.

Explant tumor characteristics

An experienced pathologist examined all explanted livers. The post-transplant HCC-related characteristics of interest were: size and number of tumors, degree of differentiation according to the Edmondson criteria [25], macroscopic or microscopic vascular invasion, grade of tumor necrosis, and lymph node involvement. Microvascular invasion was evaluated by analysis of a complete cross-section of the tumor at its greatest diameter or, in tumors ≤ 2.0 cm, of the entire lesion. Patients with HCC in the explant were categorized as within MBC or beyond MBC.

Waiting time estimation

Waiting time was defined as the time from diagnosis of HCC by contrast-enhanced computerized tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) to the day of transplant. The day of diagnosis was defined as the date when the lesion was first found on imaging.

Survival and follow-up

After LTx, all patients were regularly followed up according to local institutional practice, including by liver ultrasound, chest X-ray, and CT or MRI, as needed. Tumor recurrence was defined by clinical, radiological, and/or pathological diagnosis. Overall survival (OS) was defined as time from LTx to death or the latest date of follow-up. Disease-free survival (DFS) was defined as the time from LTx to imaging-

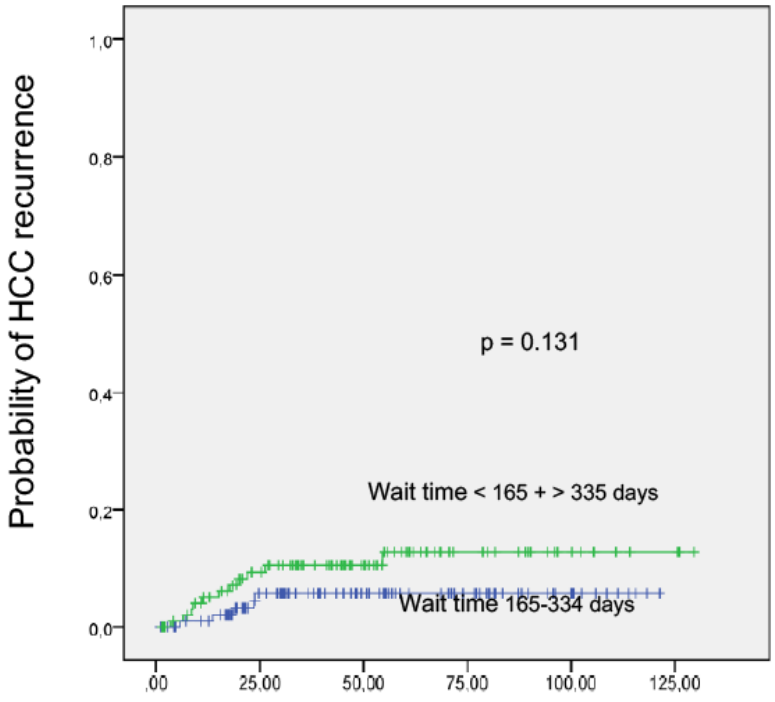

Fig 2. Kaplan-Meier curve of recurrence stratified by waiting time from HCC diagnosis to LT.

Number at risk	12 mo.	36 mo.	60 mo.
Wait time < 165 + > 335 days	91 (5%)	61 (10.6%)	35 (12.8%)
Wait time 165-334 days	96 (1%)	60 (5.7%)	37 (5.7%)

Table 2 – Univariate analysis of wait time from HCC diagnosis to LTx as predictor of post-LTx HCC recurrence by Cox proportional hazard regression.

Wait time from HCC diagnosis to LTx (days)	n	Events (n)	Recurrence rate (%) (95%CI)	Univariate HR	P-value	-2 log likelihood
Quartiles						
<165	52	4	7.7	—	0.26	
165 – 235	52	3	5.8	0.48 (0.14–1.65)	0.25	160.15
236 – 332	54	2	3.7	0.40 (0.10–1.56)	0.19	
≥333		52	7	13.5	0.25 (0.53–1.22)	0.09
< 120 vs	23	3	13.0	0.61 (0.18–2.15)	0.45	163.63
≥ 120	187	13	7.0	—		
< 180 vs	63	5	7.9	1.05 (0.37–3.03)	0.93	164.15
≥ 180	147	11	7.5	—		
< 365 vs	164	10	6.1	2.39 (0.87–6.58)	0.09	161.57
≥ 365	46	6	13.0	—		
< 180 + > 365 vs	109	11	10.1	1.2 (0.69–5.75)	0.2	162.39
181-365	101	5	5.0	—		
< 165 + > 335 vs	104	11	10.6	2.21 (0.77–6.37)	0.14	161.82
165-334	106	5	4.7	—		
< 160 + > 365 vs	96	10	10.4	1.93 (0.70–5.30)	0.20	162.48
161-364	114	6	5.3	—		

Table 3 – Univariate analysis of predictors of post-LTx HCC recurrence by Cox proportional hazard regression.

Predictor	Univariate HR (95%CI)	P-value
Patient characteristics		
Age (per year)	1.01 (0.94–1.08)	0.861
Female sex	1.63 (0.59–4.48)	0.346
HCV vs HBV (ref) etiology	0.91 (0.12–6.94)	0.929
HCV vs nonviral (ref) etiology	0.42 (0.06–3.16)	0.395
AFP (per unit)	1.00 (0.99–1.00)	0.560
AFP ≥100 vs <100	2.55 (0.91–7.17)	0.76
PEI	0.49 (0.11–2.18)	0.351
TACE	0.77 (0.27–2.21)	0.624
Explant characteristics		
Microvascular invasion	5.07 (1.84–14.00)	0.002
Beyond Milan criteria*	5.80 (2.10–16.01)	0.001
Tumor count (per unit)	2.44 (1.30–4.58)	0.006
Tumor diameter		
≤2.5 cm	—	
2.6 – 4.9 cm	7.94 (1.04–60.68)	0.046
≥5 cm	27.84 (2.51–308.43)	0.007
Poor differentiation	2.07 (0.74–5.81)	0.168
Partial necrosis	6.19 (0.78–49.53)	0.086

AFP, alpha-fetoprotein; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; PEI, percutaneous ethanol injection; TACE, transarterial chemoembolization.

*Single node ≥ 2 cm and ≤ 5 cm or two/three nodes ≥ 2 cm and ≤ 3 cm.

based discovery of HCC recurrence, including intrahepatic recurrence and/or distant metastases. The date of last follow-up for purposes of analysis was June 8, 2017.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Patient characteristics were expressed as mean and standard deviation (SD) for continuous variables and absolute and relative frequencies for categorical variables. Between-group comparisons were performed with Student's t-test or the Mann–Whitney test for quantitative variables. Categorical variables were compared with the chi-square or Fisher tests. Survival and recurrence curves were calculated according to the Kaplan–Meier method and compared by the log-rank test. Univariate hazard ratios (HRs) for predictors of post-LTx HCC recurrence were determined by Cox proportional hazards regressions. This was performed for all know variables prior to transplantation. Multiple cutoffs for waiting time were evaluated using -2 log likelihood ratio (LLR), with lower LR values indicating better model fit. P-values <0.05 were considered significant.

Results

From January 1, 2007, through December 31, 2015, 376 patients with HCC were waitlisted for LTx at the study facility (**Figure 1**). At the time of our analysis, 25 of those candidates remained on the waiting list, while 65 patients had been removed from the waiting list during the study period. The remaining 286 patients underwent deceased-donor LTx. Overall, 76 patients were excluded from analysis: 44 died within one month of LTx without evidence of HCC recurrence, 12 had a pathologic diagnosis of hepatocholangiocarcinoma, 12 were lost to follow-up, and eight patients underwent prior hepatectomy. The remaining 210 patients were analyzed.

Demographic characteristics

The baseline demographic and clinical characteristics of the patients are summarized in **Table 1**. The mean age was 61.5±7.3 years, and 72.9% were male. The most common etiology of underlying liver disease was hepatitis C virus infection (81.9%), 51% of patients were in CTP score category A, and more than one-third of all patients received TACE. At transplantation, the median AFP was 194 (1.3-6123) ng/mL.

Dropout while on the waiting list

During the study, 65 patients (17.3%) were removed from the waiting list: 26 died, 22 experienced tumor progression, five were lost to follow-up, five developed medical comorbidities, four withdrew from treatment, and three decided to switch transplant center.

Waiting time and explant tumor characteristics

In the cohort, 210 patients underwent LTx. The median wait time from HCC diagnosis to LTx was 237 days (21-1780). Waiting time was stratified into quartiles from HCC diagnosis until LTx, which were selected as our time points for statistical analysis and to compare shorter and longer vs. intermediate waiting times (**Table 1**).

These four groups had similar explant tumor characteristics. Most explants met the MBC, and a single nodule with size between 2.0 cm and 5 cm was the tumor configuration observed most frequently in all four groups. Complete necrosis with no residual viable tumor because of LRT was seen in 42% of patients. Among patients with viable tumors in the explant, 15%, 28%, 15%, and 34% had poorly

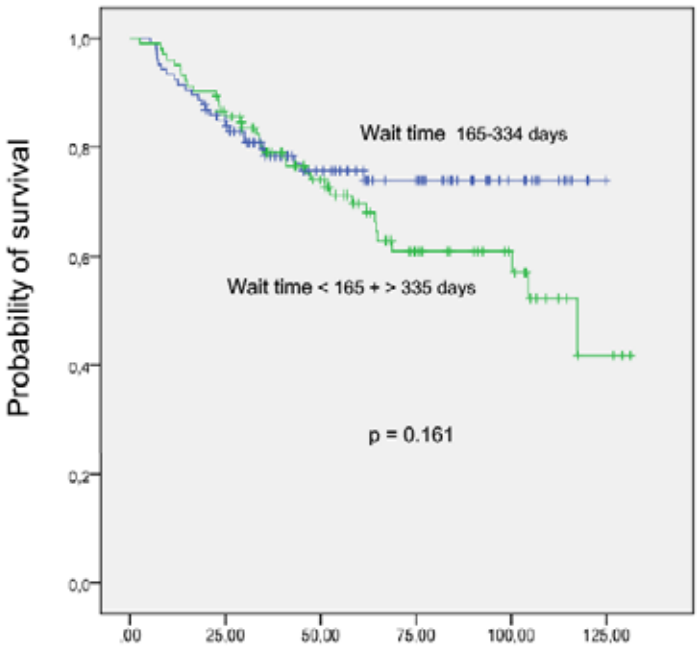

Fig 2. Kaplan-Meier curve of recurrence stratified by waiting time from HCC diagnosis to LT.

differentiated HCC, respectively (**Table 1**). The overall incidence of microvascular invasion was similar across the four groups: 14%, 10%, 13%, and 12%, respectively.

Post-LTx HCC recurrence

HCC recurrence occurred in 7.6% of patients at a median of 48.37 months from LTx. Overall post-LTx recurrence rates within 1 and 5 years were 3% and 9.3%, respectively. There were no significant differences in recurrence rates when stratified by wait time to transplant. Specifically, the recurrence rate for patients waiting < 165, 165-235, 236-322, and ≥ 333 days was 7.7%, 5.8%, 3.7%, and 13.5%, respectively (P=0.313). There were also no significant differences in rates of recurrence when the short (< 165 days) and long (> 335 days) wait-time groups were combined (n=104), although in this pooled group the 1-year and 5-year cumulative likelihoods of HCC recurrence were higher (5% and 12%, respectively) than in the group with a wait time of 165-334 days (1.0% and 5.7%, respectively) (**Figure 2**).

Predictors of post-LTx HCC recurrence

The results of univariate analysis of waiting time as a predictor of HCC recurrence are summarized in **Table 2**. Waiting time <165 or> 335 days presented the best model fit, i.e., the lowest nominal value of -2LL. Other predictors of recurrence were (**Table 3**): microvascular invasion; explant beyond MBC; tumor count; tumor diameter ≥ 2.6–4.9 cm; and tumor diameter ≥ 5 cm. Due to the insufficient number of cases, we were unable to construct a predictive model through multivariate analysis.

Post-transplant survival

Median post-LT follow-up time was 58.7 months, and overall post-LT survival was 90.5% at 1 year and 69.1% at 5 years. There were no significant differences seen when post-LT survival was stratified by wait time from HCC diagnosis to LT (**Figure 3**). Specifically, 1-year and 5-year post-LT survival rates were 95.2% and 69.8% for waiting time <165 days + > 335 days and 92.5% and 75.7% for waiting time between 165 and 334 days (HR 1.44, 95%CI 0.86–2.40, P=0.161).

Discussion

The primary objective of this single-center, retrospective cohort study was to assess the impact of wait time as a predictor of HCC recurrence after LTx in the MELD era, in a country which uses a slightly modified version of the MC, the MBC (one lesion ≥ 2 cm and ≤ 5 cm or two or three lesions ≥ 2 cm and ≤ 3 cm). In defining wait time, we used the date of HCC diagnosis rather than the date of waitlist inclusion, considering the highly variable time between HCC being diagnosed, the patient been seen at a transplant center, waitlist inclusion, and, eventually, LTx. This definition of waiting time is superior for assessment of the impact of time on HCC recurrence; furthermore, it is universally applicable, as it eliminates confounders inherent to regional transplantation policies and between-center differences in practice regarding LTx in patients with HCC [18].

In the present study, 1-year and 5-year survival rates after LTx were 95.2% and 69.8%, respectively. HCC recurred in 7.6% of patients, a rate similar to that reported by another Brazilian center, in which no difference in recurrence rate was found between patients who met the MC and those who met the MBC [26]. Regarding wait time, we found no difference in recurrence rate between LTx recipients in different waiting categories: < 120 vs. > 120 days or < 180 vs. > 180 days or < 365 vs. > 365 days between HCC diagnosis and LTx. These results are consistent with previously published studies [16-18]. However, when we pooled patients with a waiting time < 165 and > 335 days and compared them to the group that waited 165-334 days, we found a higher HCC recurrence rate in the former: in patients who were waitlisted for < 165 or > 335 days, the 1-year and 5-year likelihood of recurrence was 5.0% and 12.8% respectively, while in those who waited for 165-334 days, these rates were 1% and 5.7%, respectively. Although there was no significant difference in recurrence rate between the two groups (P=0.131), probably due to the insufficient number of cases, our findings hew close to those reported by Metha et al. [19]: extreme waiting times are associated with higher rates of recurrence as compared to intermediate times. In a multicenter retrospective study (n=911; overall recurrence rate 11.2%), Metha et al. [19] found that patients undergoing LTx for HCC who met the MC and waited < 6 or > 18 months were more likely to experience HCC recurrence at 1 or 5 years as compared with those who waited 6-18 months. The authors suggested that LTx should be attempted within this window (6 to 18 months after HCC diagnosis), in an attempt to reduce HCC recurrence rates. The authors suggested that LTx should be attempted within this window (6 to 18 months after HCC diagnosis), in an attempt to reduce HCC recurrence rates. The rationale for avoiding transplantation with short waiting times is to avoid the possibility of transplanting patients with aggressive tumors and higher risk of recurrence [11, 12, 15] On the other hand, with long waiting times, there is a risk that the biological behavior of HCC will shift; thus, the procedure should be performed before this happens [19]. However, the applicability of these conclusions is limited when one considers all of the variables involved in the process since HCC diagnosis: the various criteria for waitlist inclusion, the locoregional therapies available while the patient is on the waiting list, and the number of donors per million population. The impact of waiting time on post-LTx prognosis is especially important within the current context of organ allocation, given mounting evidence of the disparity in LTx access between patients with and those without HCC [27]. In an attempt to minimize this issue, in the United States, the UNOS has established a policy that patients with HCC must meet a mandatory waiting period of 6 months before they are considered for exception score status (Organ Procurement and Transplantation Network [28].

Our findings, as recorded elsewhere [11, 12, 15], suggest a significant association of HCC recurrence with microvascular invasion and tumor beyond MBC, both of which are variables identified on explant analysis. However, these

variables cannot be determined before transplantation, which limits their applicability for prediction of recurrence and estimation of post-LTx survival.

This study has some limitations. First, those inherent to single-center, retrospective investigations. Second, the small sample size and low overall recurrence rate, which made it impossible to find statistical significance. Conversely, defining wait time as the time elapsed from diagnosis to LTx allowed us to assess more accurately the impact of time, eliminating confounders that may arise during this period. Additionally, our analyses were restricted to patients who underwent LTx during the Brazilian MELD era, a time during which the criteria for assignment of HCC exception scores remained unchanged.

IEn conclusion, this single-center Brazilian study found no association between wait time to transplantation and recurrence rates in patients who received LTx for HCC. Although we found that patients who wait a relatively short (< 165 days) or long (>335 days) time between HCC diagnosis and LTx experience higher recurrence rates than do those transplanted within an intermediate window of time (165-334 days), there was no significant difference between the two groups. We recommend that further research be conducted with a larger sample to define whether an optimal window for transplantation of patients with HCC exists in Brazil, a country that uses a slightly modified version of the Milan criteria. Our study confirmed that variables associated with tumor biology and identifiable only on explant analysis (microvascular invasion and tumor beyond MBC) are associated with HCC recurrence.

Acknowledgements

The authors thank Ane Micheli Costabeber, Eduardo Schlindwein, Juliano Martini, Ian Leipnitz, Marcos Mucenic, Maria Lúcia Zanotelli, Mario Henrique Meine and Guido Cantisani, members of the Liver Transplantion Group at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre for their cooperation; Professor Mario Wagner for his assistance with statistical analysis.

Referencias

1. Diaz-Gonzalez A, Reig M, Bruix J. Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Dig Dis 2016; 34: 597-602.

2. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996; 334: 693-9.

3. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. Arch Surg 2008; 143: 182-8; discussion 188.

4. Sharma P, Welch K, Hussain H, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in the MELD era. Dig Dis Sci 2012; 57: 806-12.

5. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol 2012; 13: e11-22.

6. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001; 33: 1394-403.

7. Herrero JI, Sangro B, Quiroga J, et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2001; 7: 631-6.

8. Bonadio I, Colle I, Geerts A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma comparing the Milan, UCSF, and Asan criteria: long-term follow-up of a Western single institutional experience. Clin Transplant 2015; 29: 425-33.

9. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepatology 2001; 33: 1080-6.

10. Brandao A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G. Model for the end-stage liver disease and death prediction in a cohort of Brazilian patients on the waiting list for liver transplantation. Clin Transplant 2008; 22: 651-6.

11. Roberts JP, Venook A, Kerlan R, Yao F. Hepatocellular carcinoma: Ablate and wait versus rapid transplantation. Liver Transpl 2010; 16: 925-9.

12. Kulik LM, Fisher RA, Rodrigo DR, et al. Outcomes of living and deceased donor liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: results of the A2ALL cohort. Am J Transplant 2012; 12: 2997-3007.

13. Halazun KJ, Patzer RE, Rana AA, et al. Standing the test of time: outcomes of a decade of prioritizing patients with hepatocellular carcinoma, results of the UNOS natural geographic experiment. Hepatology 2014; 60: 1957-62.

14. Schlansky B, Chen Y, Scott DL, Austin D, Naugler WE. Waiting time predicts survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a cohort study using the United Network for Organ Sharing registry. Liver Transpl 2014; 20: 1045-56.

15. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. Liver Transpl 2014; 20: 937-44.

16. Chao SD, Roberts JP, Farr M, Yao FY. Short waitlist time does not adversely impact outcome following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Am J Transplant 2007; 7: 1594-600.

17. Bittermann T, Hoteit MA, Abt PL, Forde KA, Goldberg D. Waiting time and explant pathology in transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a novel study using national data. Am J Transplant 2014; 14: 1657-63.

18. Palmer WC, Lee D, Burns J, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Impact of Wait Time at a Single Center. Ann Hepatol 2017; 16: 402-411.

19. Mehta N, Heimbach J, Lee D, et al. Wait Time of Less Than 6 and Greater Than 18 Months Predicts Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation: Proposing a Wait Time "Sweet Spot". Transplantation 2017; 101: 2071-2078.

20. Goldberg D, French B, Abt P, Feng S, Cameron AM. Increasing disparity in waitlist mortality rates with increased model for end-stage liver disease scores for candidates with hepatocellular carcinoma versus candidates without hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2012; 18: 434-43.

21. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2001; 35: 421-30.

22. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005; 42: 1208-36.

23. Jarnagin W, Chapman WC, Curley S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. HPB (Oxford) 2010; 12: 302-10.

24. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol 2008; 61: 344-9.

25. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer 1954; 7: 462-503.

26. Sa GP, Vicentine FP, Salzedas-Netto AA, et al. Liver Transplantation for Carcinoma Hepatocellular in Sao Paulo: 414 Cases by the Milan/Brazil Criteria. Arq Bras Cir Dig 2016; 29: 240-245.

27. Northup PG, Intagliata NM, Shah NL, Pelletier SJ, Berg CL, Argo CK. Excess mortality on the liver transplant waiting list: unintended policy consequences and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) inflation. Hepatology 2015; 61: 285-91.

28. United States. Department of Health & Human Services [Internet]. Organ Procurement and Transplantation Network [cited 2017 Nov 28]. Available from: https://optn.transplant.hrsa.gov/

HOSPITAL VOZANDES QUITO

" A la gloria de Dios y al Servicio del Ecuador "

REVISTA MÉDICA **VOZANDES**

Una publicación científica del Hospital Vozandes Quito

"Desde 1987 aportando al conocimiento médico y en ciencias de la salud"

Síndrome de Bean y albinismo: reporte del primer caso en Ecuador

Oyuki Ortiz-Culcay[1], Mónica Hernández-Lojano[2], Fabián Zurita-Alvarado[2]
Juan Roldan-Crespo[3], Oswaldo Vasconez-Hatt [4]

Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas 4.0 International

OPEN ACCESS

1 Estudiante, Interna Rotativa de Medicina; Hospital Vozandes, Quito-Ecuador.
2 Médico, Residente Posgradista Medicina Familiar; Hospital Vozandes, Quito-Ecuador.
3 Médico, Tratante de Cirugía General; Hospital Vozandes, Quito-Ecuador.
4 Médico, Tratante Medicina Interna; Hospital Vozandes, Quito-Ecuador

ORCID ID:

Oyuki Dayanara Ortiz Culcay :
https://orcid.org/0000-0002-9512-6604

Mónica Patricia Hernández Lojano:
https://orcid.org/0000-0002-4160-5212

Fabian Andrés Zurita Alvarado:
https://orcid.org/0000-0002-7096-6594

Juan Roldán Crespo:
https://orcid.org/0000-0001-5539-3452

Oswaldo Vasconez Hatt:
https://orcid.org/0000-0001-5185-3546

Recibido: 8 – febrero – 2019
Aceptado: 14 – agosto – 2019
Publicado: 1 – noviembre – 2019

Correspondencia: Dr. Fabián Zurita A.
E-mail: fzurita@hospitalvozandes.com

Contribución de autores: Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la realización del manuscrito.

Financiamiento: Reporte financiado con fondos propios de los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

Resumen

El síndrome de Blue Rubber Bleb Nevus (BRBNS) o su acrónimo Síndrome de Bean se caracteriza por malformaciones venosas (MV) distribuidas en múltiples zonas anatómicas, con predominio en piel y tracto gastrointestinal (GI). La sintomatología se manifiesta comúnmente con episodios hemorrágicos y consecuente anemia crónica secundaria por déficit.

Se presenta el caso clínico de una paciente albina de sexo femenino de 68 años de edad, quien acudió por dolor abdominal agudo más rectorragia crónica, al realizar el examen físico llama la atención la presencia de malformaciones venosas (MV) caracterizadas por nódulos azulados, compresibles y heterogéneos, localizados en labio inferior, mentón, región perianal y extremidades, además de dolor a la palpación en hipocondrio derecho.

El análisis de laboratorio reveló valores de hemoglobina y hematocrito bajos y otros parámetros sugerentes de anemia por déficit de hierro, en el reporte de colonoscopia se lograron evidenciar múltiples malformaciones venosas (MV), diseminadas con predominio rectal, el diagnóstico fue compatible con Síndrome de Bean por la asociación de MV en piel y tracto Gastrointestinal, además de anemia crónica secundaria.

El manejo fue clínico sintomático y quirúrgico paliativo, con una evolución favorable.

La asociación de albinismo y el síndrome de Bean no están reportadas en la literatura médica internacional, considerándose este el primer caso en Ecuador como una patología no muy frecuente, pero con complicaciones secundarias importantes. Se debería incluir este síndrome como una causa de malformaciones venosas inocuas, sangrado digestivo, anemia crónica y efectos oclusivos de vísceras huecas.

Palabras clave: Síndrome de Bean, Albinismo, Sangrado Gastrointestinal, Anemia, Síndrome de Hermansky Pudlak.

Abstract

Bean Syndrome and Albinism: First Case Report in Ecuador

Blue Rubber Bleb Nevus syndrome (BRBNS) or its acronym Bean syndrome is characterized by venous malformations (MV) distributed in multiple anatomical areas, predominantly in the skin and gastrointestinal (GI) tract. Symptomatology is commonly manifested with hemorrhagic episodes and consequent chronic secondary anemia due to deficit.

We present the clinical case of a female albino patient of 68 years of age, who came for acute abdominal pain to this we add a chronic rectorrhagia, when performing the physical examination, the presence of venous malformations (MV) characterized by bluish, compressible and heterogeneous nodules, located in the lower lip, chin, perianal region and extremities, as well as pain on palpation in the right hypochondrium.

The laboratory analysis revealed low hemoglobin and hematocrit values and other parameters suggestive of iron deficiency anemia, in the colonoscopy report multiple venous malformations (MV) were disseminated, disseminated with rectal predominance, the diagnosis was compatible with Bean Syndrome by the association of MV in skin and Gastrointestinal tract and secondary chronic anemia.

The management was clinical symptomatic and palliative surgery, with a favorable evolution.

The association of albinism and Bean syndrome are not reported in the international medical literature, considering this the first case in Ecuador as a not very frequent pathology but with important secondary complications, this syndrome should be included as a cause of harmless venous malformations, digestive bleeding, chronic anemia and occlusive effects of hollow viscera.

Keywords: : Bean syndrome, Venous malformations, Albinism, Gastrointestinal Hemorrhage, Anemia, Hermansky Pudlak syndrome.

Forma de citar este artículo: Ortiz O, Hérnandez M, Zurita F, Roldan J, Vásconez O. Rev Med Vozandes 2019; 30: 19 – 25.

Introducción

El síndrome de Blue Rubber Bleb Nevus (BRBNS), es muy raro y se caracteriza por malformaciones venosas (MV) distribuidas en múltiples regiones anatómicas, con predominio en piel, tejidos blandos y mucosas con especial afinidad por el tracto gastrointestinal (GI). [1, 2]

Las lesiones cutáneas son generalmente pequeñas, circunscritas y rugosas a la palpación, su tamaño puede variar desde 1mm hasta 10 cm de diámetro. [1, 3, 4]

Las lesiones gastrointestinales suelen estar localizadas por lo general en el intestino delgado (ID) y colon y su relevancia clínica es mayor que la de las lesiones de la piel, debido a las complicaciones que pueden desencadenar, tales como: anemia crónica por sangrado, intususcepción, vólvulo, hemorragia digestiva masiva, entre otras. [1, 3]

El diagnóstico consiste en la asociación de lesiones en piel con exámenes endoscópicos que documenten la presencia de MV viscerales. [1, 3]

Este síndrome puede ser heredado de forma autosómica dominante o presentarse de manera esporádica. [1 - 3, 5]

Se trata de una entidad poco común, pues se han notificado 200 casos a nivel mundial 3 sin encontrar reportes en el país hasta la actualidad. Es llamativa, además su presentación en una paciente albina, condición heredable que, si bien predispone al desarrollo de otras patologías, resultaría atrayente descubrir relación existente entre estas dos enfermedades, asociación hasta el momento no confirmada. A continuación, presentamos un caso clínico-quirúrgico de Síndrome de Bean, considerado a su vez como el único caso documentado en Ecuador.

Figura 1A: Malformaciones mucocutáneas clásicas, características del síndrome de Blue Rubber Bleb - Nevus.
Figura 1B: Lesiones vasculares venosas, violáceas, depresibles y no pulsátiles en labios y región mentioniana.
Figura 1C: Múltiples nevus planos de bordes irregulares ubicados en cara interna de extremidades superiores.

Presentación de un caso

Paciente de sexo Femenino de 68 años de edad, con antecedentes de albinismo óculo-cutáneo tipo II y trombosis colónica crónica, tratada con anticoagulación oral como único tratamiento durante cuatro meses. Acude a emergencia por presentar dolor abdominal súbito, postprandial, difuso, de moderada intensidad, nausea emetizante por 3 ocasiones; se acompañó de rectorragia moderada esporádica y gingivorragias ocasionales de 2 meses de evolución, que para la paciente resultaban ser normales. La paciente negó hematemesis, melenas, metrorragias o hemoptisis

Al examen físico se evidenció múltiples lesiones dérmicas nodulares, mucocutáneas, agrupadas, menores a 1 cm, de contenido vascular, color violáceo, sin sangrado activo, localizadas en labio inferior, lado izquierdo de mentón, antebrazo distal bilateral y región perianal, su tiempo de evolución no se pudo determinar con precisión, sin recordar el tiempo exacto de aparición, mencionando simplemente su presencia desde hace algunos años atrás, sin causar molestia alguna que amerite su tratamiento inmediato (**fotos 1A, 1B y 1C**). En la exploración abdominal se halló dolor a la palpación profunda en hipocondrio derecho y sensación de masa palpable ipsilateral, el examen neurológico no reportó signos de focalidad ni lateralidad. El examen de laboratorio determinó hemoglobina: 7,6 g/dl, hematocrito: 30.3%, volumen corpuscular medio (VCM): 80 fL, concentración media de hemoglobina (HbCM): 28 pg y plaquetas: 160.00 k/ul; dímero D: 0.80 Ug/ml, función hepática y renal normal, sangre oculta en heces negativo.

La radiografía abdominal reveló íleo intestinal marcado, sin niveles hidroaéreos, aire distal presente, materia fecal en marco colónico e imágenes múltiples calcificadas viscerales en la región pélvica (**foto 2A Y 2B**).

Se planteó como diagnóstico inicial trombosis mesentérica por su antecedente clínico, instaurando anticoagulación parenteral, analgesia y enema evacuante, 12 horas después el dolor se reagudiza, decidiendo entonces valoración por cirugía general.

El examen físico complementario reveló la persistencia de dolor en hipocondrio derecho, signo de Murphy positivo y la presencia de una masa protruyente, no dolorosa de aproximadamente 2.5 cm de longitud en fosa iliaca izquierda, la tomografía abdominal mostró una vesícula biliar aumentada de tamaño, pared engrosada de 0.56 cm e imágenes hiperdensas múltiples en su interior sin efecto obstructivo, en colón descendente la presencia de múltiples imágenes polipoides intraluminales y estrechamiento de la luz en un segmento del sigma, calcificaciones granulomatosas en pared vesical y ampolla rectal, en fosa iliaca izquierda se apreció una hernia ventral encarcelada sin signos de isquemia (**foto 3A, 3B, 3C y 3D**), por los hallazgos y asociación se consideró como diagnóstico presuntivo, el síndrome Hermansky Pudlak.

Figura 2 A: Radiografía de abdomen en supino. Íleo intestinal, ausencia de niveles hidroaéreos y presencia de aire en ampolla rectal.

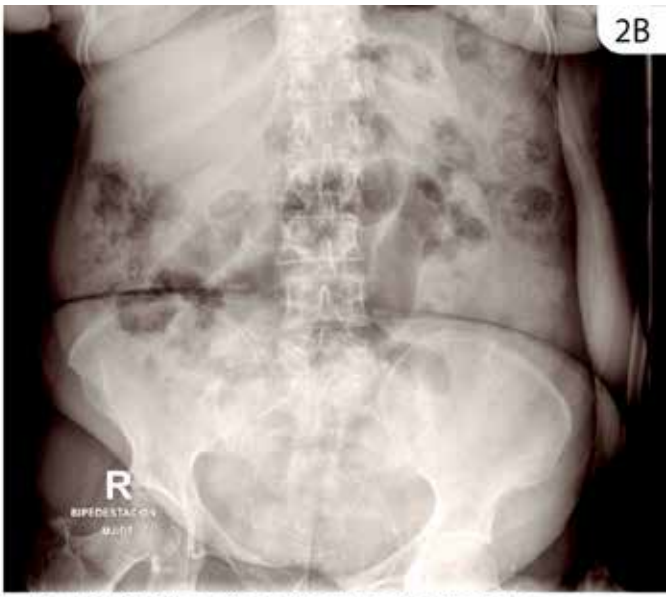

Figura 2 B: Radiografía de abdomen en bipedestación. Múltiples lesiones calcificadas en áreas viscerales y parietales intraabdominales.

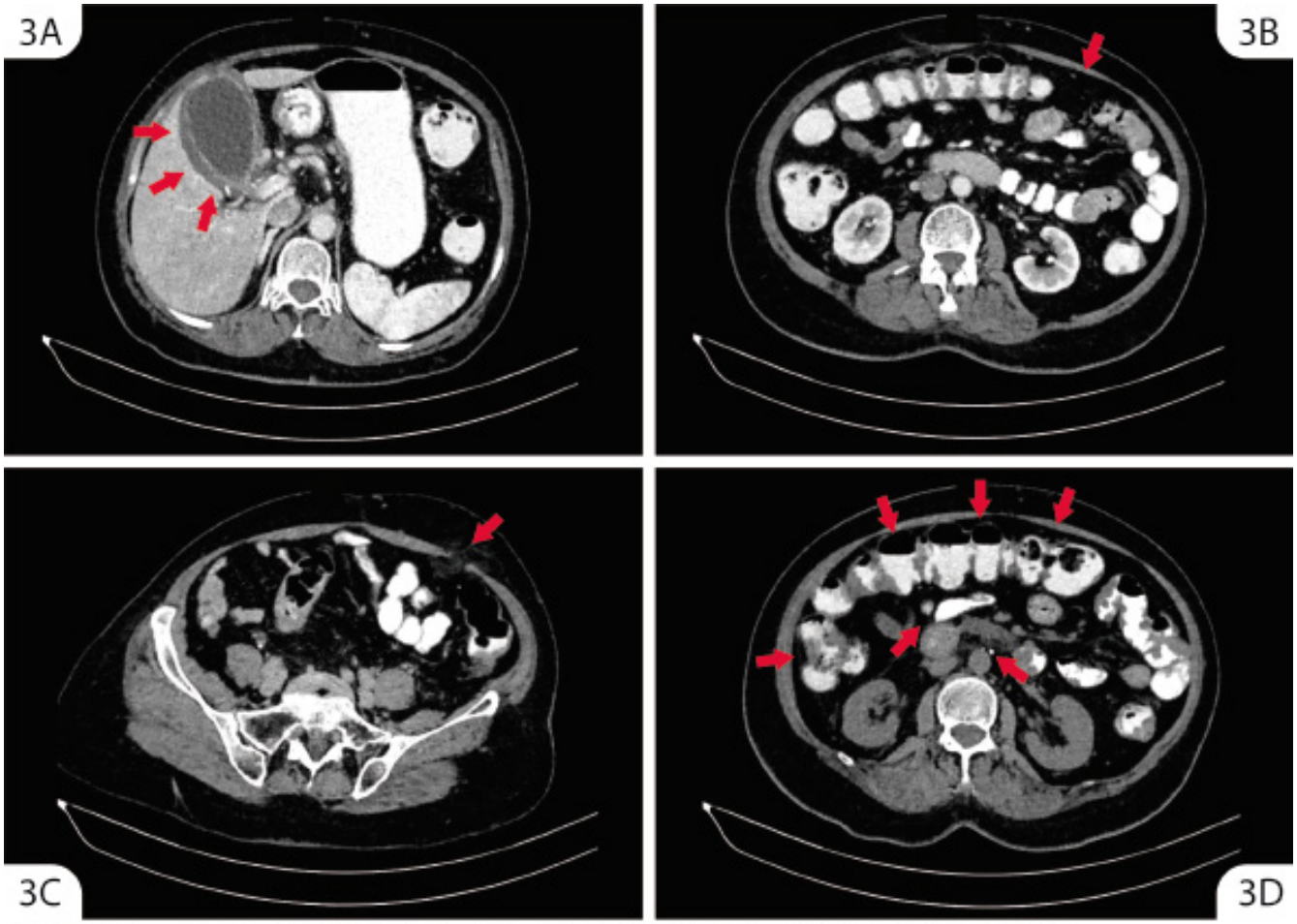

Figura 3A: Vesícula biliar hidrópica, pared engrosada, imágenes hiperdensas en su interior no líticas.
Figura 3B: Divertículos esporádicos en colon descendente sin inflamación de grasa pericólica.
Figura 3C: Hernia abdominal de 1.1 cm, contenido graso mesentérico, aparentemente encarcelada
Figura 3D: Calcificaciones granulomatosas en colon transverso, vejiga, sigma y ampolla rectal.

Al segundo día de hospitalización, la paciente presentó gingivorragia escasa continua y rectorragias de moderada cantidad por 6 ocasiones, signos vitales inestables con taquicardia que oscilaba entre 100 – 140 lpm., laboratorio determinó hemoglobina: 7 g/dl, hematocrito: 29% y plaquetas: 161.00 k/ul., se consideró como una complicación de la patología de base, se suspendió la anticoagulación, indicando además transfusión sanguínea por dos ocasiones y requerimiento de examen endoscópico a las 48 horas.

Al cuarto día, con hemoglobina de control de 9 mg/ dl se realizó la colonoscopia identificándose múltiples dilataciones violáceas de aspecto vascular, sangrado inactivo, diseminadas en todos los segmentos viscerales con predominio rectal más divertículos en sigma, hallazgos compatibles con síndrome Blue Rubber Bleb Nevus, (**foto 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 y 4.8**).

Una vez estabilizado el cuadro hemorrágico, se planificó cirugía paliativa con el objetivo de diferir complicaciones iniciales y a largo plazo: colecistectomía para erradicar el efecto oclusivo luminal ocasional de las MV y hernioplastia inguinal secundaria a debilitamiento de la pared abdominal, que aumentaría el riesgo de intususcepción o vólvulo intestinal. Los hallazgos importantes fueron presencia de nódulos vasculares venosos solitarios y/o agrupados localizados en parénquima hepático, vesícula biliar, colon y pared vesical, sin evidencia de signos isquémicos ni hemorrágicos. (**foto 4**)

Al séptimo día sin evidencia de sangrados y sin complicaciones ulteriores la paciente fue dada de alta, con hemodinamia estable, hierro oral y seguimiento por medicina interna y cirugía.

Discusión

El síndrome de BRBNS fue descrito en 1958 por William Bean, razón por la cual es citado como síndrome de Bean. [1 - 3]

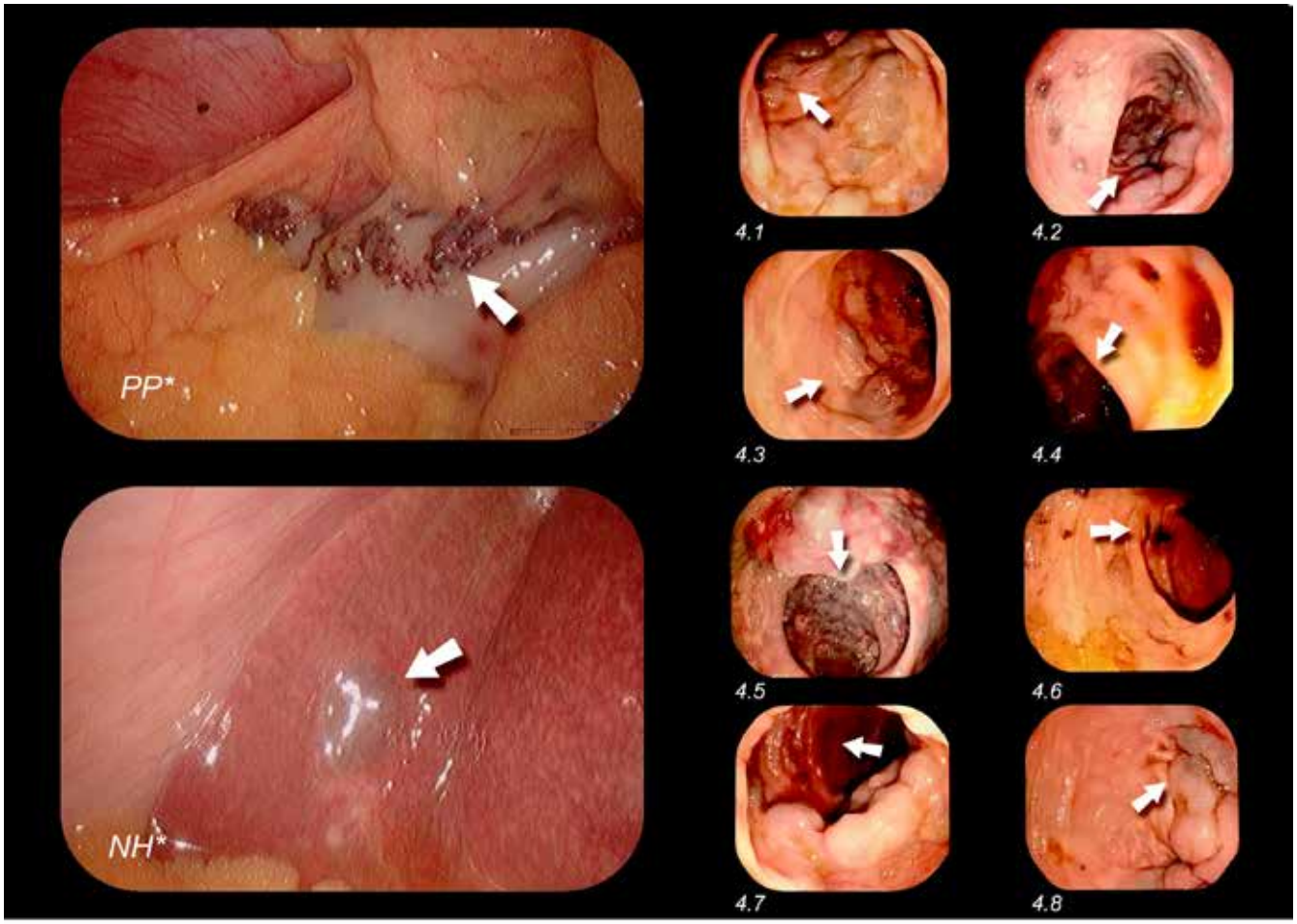

Figura 4: Dilataciones venosas viscerales. Visualización endoscópica que se confirma en procedimiento quirúrgico. 4.1 Ciego. 4.2 Colon ascendente. 4.3 - 4.4 Transverso. 4.5 - 4.6 Colon descendente. 4.7 Sigma. 4.8 Recto. *PP** Peritoneo parietal: presencia de blue nevus. *NH** Nódulo hepático de 0.8 cm de diámetro en segmento 6.

Las lesiones vasculares venosas sin potencial maligno determinado son MV simples, según la clasificación de la Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares (ISVAS). [6]

Se han reportado 269 casos en el mundo y su etiopatogenia sigue siendo desconocida, se halló una asociación familiar vinculada a la mutación en el cromosoma 9p, sin embargo, la mayoría de casos pueden ser heredados de forma autosómica dominante o presentarse de forma esporádica siendo esta última la de mayor frecuencia, [1, 3, 5] al igual que los casos reportados por Zahedi MJ, et al.8 y Chen W, et al. [7] no se evidenció ningún antecedente familiar ni asociación con otras condiciones congénitas como el albinismo. Por la negativa de la paciente, no fue posible realizar el estudio genético para determinar la mutación en el gen TEK del cromosoma 9p.

Jin XL, et al. [3] al igual que Choi KK, et al.5 coinciden con la bibliografía general, hombres y mujeres son afectados por igual, [1, 3] siendo la raza negra la menos involucrada, [1 - 3, 5] corroborado en este estudio y encontrándose de entre toda la bibliografía revisada un único caso en esta raza, reportado por Martínez CA, et al., [9] en nuestro caso la paciente es de raza mestiza y con herencia familiar de albinismo.

El caso de BRBNS que reportamos, presenta MV localizadas en piel de extremidades superiores, mentón, ano y labios, así como en múltiples vísceras, principalmente en el sistema GI. Jin XL, et al. [3], realizaron un análisis de 200 casos, de estos 120 presentaron MV cutáneas y en 112 se apreciaron hemangiomas GI. Choi KK, et al.5, de un total de 39 pacientes, indica que la piel se vio afectada en 39 y el tracto GI en 31, de la misma forma, como reportado por Chen W, et al. [7], uno de los sistemas más afectados es el tracto GI, pues de un total de 5 pacientes, todos presentaron afección de este aparato, estas revisiones coinciden con la descripción del síndrome reportado en la bibliografía médica. [1, 2]

Las MV pueden desarrollarse desde la boca hasta el ano y por lo general están localizadas en el intestino

delgado (ID), teniendo mayor relevancia clínica por el riesgo de sangrado masivo que puede generar, [3] Texeira MG, et al. [10], coinciden pues el ID fue el lugar donde mayor número de MV se encontraron, en su reporte de caso. A diferencia del nuestro, la localización mayoritaria fue en colon con predominio en recto, coincidiendo con el trabajo de Martínez CA, et al. [9] por esta razón consideramos que el diagnóstico inicial de trombosis colónica fue erróneo, probablemente por la observación de MV que dio a la mucosa del colon un aspecto de trombosis.

Los nevus pueden desarrollarse a cualquier edad, [1 ,3] en el estudio de Jin XL, et al. [3], se pudo identificar que el 30% de los casos tenían MV desde el nacimiento, el 9% empezó en la infancia y adolescencia, y 4% en la edad adulta, sin embargo puede presentarse a cualquier edad, tal como lo menciona el caso de una paciente de 82 años, cuyas MV habían aparecido hace pocos años atrás, lo que coincide con lo descrito en nuestro caso, pues si bien se diagnostica a los 68 años, estas malformaciones también estuvieron presentes unos cuantos años antes, por su parte Gião Antunes AS, et al. [11], coinciden con nuestro caso en cuanto a la edad de diagnóstico (80 años), discrepando un tanto en cuanto al tiempo de aparición de las MV, pues en su caso se presentaron desde la infancia.

Las MV cutáneas son generalmente asintomáticas, pequeñas, circunscritas, depresibles, no pulsátiles, pudiendo aumentar con los años tanto en número como tamaño, su color varía de azul a púrpura, [13] la descripción de las MV coinciden, en nuestro caso y no se identificó aumento de tamaño, mencionado por la paciente, a diferencia de los casos reportados por Kaur T, et al. [12], y Zahedi MJ, et al. [8] donde sí hubo crecimiento.

Las MV extra cutáneas pueden estar localizadas en el sistema nervioso central, ojos, nasofaringe, glándulas suprarrenales, riñón, corazón, pulmón, pleura, vejiga, útero, mesenterio, peritoneo, pene, tiroides, paratiroides, hígado, bazo y músculo esquelético.[1,3,4] Recordemos que durante la intervención quirúrgica de la paciente, se evidencia la presencia de MV en hígado, vesícula, vejiga y peritoneo, similar a lo descrito por Chen W, et al. [7], donde uno de sus 5 casos reveló compromiso del hígado, mediastino, cavidad pélvica, cavidad abdominal y musculo ilíaco.

Si bien la anemia microcítica hipocrómica es la complicación más común de este síndrome, secundaria a pérdida (sangrado intestinal y deficiencia de hierro), en nuestro caso estamos ante una anemia normocítica normocrómica, justificada por la pérdida sanguínea gastrointestinal aguda, se decidió realizar niveles de hierro sérico en el contexto de una paciente con historia de sangrado GI crónico.

La bibliografía menciona entre otras complicaciones la intususcepción, reportándose un caso por Deshpande GA, et al. [13] y otro por Menegozzo CAM, et al. [14], en una paciente embarazada, pero además se citan otras complicaciones: vólvulo, torsión y ruptura intestinal, [1,3] en la revisión de Jin XL, et al. [3], de todos los casos analizados la mayoría de las lesiones GI condujeron a hemorragia crónica y anemia por deficiencia de hierro, 7 casos desarrollaron intususcepción y un caso desarrolló gangrena, vólvulo e infarto, [2] considerando que la presentación de complicaciones no es un patrón, pues Fishmann SJ, et al. [4], en su estudio de 10 pacientes con síndrome de Bean, describe complicaciones en uno solo.

El sangrado gastrointestinal manifestado a través de gingivorragias, rectorragias y anemia secundaria sintomática, fueron las complicaciones iniciales en nuestro caso, sin embargo la alta probabilidad de oclusión de las vías biliares por la presencia de MV luminales y la encarcelación de un tejido intestinal de mala calidad con riesgo de sangrado no controlable, serían las complicaciones fatales para lo cual se tomó medidas paliativas radicales con éxito reportado hasta la redacción de este artículo.

Otras complicaciones menos frecuentes, dependen de la localización de las MV, así se mencionan: infarto o hemorragia cerebral, compresión de la médula espinal y tos crónica. [1 2]. Jin XL, et al. [3], también notifican otras complicaciones muy raras, tales como trastornos de la coagulación (4 casos), trombocitopenia (3 casos), coagulopatía intravascular diseminada (2 casos), sobre esta última, Menegozzo CAM, et al. [14], realizaron el reporte de una paciente embarazada, complicaciones que la paciente del presente caso no desarrolló.

El diagnóstico consiste en la asociación de MV en piel y aparato GI, con o sin participación de otros órganos, episodios hemorrágicos agudos/ crónicos y anemia secundaria, [2,3] se realizó el diagnóstico de BRBNS sobre la base de lo antes descrito, similar al trabajo realizado por Chen W, et al. [7], en sus 5 casos, basado solamente en la clínica, 7 en contraste a nuestro caso Fishmann SJ, et al. [4], mencionan en su estudio, que de 10 pacientes solo uno de ellos no presentó MV en piel, 4 el examen endoscópico es el más práctico para reforzar el diagnóstico clínico, mediante la observación de las lesiones y valoración de riesgo de sangrado, [1-3] además se pueden realizar otros exámenes complementarios, de imagen sobre todo para evidenciar la presencia de MV en otros sitios anatómicos, sin embargo el uso de los mismos dependerá de la sintomatología que el paciente presente, [1, 2] en nuestro caso se decidió no complementar con otros exámenes, debido que la paciente no presentaba sintomatología adicional, a más de la descrita, que indique compromiso de algún otro órgano.

No existe tratamiento curativo descrito para esta patología hasta el momento, el manejo es conservador, con vigilancia de complicaciones adyacentes, las MV pueden ser tratadas precisando el riesgo de sangrado y localización a través de láser, escisión quirúrgica o escleroterapia, [1,3] no se recomienda la resección

de MV del aparato GI ya que es poco eficaz, debido a la cantidad de lesiones, riesgo hemorrágico y la probabilidad de recurrencia, este tipo de procedimiento está indicado en caso de sangrados masivos que comprometan la estabilidad hemodinámica del paciente, [1,3,13] Choi KK, et al. [5], Texeira ME, et al. [10], y Fishman SJ, et al. [4], han reportado excelentes resultados del tratamiento quirúrgico, en cuanto al control posterior del sangrado y anemia, nuestra paciente no requirió tratamiento quirúrgico y recibió tratamiento conservador.

En cuanto al tratamiento farmacológico los inmunosupresores como el sirolimus, han demostrado ser eficaces como anti angiogénicos al disminuir el tamaño de las MV y reducir el sangrado gastrointestinal, haciéndose ya el reporte de un caso por Ogu UO, et al. [15], donde se apreció buenos resultados en el tratamiento a largo plazo.

Si bien la literatura menciona que los principales diagnósticos diferenciales se los debería hacer con el síndrome de Osler-Weber-Rendu, Klippel-Trenaunay y Maffucci, enfermedades caracterizadas por diferentes formas de MV, [2,3,5,8,12] los autores de este reporte de caso nos planteamos como principal entidad al síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2, por la asociación entre albinismo óculo-cutáneo y diátesis hemorrágica, esta última puede manifestarse con hematomas variables y hemorragias de distintos sitios anatómicos, pero además puede estar acompañado de fibrosis pulmonar, colitis granulomatosa o inmunodeficiencia. [16] Si bien la paciente presenta albinismo, gingivorragias y rectorragias, que nos sugería la posibilidad de diátesis hemorrágica, no existieron otros signos que indiquen trastornos de la coagulación ni comorbilidades características.

Finalmente, pocos son los casos reportados en la población latina, siendo el único a nivel nacional, es de importancia también considerar, que, si bien el albinismo favorece el desarrollo de otras patologías, aun no se ha logrado confirmar que este predisponga a la manifestación de síndrome de Bean, por lo que valdría la pena realizar investigaciones encaminadas a analizar esta asociación.

Referencias

1. Ballieux F, Boon LM, Vikkula M. Blue bleb rubber nevus syndrome. Handb Clin Neurol. 2015;132:223-30. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00016-0. Review.
2. Carreño YA, Cárdenas MC, Cortés ER, Quizamán MA, Pardo MC, Toledo MB, et al. Síndrome de Bean: Artículo de revisión. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. Octubre 2012 [citado 2019 Ene 12]; 10(4):290-294. Available from: https://dcmq.com.mx/images/ediciones/DCMQ_2011_V9-N2.pdf
3. Jin XL, Wang ZH, Xiao XB, Huang LS, Zhao XY. Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report and literature review. World J Gastroenterol. 2014 Dec 7;20(45):17254-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.17254. Review.
4. Fishman SJ, Smithers CJ, Folkman J, Lund DP, Burrows PE, Mulliken JB, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: surgical eradication of gastrointestinal bleeding. Ann Surg. 2005 Mar;241(3):523-8.
5. Choi KK, Kim JY, Kim MJ, Park H, Choi DW, Choi SH, et al. Radical resection of intestinal blue rubber bleb nevus syndrome. J Korean Surg Soc. 2012 Nov;83(5):316-20. doi: 10.4174/jkss.2012.83.5.316.
6. International Society for the Study of Vascular Anomalies. ISSVA classification for vascular anomalies. 20th ISSVA Workshop. May 2018 [citado 2019 Ene 12];. Available from: https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf
7. Chen W, Chen H, Shan G, Yang M, Hu F, Li Q, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: our experience and new endoscopic management. Medicine (Baltimore). 2017 Aug;96(33):e7792. doi: 10.1097/MD.0000000000007792.
8. Zahedi MJ, Darvish Moghadam S, Seyed Mirzaei SM, Dehghani M, Shafiei Pour S, Rasti A. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome as a rare Cause of Iron Deficiency Anemia: a Case Report and Review of Literature. Middle East J Dig Dis. 2013 Oct;5(4):235-9.
9. Martinez CA, Rodrigues MR, Sato DT, Silveira Júnior PP, Gama RF, et al. CB, Pereira JA. Blue rubber bleb nevus syndrome as a cause of lower digestive bleeding. Case Rep Surg. 2014;2014:683684. doi: 10.1155/2014/683684
10. Teixeira MG, Perini MV, Marques CF, Habr-Gama A, Kiss D, Gama-Rodrigues JJ. Blue rubber bleb nevus syndrome: case report. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2003 Mar-Apr;58(2):109-12.
11. Gião Antunes AS, Peixe B, Guerreiro H. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A Delayed Diagnosis. GE Port J Gastroenterol. 2017 Mar;24(2):101-103. doi: 10.1159/000450876.
12. Kaur T, Singh S. Blue rubber bleb nevus syndrome: a case report. Indian J Dermatol. 2014 Jan;59(1):98-9. doi: 10.4103/0019-5154.123524.
13. Deshpande GA, Samarasam I, George SV, Chandran S. Blue rubber bleb nevus syndrome: a rare cause of chronic gastrointestinal bleed in adults. Singapore Med J. 2014 Nov;55(11):e175-6.
14. Menegozzo CAM, Novo FDCF, Mori ND, Bernini CO, Utiyama EM. Postoperative disseminated intravascular coagulation in a pregnant patient with Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome presenting with acute intestinal obstruction: Case report and literature review. Int J Surg Case Rep. 2017;39:235-238. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.08.026.
15. Ogu UO, Abusin G, Abu-Arja RF, Staber JM. Successful Management of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome (BRBNS) with Sirolimus. Case Rep Pediatr. 2018 Oct 8;2018:7654278. doi: 10.1155/2018/7654278.
16. Huizing M, Malicdan MCV, Gochuico BR, Gahl WA. Hermansky-Pudlak Syndrome. 2000 Jul 24 [updated 2017 Oct 26]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287/

XXXII JORNADAS MÉDICAS VOZANDES 2020

ENFERMEDADES DE CABEZA Y CUELLO

PRESENTA:

1 FÓRUM DE INVESTIGADORES

DEL HOSPITAL VOZANDES QUITO

12 de Febrero 2020

Para mayor información contáctenos a:

jornadasmedicas@hospitalvozandes.com

02 3971000 ext. 3760 o 3761

HOSPITAL VOZANDES QUITO

" A la gloria de Dios y al Servicio del Ecuador "

La fecha límite para el envío de su manuscrito será 8 de enero del 2020.

Neuropatía sensitiva y motora hereditaria: Enfermedad de Charcot Marie Tooth.

Verónica Granda-Vivanco [1], Tatiana Jaramillo-Herrera [2], Lorena Conza González [3]

Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas 4.0 International

OPEN ACCESS

1 Médico General graduado en Universidad Técnica Particular de Loja, Loja- Ecuador, médico residente de emergencias del Hospital Carlos Andrade Marín.
2 Médico General graduado en Universidad Técnica Particular de Loja, Loja- Ecuador, médico residente de cirugía general del Hospital General Manuel Ygnacio Monteros.
3 Médico Internista graduado en Universidad Nacional de Loja, Loja- Ecuador, médico tratante del Hospital General Manuel Ygnacio Monteros, Médico Docente en Universidad Técnica Particular de Loja

ORCID ID:
Verónica Granda.
https://orcid.org/0000-0002-8617-8728
Tatiana Jaramillo H.
https://orcid.org/0000-0001-6851-2211
Lorena Conza G.
https://orcid.org/0000-0002-5731-1630

Recibido: 3 – mayo – 2017
Aceptado: 29 – marzo – 2019
Publicado: 1 – noviembre – 2019

Correspondencia: Dr. Verónica Salomé Granda Vivanco
E-mail: vero-salome@hotmail.com

Financiamiento: El presente Trabajo se declara autofinanciado por las autoras.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

Forma de citar este artículo: Granda V, Jaramillo T, Conza L. Rev Med Vzoandes 2019; 30: 27 – 36.

Resumen

La enfermedad de Charcot Marie Tooth (ECMT) o neuropatía sensitiva y motora hereditaria es el grupo de trastornos degenerativos más común del sistema nervioso periférico, asociado a un conjunto de alteraciones genéticas que cambia la estructura, formación y mantenimiento de la mielina. Afecta a 1 de cada 2500 personas sin guardar relación con la edad, género o etnia; su etiología es únicamente genética. Según la velocidad de conducción nerviosa se clasifica en desmielinizante o CMT1, axonal o CMT2 e intermedia la misma que posee características de los dos anteriores. La ECMT en la mayoría de los casos es una enfermedad lentamente progresiva, se presenta con signos característicos de pie cavo, pierna de cigüeña, atrofia y disminución de la fuerza muscular, alteración en la percepción de estímulos vibratorios, de comienzo distal con progresión a proximal; arreflexia y alteración de la marcha. El diagnóstico se realiza en base a los antecedentes familiares, clínica y examen físico, complementando con estudios electromiográficos para determinar su clasificación. Las pruebas genéticas se deben realizar dependiendo al tipo de ECMT en sospecha, las mismas que servirán para realizar consejería familiar. En la actualidad no existe tratamiento específico ni curativo, por lo que se debe brindar apoyo con terapia física y de rehabilitación, psicológica, ocupacional, así como un manejo óptimo del dolor.

Palabras clave: Neuropatías hereditarias, Enfermedad de Charcot Marie Tooth, diagnóstico, tratamiento, revisión, Enfermedad degenerativa.

Abstract

Hereditary Motor and Sensory Neuropathy: Charcot Marie Tooth disease

Charcot Mariet Tooth's disease (ECMT) or hereditary sensory and motor neuropathy is the one of the most common group of degenerative disorders of the peripheral nervous system, related with a set of genetic alterations that changes the structure, formation and maintenance of myelin. It affects 1 out of 2500 people without considering the age, gender or ethnicity; its etiology is entirely genetic. According to the nerve conduction velocity it is classified in demyelinating or CMT1, axonal or CMT2 and intermediate the same that has the features of the two previous ones. ECMT in majority of cases it is a slowly progressive disease, presenting with characteristic signs of high instep, stork leg, atrophy and decreased muscle strength, altered perception of vibratory stimuli, distal beginning with proximal progression; arreflexia and alteration of march. The diagnosis is based on family history, clinical and physical examination, complemented by electromyography studies, to determine their classification. Genetic tests are taken, based on the type of suspected ECMT, and these will be used for family counseling. Nowadays there is no specific and curative treatment, that's why support should be provided with physical and rehabilitation therapies, psychological, occupational, as well as an optimal pain control.

Keywords: Hereditary neuropathies, Charcot Marie Tooth disease, diagnosis, treatment, review, Degenerative disease.

Introducción

La enfermedad de Charcot Marie Tooth, recibe su nombre en honor a los tres médicos que la describieron por primera vez en 1886, JeanMartin Charcot, Pierre Marie y Howard Henry Tooth, bajo el título de "Una forma particular de atrofia muscular progresiva". Ellos describieron el síndrome en cinco pacientes, dos de ellos hermanos, con inicio en la infancia y adolescencia, que presentaban características similares. [1]

La enfermedad de Charcot Marie Tooth (ECMT) o Neuropatía sensitiva y motora hereditaria (NSMH), es el grupo de trastornos degenerativos, más común del sistema nervioso periférico, está asociada a un conjunto de alteraciones genéticas que cambia la estructura, formación y mantenimiento de la mielina [2]; es una condición genéticamente heterogénea, con más de 75 genes involucrados [3].

Siendo la enfermedad neurológica hereditaria más común, progresiva, incapacitante, con diagnóstico tardío, limitado manejo y escasa información, actualmente, se considera infradiagnosticada, razón por la cual se realiza la siguiente revisión como una herramienta para su oportuna detección y manejo.

Epidemiología

La ECMT afecta a 1 de cada 2.500 personas en Estados Unidos [3], en España tiene una prevalencia de 28,2 casos por cada 100.000 habitantes [4]. Esta patología no guarda relación con la edad, género y etnia, aunque se considera que su inicio empieza en la niñez y adolescencia [4].

El 70% de todos los casos de ECMT es de tipo desmielinizante (CMT1) con una prevalencia de 1 por cada 5 mil personas. El subtipo más común es (CMT1A) que representa el 50% de todos los casos, seguido del subtipo CMT1X. [3]

Existe un subtipo especial que se denomina Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión, se presenta con 16 casos por cada 100.000 habitantes, pero se considera que este subtipo por sus características clínicas se encuentra infradiagnosticado [3].

Existe una fuga de información de casos ya que no se encuentra un CIE10 específico para esta patología, según la clasificación el código que más se acerca por sus características es el G60.0 (polineuropatía hereditaria idiopática), en el 2013 en Ecuador se encuentran 19 casos dentro de este código [5], sin embargo no se puede especificar cuántos de ellos pertenecen a ECMT por lo que no se encuentra información al respecto en epidemiologia.

Clasificación

De acuerdo al estudio de conducción nerviosa, se puede clasificar:

- Desmielinizante o CMT1 (velocidad de conducción <38 m/segundo en nervio ulnar).
- Axonal o CMT2 (conducción reducida, con amplitudes > 38 m/segundo).
- Intermedio (desmielinizante y axonal). [2]

Cada una de ellas así mismo presenta subtipos que se detallan en la **tabla 1** [6]

Tabla 1. Clasificación genética de Charcot Marie Tooth

Tipo		Subtipo	Genes	Clínica
Autosómico dominante	Desmielinizante CMT1	CMT1A	PMP22	Forma clásica: Déficit motor de forma lenta y progresiva, presencia de pie cavo, ausencia de síntomas sensitivos. [7] -Inicio a cualquier edad.
		HNPP	PMP22	Mononeuropatía con debilidad muscular indolora con al menos un episodio de parálisis nerviosa aguda. (8) -Inicio en la adolescencia con mayor expresión en la adultez.
		CMT1B	MPZ	Se presenta de forma clasica. [9] -Inicio 1°- 2° década.
		CMT1C	LITAF	Debilidad distal con reflejos nerviosos reducidos. (9) -Inico en la infancia.
		CMT1D	EGR2	Debilidad distal con reflejos ausentes [9]. -Inicio en la 1° década.
		CMT1E	PMP22	Discapacidad clinica severa con afectacion o perdida vestibular y/o nervio craneal. [10] -Inicio en la infancia.
		CMT1F	NEFL	Forma clásica sereva con retraso en el desarrollo motor. [11] -Inicio 1 - 13 años.
		CMT "PLUS"	FBLN5	Hiperelasticidad de la piel, degeneración macular relacionada con la edad. [6] -Inicio 4° - 5° década.

Tipo		Subtipo	Genes	Clínica
Autosómico dominante	Axonal CMT2	CMT2A	MFN2	Debilidad distal con reflejos ausentes a nivel distal. [9] -Inicio a los 10 años.
		CMT2B	RAB7	Perdida sensitiva y debilidad distal [9]. -Inicio en la 2° década.
		CMT2C	TRPV4	Debilidad distal y paralisis de cuerdas vocales, reflejos ausentes. [9] -Inicio en la 1° década.
		CMT2D	GARS	Debilidad distal y reflejos reducidos [9]. -Inicio 16 - 30 años .
		CMT2E	NEFL	Debilidad distal y reflejos reducidos [9]. -Inicio 1° - 5° década.
		CMT2F	HSPB1	Dificultad para caminar con reflejos reducidos [9]. -Inicio 6 a 54 años.
		CMT2G	12q12-q13.2	Debilidad distal con reflejos reducidos [9]. -Inicio de 15 a 25 años.
		CMT2I – CMT2J	MPZ	Forma clásica con sordera y alteraciones pupilares (pupila de Adie) [11]. -Inicio en el adulto mayor.
		CMT2K	GDAP1	Paralisis progresiva de la cuerda vocal [11]. -Inicio variable.
		CMT2L	HSPB8	Debilidad distal con reflejos reducidos [9]. Inicio de 15 - 33 años.
		CMT2M	DNM2	Debilidad distal con reflejos reducidos [9]. Inicio de 0 a 50 años.
		CMT2N	AARS	Debilidad distal con reflejos reducidos [9]. Inicio de 6 a 54 años.
		CMT2O	DYNC1H1	Dificultades en el aprendizaje. [6] Inicio infancia temprana.
		CMT2P	LRSAM1	Temblores y asimetría [6] -Inicio 27 – 40 años.
		CMT2Q	DHTKD1	Forma clásica. Inicio de 13 – 25 años.
		HMSN-P	TFG	Debilidad proximal, presencia de calambres con reflejos ausentes [9]. -Inicio 17 – 50 años.

Tipo		Subtipo	Genes	Clínica
Autosómico recesivo	Desmielinizante CMT1	AR-CMT1A	GDAP1	Debilidad distal y reflejos reducidos [9]. Inicio < 2 años.
		AR-CMT1B1	MTMR2	Debilidad distal y proximal con reflejos ausentes [9]Inicio de 2 - 4 años.
		AR-CMT1B2	MTMR13	Forma clásica severa con glaucoma y cifoescoliosis. [6] Inicio 4 – 5 años.
		AR-CMT1B3	MTMR5	Pie Plano con escoliosis. [6] Inicio de 5 – 11 años.
		AR-CMT1C	SH3TC2	Retardo al caminar, reflejos reducidos. [9] Inicio temprano 1° - 2° década.
		AR-CMT1D	NDRG1	Alteraciones en la marcha, reflejos ausentes [9] Inicio 1- 10 años.
		AR-CMT1E	EGR2	Hipotonía y reflejos ausentes [9] Inicio al nacimiento.
		AR-CMT1F	PRX	Retardo al caminar y reflejos ausentes [9] Inicio 1 – 3 años.
		AR-CMT1G	HK1	Debilidad muscular distal con pérdida sensorial [11] Inicio 8 – 16 años.
		AR-CMT1H	FGD4	Retardo al caminar y reflejos ausentes [9]. Inicio 10 – 24 meses.
		AR-CMT1J	FIG4	Trastorno en la coordinación con discapacidad severa. Inicio Infancia

Tipo		Subtipo	Genes	Clínica
Autosómico recesivo	Axonal CMT2	AR-CMT2A	LMNA	Debilidad distal, reflejos reducidos. [9] -Inicio 2° década.
		AR-CMT2B	MED25	Debilidad distal, reflejos ausentes en zona distal. [9] – Inicio 28 – 42 años.
		AR-CMT2C	NEFL	Reflejos ausentes a nivel de tobillo, rótula y miembros superiores. [11] -Inicio 1° década.
		AR-CMT2F	HSPB1	Debilidad muscular de miembros inferiores [6] -Inicio variable.
		AR-CMT2K	GDAP1	Parálisis de las cuerdas vocales y deformidades del esqueleto [6]. -Inicio temprano.
		AR-CMT2P	LRSAM1	Disfunción eréctil . Inicio en la 3°- 4° década. [6]
		HMSN VI	MFN2	Atrofia del nervio óptico. [6] Inicio temprano.
		ARAN-NM	HINT1	Neuromiotonia. [6] -Inicio en la 1° década.
		GAN	GAN	Enfermedad severa con compromiso del SNC. [6] -Inicio en la infancia.

Tipo		Subtipo	Genes	Clínica
Ligado a cromosoma X	intermedio	CMTX1	GJB1	Debilidad distal con reflejos ausentes [9]. -Inicio 1° - 2° década.
		CMTX4	AIFM1	Sordera con retraso mental del 60%. [6] -Infancia temprana.
		CMTX5	PRPS1	Pérdida de la audición con neuropatía optica. [6] Inicio en la infancia.
		CMTX6	PDK3	Forma clasica. [6] Inicio en la infancia.

Tipo		Subtipo	Genes	Clínica
Dominancia intermedia	Intermedio	DI-CMTA	10q24.1-q25.1	Forma clásica [6] -Inicio 7 – 72 años
		DI-CMTB	DNM2	Debilidad Distal [9] -Inicio 1°- 2° década
		DI-CMTC	YARS	Forma clásica [6] -Inicio 7 – 59 años
		DI-CMTD	MPZ	Forma clásica con sordera [6] -Inicio 30 – 50 años
		DI-CMTE	INF2	Forma clasica con glomeruloesclerosis y proteinuria [6] Inicio 5 – 28 años.
		DI-CMTF	GNB4	Forma clasica [6] Inicio 5 – 45 años.

*Abreviaturas: CMT, Charcot Marie Tooth; PMP22, proteina periférica de la mielina 22; HNPP, neuropatía hereditaria con predisposición a la parálisis compresiva; MPZ, proteina de mielina cero; LITAF, factor de necrosis tumoral inducido por lipopolisacaridos; EGR2; respuesta temprana al crecimiento 2; NELF, cadena ligera de neurofilamentos; FBLN5, fibulina 5; MFN2, mitofusina 2; RAB7, proteina asociada al RAS; TRPV4, receptor de potencial transitorio vaniloide 4; GARS, glicil tRNA sintetasa; HSPB1, proteína de choque térmico B1; GDAP1, proteina 1 asociada a la inducción por gangliósidos; DNM2, Dinamina2; AARS, alanil tRNA sintetasa; DYNC1H1, dineina citoplasmatica 1 de cadena pesada1; DHTKD1 deshidrogenasa E1 y translocación en el dominio 1; TFG, gen TRK fusionado; MARS, metionil tRNA sintetasa; MTMR proteina relacionada con la miotubularina; SH3TC2, dominio SH3 con repeticiones en tetrapeptidos 2; NDRG1, gen regulador de la codificación N-MYC; PRX, periaxina; HK1, hexoquinasa1; FGD4, filamentos de actina unido a la proteina frabina 4; LMNA, lamina A/C; MED25, mediador complejo de la subunidad 25; GAN, neuropatía axonal gigante; GJB1, Proteina GAP- unión beta1; AIFM Factor mitocondrial inductor de apoptosis; PRPS1, fosforibosil fosfato sintetasa; PDK3, isoenzima pirubato disidrogenasa quinasa; YARS; tirosil tRNA sintetasa; INF2, forma invertida 2; GNB4, nucleotido guanina unido a la subunidad beta4; CMTX, Charcot Marie Tooth ligado al cromosoma X; AR, Autosómico recesivo; DI, Dominancia intermedia.

Características clínicas y patológicas de los tipos de ECMT

-ECMT autosómico dominante.- se considera que es la forma más frecuente de esta patología, se subdividen en:

o CMT1.- se caracterizan por presentar una velocidad de conducción inferior a 38 m\s y a nivel de patológico presentan disminución de la mielinización de axones y la presencia de bulbos de cebolla, compuestos por varias capas de lámina basal, tejido conectivo y células de Shwann, la mayoría de pacientes con este subtipo suelen presentarse clínicamente con una discapacidad de leve a moderada, aunque existen algunos casos con marcada disminución de sus capacidades motoras que incluso llegan a necesitar silla de ruedas. La edad de inicio en la presentación de esta enfermedad es variable con relación al gen afectado en cada subtipo. (Ver **tabla 1**) [6]

o CMT2.- representa 1\3 de los casos autosómicos dominantes, este subtipo suele presentarse con velocidades de conducción dentro de parámetros normales pero su amplitud puede estar ausente o disminuida. En la biopsia suele encontrarse pérdida axonal con signos de regeneración, se presenta clínicamente de forma clásica, que se verá con más detalle en la sección "curso clínico", su rango de inicio es más impredecible y depende mucho de su variabilidad genética. En casos especiales (subtipo CMT2A) se presentan manifestaciones atípicas como: signo de Babinski, hiperreflexia y atrofia óptica. [6]

- ECMT autosómico recesivo. - son casos extremadamente raros, se presentan en edades tempranas y su nivel de progresión es rápida, ocasionando que la presencia de deformidades sea marcada. Se subdividen al igual que en la autosómica dominante en CMT1 y CMT2, a nivel patológico se han encontrado lesiones desmielinizantes destacadas que producen una lesión axonal secundaria junto a lesiones de la mielina específicas de cada subtipo. [6]

- ECMT ligado al cromosoma X.- las mujeres que presentan este subtipo tienen una probabilidad de transmisión del 50% y en los hombres la probabilidad asciende a un 100% [3]. Hasta el momento solo se han identificado 4 subtipos (véase en la tabla1), las velocidades de conducción nerviosa suelen encontrarse en un rango intermedio de 25-40 m\s, algunos subtipos suelen presentar síntomas especiales como sordera leve y atrofia óptica. [6]

- ECMT dominante intermedio. - presenta un fenotipo clásico, con una intensidad leve a moderadamente severa, suelen presentarse con una velocidad de conducción de 25-50 m\s. Patológicamente se ha encontrado una acumulación anormal de β-actina en el citoplasma de las células de Shwann, se han identificado 6 subtipos clínicos, suelen presentarse con manifestaciones clínicas especiales como: proteinuria y glomeruloesclerosis. [6]

Factores de riesgo

No existe evidencia de factores de riesgo conocidos para la enfermedad, excepto una historia familiar de ECMT, pero la ausencia de este factor no descarta el diagnóstico. El riesgo de transmisión genética de la enfermedad depende del subtipo de ECMT. [3]

En las formas dominantes más comunes (CMT1 y CMT2), un antecedente de primer grado es suficiente para que aumente la predisposición genética y cada hijo tiene un 50% de probabilidades de heredar el trastorno. En contraste con las formas recesivas tienen una probabilidad de un 25% de que los hijos tengan el riesgo de padecer la enfermedad. [12]

Las mujeres con una forma ligada al cromosoma X de CMT tienen un 50% de probabilidad de transmisión de la enfermedad, mientras que los hombres con una forma ligada al cromosoma X tienen un 100% de probabilidad de transmitir la enfermedad a sus hijas y 0% de probabilidad de transmitirla a sus hijos. [3]

Diagnóstico

Para realizar un óptimo diagnóstico es importante una historia clínica minuciosa recalcando la historia familiar, un examen físico neurológico completo y estructurado.

La presencia de neuropatía periférica, con una historia familiar positiva y pruebas genéticas confirmatorias son características del diagnóstico de CMT. Cuando estas pruebas son negativas, y el curso clínico está en etapa subaguda comúnmente es difícil distinguir la ECMT de una neuropatía inflamatoria adquirida, por lo cual puede ser necesario realizar una biopsia del nervio sural para detectar la presencia de signos de inflamación y descartar ECMT. [3]

Curso clínico

Los signos y síntomas en la ECMT son específicos de acuerdo al subtipo y la alteración genética, pero entre los síntomas generales se encuentran:

- Antecedentes familiares de la neuropatía con pie cavo o alteración de la marcha [3].
- La afectación es simétrica, aunque en raras ocasiones puede ser asimétrica [3].
- Las características más comunes son debilidad y atrofia de la pierna (pierna de cigüeña) y el pie (pie cavo), dedos en forma de martillo [12].
- Alteración del equilibrio y la marcha, en las fases tempranas la evaluación de la marcha revela pérdida del patrón talón-punta seguido de la caminata en puntillas [13].
- Arcos del pie altos son comunes, pero no patognomónicos. Si el pie cavo se asocia con arreflexia, la probabilidad de CMT es alta [3].
- Hiporreflexia tendinosa profunda o arreflexia [3].
- Fuerza muscular reducida asociada a atrofia, afectando a los músculos distales en primer lugar, manteniéndose conservados en las partes más proximales [12].
- Disminución de la sensibilidad en especial a los estímulos vibratorios aunque también puede afectar a disminución de percepción del dolor, temperatura y propiocepción. [13]
- Deformidades en miembros superiores (mano en garra) [13]

Diagnósticos diferenciales

Tabla 2: Diagnósticos diferenciales de la ECMT

Patología	Características clínicas	Exámenes complementarios
Neuropatía Diabética	Es más común en adultos. Presenta:	Electromiografía
	- Pérdida de la sensibilidad vibratoria y alteración de propiocepción refleja.	
	- Deterioro de la sensibilidad al dolor, tacto, luz y la temperatura	
	- Disminución o ausencia de reflejos del tobillo que ocurren temprano en la enfermedad. [14]	
	- Se puede urilizar el screening de Michigan para identificar la clinica de la neuropatia y evaluar su severidad con una puntuación compuesta por clínica y conduccion nerviosa [15]	
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.	- Simétrica con mayor implicación motora que sensitiva.	Biopsia del nervio sural: puede mostrar la inflamación, además de desmielinización.
	- Afecta tanto los músculos distales y proximales.	
	- Curso lentamente progresivo.	
	- Disminución o ausencia global de reflejos.	
	- Deterioro sensorial para la vibración y el sentido de posición. [16]	
Neuropatía periférica adquirida	Las causas incluyen toxinas, hipotiroidismo, Deficiencia de vitaminas e insuficiencia renal.	Dependen de la causa subyacente.
	- Presentación aguda en exposición a tóxicos o condiciones inflamatorias.	
	- Reflejos tendinosos profundos están difusamente ausentes.	
	- Simétrica afectación bilateral, mayormente distal.	
	- Síntomas autonómicos: diaforésis, arritmias cardíacas, hipotensión o disfunción del intestino y la vejiga [17]	
Paraplejia espástica hereditaria	La espasticidad, hiperreflexia, y los signos de Babinski son indicativos de una lesión de la motoneurona superior.	- Pruebas genéticas: mutación genética específica. Entre las más comunes mutaciones del SPG 1 al SPG7.
	Varios patrones de progresión como:	- RM: atrofia de la médula espinal, posible atrofia de la corteza cerebral.
	- curso relativamente no progresivo,	
	- empeoramiento progresivo que se estabiliza con el tiempo	
	- inexorable declive. (18)	
Degeneración espinocerebelosa	- Ataxia en ocasiones con neuropatía asociada.	RM: evidente degeneración espinocerebelosa.
	- hiperreflexia,	
	- aumento del tono,	
	- respuestas plantares extensoras	

*Principales patologías que nos permiten realizar un Diagnóstico diferencial con la enfermedad de Charcot Marie Tooth en base a la clínica relevante y pruebas complementarias.
†RM: Resonancia magnética.

Estudios de conducción nerviosa (NCS)

Una vez diagnosticado es necesario realizar el estudio de conducción nerviosa para poder determinar si es motor, sensitivo o mixto. Además, determina si afecta a la mielina y la célula de Schwann, o el axón. [3]

En el CMT1 (incluyendo CMT1A) está asociada con velocidades de conducción se encuentran reducidas o ausentes (15 a 38 m / segundo), mientras que en CMT2 (incluyendo CMT2A) se asocia con amplitudes reducidas, pero con velocidades de conducción relativamente normales de > 38 m / segundo (3) y la intermedia con un velocidad de conducción de 25 y 45 mm/s, todas estas mediciones realizadas en el nervio mediano [4]

Pruebas genéticas

La clasificación genética no es necesaria para realizar un diagnóstico, las pruebas genéticas deben realizarse para brindar al paciente un consejo genético adecuado, para tomar decisiones referentes a planificación familiar conociendo más ampliamente la enfermedad. (3) También se debe tener presente los aspectos éticos, legales y psicosociales que conllevan estos estudios en niños y adolescentes, previo a realizarlos.

Se debe recalcar que estas pruebas son de alto costo y que al momento únicamente existen contados laboratorios de genética en nuestro país, razón por la que se sugiere que para la solicitud de este examen se considere la clínica y los resultados de electrofisiología (Véase **tabla 1**), así a continuación unos ejemplos:

- Pacientes con sintomatología clásica, sin retraso en el inicio de la marcha, con herencia autosomica dominante se sospecha de CMT1A, la prueba genética a realizar es la PMP22, si ésta es negativa se procederá a solicitar la GBJ1 y MPZ [4]

- Cuando se encuentra el cuadro clinico anterior pero la velocidad de conduccion muy lentificada <15mm\s, se debe realizar en primera instancia el gen MPZ o PMP22 [4]

Valoración de progresión de CMT

Para valorar la gravedad existe una escala denominada CMTNSv2 (**tabla 3**) con un total de 36 puntos que incluyen los hallazgos clínicos y electrofisiología.

Se clasifican sus resultados de: 0-10 puntos leve deterioro, 11-20 puntos moderado, y ≥21 puntos deterioro grave. [19]

Tratamiento

La ECMT no tiene un tratamiento curativo, unicamente es de apoyo, se puede recomendar una cirugía ortopédica para lograr en el paciente una alineación adecuada de la posición neutral, aumento en la movilidad e inclusive a menudo los pacientes mejoran su postura y pueden realizar la marcha, aunque se debe recordar que la enfermedad es de carácter progresivo y que la cirugía no siempre es correctiva, por lo que otra opción es el uso de ayudas técnicas, ortopédicas que le permitan la deambulación. [3]

Terapeutica no farmacológica:

-Atención psicológica

Una revisión sistemática con metodología adecuada valoró los indicadores psiquiátricos y la calidad de vida en los pacientes con ECMT, concluyó que estos pacientes tienen mayor tendencia a desarrollar síntomas depresivos que la población en general y un mayor riesgo de reducción en la calidad de vida con deterioro significativo del sueño. [20]

Para muchos padres y familiares el convivir con esta patologia produce niveles altos estrés psicosocial que conlleva un aislamiento social, depresión y ansiedad, lo que afecta parcialmente al paciente para su acceso a las actividades sociales, su proceso de adaptación y aceptación de la enfermedad. Es por ello que la evaluación, atención, seguimeinto psiquiátrico y psicológico son fundamentales.

-Fisioterapia y ejercicio

Un Estudio publicado en Pubmed sobre el papel de la rehabilitación en el manejo de la enfermedad de Charcot Marie Tooth, que incluyó a pacientes con signos y síntomas de debilidad y atrofia en la parte distal de las extremidades, parestesias, contracturas de los tobillos y dificultad para caminar, realizaron evaluaciones como examen clínico, índice de Barthel, tiempo UP AND GO en prueba, medición de la autonomía de los movimientos de tobillo y pruebas manuales musculares para evaluar la mejoría de la enfermedad, con estos pacientes se realizaron ejercicios de rehabilitación como: terapia ocupacional, montar bicicleta estática, corriente Galvánica, ejercicios en agua y órtesis de tobillo y pie, concluyendo que la terapia aplicada no tuvo cambios significativos sobre el estado neurológico clínico de los pacientes pero proporciona cierta mejoría en la contractura de tobillo con una mejor movilidad y estabilidad en la marcha. [21]

Un estudio informa los cambios físicos y emocionales inducidos por la actividad deportiva de un nadador paraolímpico con ECMT, en el cual compararon las evaluaciones antes y después de iniciar la actividad deportiva por un periodo de 5 años encontrando mejoría en un aumento de los músculos proximales de las extremidades superiores, mayor capacidad de impulsar la silla de ruedas, mejoría en la calidad de vida, reducción de la ansiedad, depresión y mejora de autoestima. [22]

Un artículo publicado en PubMed sobre los efectos del ejercicio autoseleccionado en los subtipos de ECMT con una cantidad de 297 pacientes, demostró que los participantes con CMT1 y 2 que se ejercitaron son significativamente más fuertes al realizar la flexión del codo y dorsiflexión de los que no lo hicieron, disminuyendo la discapacidad en esta población. [23]

Tabla 3. Escala para valorar la gravedad y progresión del CMT (CMTNSv2) (19)

Parámetro		0	1	2	3	4
Síntomas sensoriales		Ninguno	Ubicados en los huesos del tobillo	Hasta la mitad distal de la pantorrilla	Hasta la mitad proximal de la pantorrilla, incluyendo la rodilla	Por encima de la rodilla
Los síntomas motores (piernas)		Ninguno	Pérdida del patrón talón-tobillo	Soporte para el tobillo o la estabilización	Ayudas para caminar (bastón, andador)	Silla de ruedas
Los síntomas motores (brazos)		Ninguno	Dificultad leve con botones	Tiene dificultad severa (incapacidad de abotonarse)	Incapaz de cortar la mayoría de los alimentos	Debilidad proximal
Sensibilidad (Pinchazo)		Normal	Disminuido por debajo o por lo huesos del tobillo	La disminución de hasta la mitad distal de la pantorrilla	La disminución de hasta la mitad proximal de la pantorrilla, Incluyendo la rodilla	Disminución por encima de la rodilla
Vibración		Normal	Reducido en dedo pulgar del pie	Reducción en el tobillo	Reducción en la rodilla (tibial tuberosidad)	Ausente en la rodilla y el tobillo
Fuerza (piernas)		Normal	>4 en la flexión dorsal del pie	≤3 en pie (dorsiflexión) o ≤3 en pie (flexión plantar)	≤3 a pie dorsiflexión + ≤3 en flexión plantar	Debilidad proximal
Fuerza (brazos)		Normal	>4 en intrínsecos de la mano	≤3 en intrínsecos mano músculos	≤5 en la muñeca (extensores)	Débil por encima del codo
Electromiografía CMAP	**Nervio Cubital**	≥6 mV	4-5,9 mV	2-3,9 mV	0,1 a 1,9 mV	Ausente
	Nervio Mediano	≥4 mV	02.**08 a 03.09**	1.**2 a 2.7**	0,1-1,1	Ausente
	Nervio Radial	≥15 mV	10 a 14,9 mV	5-9,9 mV	1-4,9 mV	<1 mV

†CMAP por sus siglas en inglés Compound Muscle Actión Potential.

En los pacientes con ECMT las contracturas musculares más frecuentes son: banda iliotibial, isquiotibiales, flexores de cadera, soleo y gemelos, aductores, tibial posterior, fascia plantar, flexores de dedos ocasionando dedos en garra. [9]

Los ejercicios de fortalecimiento muscular aeróbicos moderados se debe iniciar antes de la degeneración del nervio y aumento de la debilidad muscular, las actividades de alta resistencia no son indicados por lo que se sugiere fortalecimiento regular en combinación con ejercicios acuáticos como actividad de recreación. También se recomienda estiramientos a tolerancia para prevenir el acortamiento del tendón de Aquiles; y un examen regular para evitar úlceras por presión en los pies. Si hay dolor, calambres o mioglobinuría en 24 h se debe modificar la actividad física. [9]

-La terapia ocupacional

Con la evolución de la enfermedad los pacientes pueden desarrollar contracturas en los dedos por lo que se recomienda terapias con instrumentos de escritura o utensilios para comida, que permita mejorar el movimiento diario.

La férula de uso nocturno se sugiere a veces, para aumentar el rango de movimiento en el tobillo, sin embargo 2 estudios clínicos ramdomizados, no encontraron beneficios estadísticamente significativos. [3]

Terapéutica farmacológica

-Uso de la Vitamina C

Es importante recalcar que esta terapia aún está siendo evaluada, por lo que los resultados son discordantes.

Los estudios realizados en ratones con CMT1A han demostrado que altas dosis de ácido ascórbico (vitamina C) reducen la expresión del gen PMP22 actuando sobre los niveles de AMPc intracelular y la actividad de adenilato ciclasa [24]. Como se conoce el CMT1A es causada por un exceso de proteína PMP22 debido a la presencia de una copia extra del gen, la reducción en la expresión del mismo podría conducir a una mejora en los síntomas de CMT1A. [24]

Otro estudio clínico ramdomizado, realizado en niños con CMT1A en Australia no encontró ninguna mejora con ácido ascórbico en las velocidades de conducción nerviosa por un periodo de más de 1 año, y estudios europeos han tenido resultados similares [25], Otro estudio

realizado de iguales características que los anteriores, concluye que no se ha mostrado ningún beneficio con el uso de esta terapia. [26]

- Tratamiento combinado

Un estudio aleatorizado doble ciego y controlado con placebo que estudio una combinación de baclofeno, naltrexona y sorbitol denominado PTX3003 con las siguientes: dosis baja (0,6 mg baclofeno, 0,07 mg de naltrexona y 21 mg sorbitol), dosis intermedia (1,2 mg baclofeno, 0,14 mg de naltrexona y 42 mg de sorbitol) o una dosis alta (6 mg de baclofeno, 0,7 mg de naltrexona y 210 mg de sorbitol) de PXT3003 en pacientes con CMT1A, para este estudio utilizaron una muestra de 80 pacientes con dosis crecientes de la combinación de estos fármacos, este estudio se realizó por el lapso de un año y concluyo que el fármaco en altas dosis presentó una mejoría más allá de la estabilización de la enfermedad de un 8 %. [27]

- Medicamentos contraindicados

Se debe tener en cuenta que ciertos fármacos se consideran tóxicos para en sistema nervioso periférico por lo que se recomienda limitar su uso, cuyos farmacos son: clorafenicol, amiodarona, alcohol, dapsone, disulfuro, izoniazida, hidralazina, megadosis de vitamina A, D, B6; metronidazol, nitrofurantoína, oxido nitroso, penicilina, cisplatino, vincristina entre otros. [9]

Complicaciones

Las complicaciones son variables y dependen de las comorbilidades que presente el paciente, entre las más comunes se encuentran:

- Osteoartritis: pueden afectarse las articulaciones de los tobillos, rodillas o caderas requiriendo reemplazos quirúrgicos articulares.
- Dolor neuropático característico (corriente eléctrica o fulgurante), se puede acompañar de calambres musculares y de síndrome de piernas inquietas. Para el manejo se debe realizar en conjunto con especialistas en manejo del dolor o también se puede utilizar fármacos como: gabapentina, pregabalina, duloxetina, amitriptilina, parches de lidocaína tópicos (dolor localizado) y los analgésicos opioides que deben ser usados con precaución. [3]

Pronóstico

La ECMT es una condición progresiva, tiene un ritmo de deterioro de aproximadamente 0,7 puntos por año en la escala CMTNSv2, lo que lleva a una diferencia significativa en el curso de la enfermedad del paciente cada 2 años aproximadamente. [3]

Seguimiento

Se recomienda hacer seguimiento cada 1 o 2 años para evaluar la progresión de los síntomas, esta evaluación debe incluir un examen físico neurológico completo, estudios de conducción nerviosa, consejo genético y ajustes en las medidas de rehabilitación, además un control anual para descartar la presencia de diabetes que puede exacerbar los síntomas del paciente, También se recomienda evaluar la relación daño-beneficio si el paciente necesita utilizar fármacos neurotóxicos, por el riesgo de padecer parálisis aguda. [4]

Criterios de Referencia y contrareferencia:

Referencia:

-Ante sospecha diagnóstica para realización de estudios complementarios.
-Control electromiográfico y valoración de deterioro patológico de manera anual.
- Presencia de complicaciones o comorbilidades de manejo limitado en primer nivel
-Deterioro mayor a 0.7 en la puntuación en la escala CMTNSv2 en 6 meses.
-Valoración para terapéutica quirúrgica.
-Apoyo psicológico para aceptación de patología y discapacidad.
-Valoración de grado de discapacidad.
-Manejo de rehabilitación y fisioterapia.

Contrareferencia:

-Una vez realizado el diagnóstico definitivo se complementará el manejo con una atención en primer nivel, con valoraciones clínicas, detección de progresión, complicaciones, comorbilidades, manejo sintomático y educacional con un periodo mínimo trimestral.

Conclusiones

-En nuestro país no se cuenta con la información epidemiológica exacta de los casos de ECMT, por lo que se considera una enfermedad infradiagnosticada.

-El diagnóstico se realiza en base a los antecedentes familiares, clínica y estudios fisiológicos, las pruebas genéticas son fundamentales para obtener un diagnóstico específico y así poder brindar consejería familiar éstas pruebas presentan un alto costo por lo que se debe solicitar únicamente la evaluación de genes en sospecha.

-En Ecuador el Sistema de Salud está diseñado en 3 niveles de atención por lo que el paciente debe ser captado en primer nivel y derivado a un nivel superior para confirmar diagnóstico.

-Se concluye que la enfermedad de Charcot Marie Tooth, es una neuropatía hereditaria, progresiva que hasta la actualidad no se ha logrado identificar el tratamiento específico curativo de la enfermedad, por lo que su tratamiento es sintomático y de apoyo, enfocado en mejorar la calidad de vida.

-El manejo y seguimiento debe ser llevado por un equipo multidisciplinario, realizándolo de

manera trimestral e integral del paciente y su familia o cuidadores en un primer nivel de atención. El manejo de complicaciones, consulta quirúrgica para deformidad, apoyo psicológico y rehabilitación en un segundo nivel.

Agradecimientos

-A la Dra. Diana Martínez por su dirección en la estructuración de la presente investigación.

Referencias

1. Parsons T. Charcot-Marie-Tooth and Other Hereditary Motor and Sensory Neuropathies. Medscape[Online]: Nicholas Lorenzo; 22 de mayo 2018 [cited 2018 julio 18]. Available from: http://emedicine.medscape.com/article/1173104-overview#a0101.

2. Cruce T. Neuropatías hereditarias primarias motoras y sensoriales, incluyendo enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.UpToDate. [Online].; 2014 [cited 2015 enero 22. Available from: http://www.uptodate.com/contents/hereditary-primary-motorsensory-neuropathies-including-charcot-marie-toothdisease?source=search_result&search=charcot+marie&selectedTitle=1 ~43.

3. Siskind C, Lewis R. Charcot Marie Tooth. BMJ. [Online]; 2014 [updated marzo 2018, cited 2015 enero 22]. Available from: http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1164.html.

4. Berciano J. Guidelines for molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. Elsevier. 2012 abril; [enero 2017] 27(3) : 169-178. Available from: http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-guia-diagnostica-el-paciente-con-S0213485311002271

5. INEC. SISTEMA INTEGRADO DE CONSULTAS (redatam). [Online].; 2013 [cited 2017 09 23. Available from: http://redatam.inec.gob.ec/cgibin/RpWebEngine.exe/PortalAction?&MODE=MAIN&BASE=VITAL2013&MAIN=WebServerMain.inl.

6. Tazir M, Hamadouche T, Nouioua S, Mathis S, Vallat JM. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot–Marie–Tooth diseases. JNS. [Online] Algeria 2014 [cited 2016 octubre 25; 347(1-2): 14-22 Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454638.

7. Errando C. Orfhananesthesia, Recomendaciones para anestesia en pacientes afectados por Charcot Marie Tooth. Orphanet [Online]. España; 2014 [cited 2017 Septiembre 30. Available from: https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/Charcot_Marie_Tooth_ES.pdf.

8. Nascimento OJ. The broad clinical spectrum of hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP). Scielo.[Online] 2016 January; [cited 2017 Septiembre 30] 74(2). http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016000200002

9. LG II INR. Manual de Guía Clínica de Enfermedades neuromusculares (neuropatía periférica hereditaria Charcot Marie Tooth). LG II INR [Online].; 2015 [cited 2016 octubre 28] 00: 1-21. Available from: http://iso9001.inr.gob.mx/Descargas/iso/doc/MG-SMR-15.pdf.

10. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 1, genereviews. [Online].; Adam MP, Seattle (WA) 2015 [cited 2017 Octubre 30]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1205/.

11. Barisic N, et al. Charcot-Marie-Tooth Disease: A Clinico-geneticConfrontation. Annals of Human Genetics.[Online]. Thomas, Croacia, 2008; [cited 2017 Octubre 30], 72(416-441). https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-1809.2007.00412.x

12. Cortes H, et al. Un vistazo a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Investigacion en Discapacidad. [Online].; 2015 [cited 2017 octubre 08] 1(2): 77-82. Available from: http://www.medigraphic.com/pdfs/invdis/ir-2012/ir122e.pdf

13. Aguilar L, et al. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth: actualidad y perspectivas. Arch Neurocien. [Online].; 2012 Junio; 17(2). 110-118. Available from: http://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2012/ane122f.pdf

14. Lewis R. Polineuropatia inflamatoria desmielinizante crónica. [Online] UpToDate; Shefner J 2014 [cited 2015 enero 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-etiology-clinical-features-and-diagnosis?search=charcot%20marie%20tooth%20adultos&source=search_result&selectedTitle=6~41&usage_type=default&display_rank=6

15. Feldman EL. Clinical manifestations and diagnosis of diabetic polyneuropathy. [Online] UpToDate; Shefner J 2017 [cited 2017 septiembre 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-diabetic-polyneuropathy?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20diabetic%20polyneuropathy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

16. Kang P. Información general de las neuropatías periféricas adquiridas en los niños.. [Online]. UpToDate; Shefner J 2014 [update 2018 cited 2015 enero 20. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acquired-peripheral-neuropathies-in-children?search=NEUROPATIAS%20PERIFICAS%20ADQUIRIDAS%20EN%20NI;OS&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H438968953

17. Opal P, et. al. Paraplejía espástica hereditaria. [Online] UpToDate; Patterson M, 2014 [cited 2018 enero 20. Available frm: https://www.uptodate.com/contents/hereditary-spastic-paraplegia?search=paraplejia%20esp%C3%A1stica%20hereditaria&source=search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=default&display_rank=1

18. Murfhy S. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. [Online] NIH; London, Peripher J, 2015 [cited 2015 enero 20]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3754828/table/T1/.

19. Cordeiro J, et. al. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, indicadores psiquiátricos y calidad de vida. ASN [Online]; 2014 [cited 2015 enero 22.] 6(3):185-92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24654889.

20. Pareyson D, et al. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-Triaal and CMt-trauk): a double-blind randomised trial. Lancet Neurology. The Lancet Neurology [Online]; 2011 [cited 2015 octubre 8] 10(4) 320-328. Available from: https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(11)70025-4/fulltext

21. Dimitrova E, et. al. The Role of Rehabilitation in the Management of Patients with Charcot-Marie-Tooth Disease: Report of Two Cases, Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. [Online]; 2016 [cited 2016 octubre 28] 4 (3) 443-448 Available from: https://www.id-press.eu/mjms/article/view/oamjms.2016.079/1094

22. Vita G, et. al. Sport activity in Charcot-Marie-Tooth disease: A case study of a Paralympic swimmer, Neuromuscular Disorders. [Online]; 2016 [cited 2016 octubre 28]. 26(9) 614-618 Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27460291.

23. Djordjevic D, et. al. Effects of Self-Selected Exercise on Strength in Charcot-Marie-Tooth Disease Subtypes. Can J Neurol Sci.. [Online].; 2017 [cited 2017 septiembre 30]. 44(5): 572-576 Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28669366.

24. Pareyson D, et. al. Efecto del ácido ascórbico en pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 A: un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Lancet Neuro. [Online] 2011 july[cited 2015 enero 22] 10(4) 320-328.

25. Gess B, Young P. El ácido ascórbico y transportadores de sodio dependiende de la vitamina C en el sistema nervioso periferico, ARS. [Online]; 2013 [cited 2015 enero 22] 19(17) 2105- 2014. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642070.

26. James P, et. al. Recomendaciones actuales para el tratamiento de la hipertensión JNC8. JAMA. [Online].; 2014 [cited 2015 enero 22]. 311(5):507-520 Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1791497

27. Attarian S, et. al. An exploratory randomised double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol (PXT3003) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A, Orphanet. [Online]; Francia, 2014 [cited 2016 octubre 29]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311411.

28. Berciano J. et. al. Guia para el diagnostico molecular de Charcot-Marie- Tooth. Neurologia. [Online]; 2012 [cited 2017 octubre 08]. 22(3): 168-178. Available from: http://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-articulo-guidelines-for-molecular-diagnosis-charcot-marie-tooth-S2173580812000417.

Milton Oswaldo Araujo [1]
Maria Dolores Justicia Andrade [2]
José Ricardo Negrete [3]
Katherine Romero [4]

Íleo biliar

Este artículo está bajo una licencia de Creative CommonsAttribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License
OPEN ACCESS

1 Cirujano General, Hospital Vozandes, Quito - Ecuador.
2 Postgradista Cirugía General, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito.
3 Servicio Imagen, Hospital Vozandes, Quito - Ecuador.
4 Cirujano General, Hospital Vozandes, Quito - Ecuador.

ORCID ID:
Milton Oswaldo Araujo
https://orcid.org/0000-0003-1003-5648
Maria Dolores Justicia Andrade
https://orcid.org/0000-0002-6793-9130
José Ricardo Negrete
https://orcid.org/0000-0002-9453-1667
Katherine Romero
https://orcid.org/0000-0001-5604-0026

Recibido: 26 – junio – 2019
Aceptado: 2 – septiembre – 2019
Publicado: 1 – noviembre – 2019

Correspondencia:
Dr. Milton Araujo Parra
E-mail: moswaldpa@hotmail.com

El íleo biliar representa el 1-4% de obstrucciones intestinales mecánicas con mayor incidencia en mayores de 65 años (25%), predominantemente en mujeres (relación 3,5:1)[1,2], se caracteriza por impactación de un cálculo biliar grande (≥3cm) en la luz intestinal a través de una fístula [1,2].

Se trata de paciente femenina de 77 años con Hipertensión arterial controlada, que acude por dolor abdominal difuso tipo cólico de 24 horas de evolución. Al examen físico el abdomen distendido, doloroso a la palpación profunda, sin peritonismo, ruidos hidroaéreos ausentes. La radiografía de abdomen con niveles a desnivel. Se manejó inicialmente de forma conservadora. Los exámenes revelaron leucocitosis, y la ecografía abdominal mostró un asa intestinal ocupada por imagen hiperecogénica con sombra acústica posterior (**Figura1**); se decide realizar tomografía abdomino-pélvica contrastada, evidenciando neumobilia en lóbulo hepático izquierdo, colédoco dilatado (11 mm), distensión duodenal, yeyunal y zona de transición con imagen intraluminal calcificada de 3.2cm (**Figura2**). Con estos hallazgos la conducta fue exploración quirúrgica, encontrando masa yeyunal, ubicada a 40cm del ángulo de Treitz. En la enterotomía se extrajo gran lito que causaba obstrucción completa (**Figura3**). Seguidamente se realizó enterorrafia y el procedimiento concluyó sin complicaciones. La paciente evolucionó favorablemente y fue dada de alta al tercer día.

Figura 1. Ecografía Abdominal que muestra la presencia de una imagen hiperecogénica que deja sombra acústica posterior de aproximadamente 3.6 cm de diámetro en un asa intestinal.

Palabras clave: Gallstone, Intestinal Obstruction, Biliary Fistula / Cálculo biliar, obstrucción Intestinal, fístula biliar

Forma de citar este artículo:
Araujo M, Justicia D, Romero K, Negrete R. Rev Med Vozandes 2019; 30: 37 – 38.

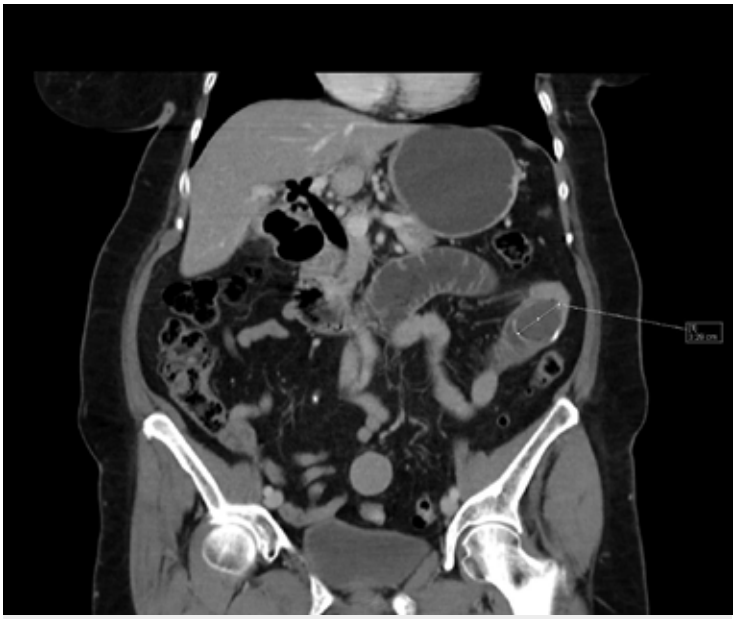

Figura 2. Tomografía Computarizada de abdomen y pelvis. Se observa una imagen hipodensa en región lateral izquierda que ocupa por completo la luz de un asa intestinal.

En 1941 Rigler, Borman y Noble describieron los signos clásicos, conocidos como "Triada de Rigler" (40-50%): cálculos ectópicos, neumobilia (signo de Gotta-Mentschler), y distensión de asas intestinales [2]. Dos de tres establece el diagnóstico. La fístula puede ser colecisto-duodenal (65%-75%), principalmente íleon terminal (70%); colecisto-colónica (10%-25%); o colecisto-gástrica (5%).; y formarse por colecistitis recurrente (0.3-0.5%) o secundaria al síndrome de Mirizzi.

La TAC con medio de contraste es el método de elección para el diagnóstico, con sensibilidad ≥90%. El tratamiento está encaminado a resolver la obstrucción intestinal, previa estabilización del paciente, y la cirugía continúa siendo el manejo de elección en estos pacientes.

Figura 3. Asa yeyunal con presencia de masa que causa obstrucción intestinal completa. Nótese el cambio de coloración de la misma y la presencia de un gran lito intraluminal al realizar la enterotomía.

Referencias

1. Martín-Pérez J, Delgado-Plasencia L, Bravo-Gutiérrez A, Burillo-Putze G, Martínez-Riera A, Alarcó-Hernández A, et al. [Gallstone ileus as a cause of acute abdomen. Importance of early diagnosis for surgical treatment]. Cir Esp. 2013 Oct;91(8):485-9. doi: 10.1016/j.ciresp.2013.01.021.

2. Ploneda-Valencia CF, Gallo-Morales M, Rinchon C, Navarro-Muñiz E, Bautista-López CA, de la Cerda-Trujillo LF, et al. Gallstone ileus: An overview of the literature. Rev Gastroenterol Mex. 2017 Jul -Sep;82(3):248-254. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.07.006.

NORMAS DE PUBLICACIÓN DE LA REVISTA MÉDICA VOZANDES

Editor en Jefe y Consejo Editor

I. Introducción

La Revista Médica Vozandes sigue estrechamente las recomendaciones del "*International Committee of Medical Journal Editors*" [ICMJE – web: http://www.icmje.org], para la "uniformidad de manuscritos enviados a revistas biomédicas", cuya versión traducida al castellano puede descargarse libremente de la web de la UAB [www.metodo.uab.cat].

De igual forma, sigue las recomendaciones de las bases de datos en las que está indexada (LILACS/BIREME, LATINDEX e IMBIOMED) y de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) sede Ecuador.

La revista cuenta con un sistema de detección de plagio, el autor al enviar su manuscrito acepta que pueda ser examinado para detectar plagio con obras publicadas anteriormente.

Los editores y revisores invierten mucho tiempo leyendo sus manuscritos, es por ello que agradecemos el cumplimiento de la normativa. Las indicaciones que vienen a continuación proporcionan información general y directrices necesarias para la preparación de los manuscritos antes de su envío.

OPEN ACCESS

II. Informaciones Generales

Revisión por pares *(Peer reviewed):* Todos los manuscritos serán evaluados por editores pares (peer reviewed).

Manuscritos no registrados o rechazados: serán archivados por un período mínimo de 5 años, después del cual serán eliminados.

Manuscritos revisados: la versión corregida deberá enviarse dentro del plazo establecido en el informe editorial, caso contrario perderá su número de registro. Después de este tiempo, el autor deberá iniciar nuevamente el proceso de registro y peer reviewed. Las solicitudes para la extensión del límite de tiempo de 90 días serán consideradas por el comité editorial.

Aspectos Éticos: todo manuscrito deberá tener la aprobación del comité de ética de la institución en la cual se desarrolló su estudio, los autores deberán colocar el número de registro en el tópico respectivo dentro del cuerpo de su manuscrito.

Para reporte de casos los autores deberán presentar una carta firmada por el paciente o la institución en la cual se aprueba el uso de imágenes o datos apenas para uso académicos.

Conflicto de intereses: la confianza del público en el proceso científico y la credibilidad de los artículos publicados dependen de la forma transparente en que sean tratados los conflictos de interés durante la planificación, implementación, análisis y redacción del manuscrito. Existe un conflicto de interés cuando un autor (o la institución a la que pertenece el autor), tiene vínculos (que también se conocen como compromisos duales, competencia de intereses o conflicto de lealtades), personales o financieras que podrían influir de forma poco adecuada (sesgo) en sus acciones. Estos vínculos varían desde aquellos cuyo potencial es insignificante hasta los que tienen suficiente potencial para influir sobre los juicios; no todos los vínculos, sin embargo, suponen un verdadero conflicto de interés.

Con el objetivo de facilitar y estandarizar las declaraciones de los autores, el ICMJE desarrolló un formulario para la declaración de conflicto de interés, los autores deberán adjuntar este formulario (uno por cada autor) debidamente llenado junto con su manuscrito el momento de su envío/registro.

Para mayores informaciones favor revisar manual en pdf, en la sección Manuales.

III. Tipos de artículos y secciones de la revista

Se aceptarán manuscritos que no hayan sido publicados previamente en otras revistas, elaborados bajo estándares de calidad científica y metodológica, para ser publicados en las siguientes secciones:

- **Artículos originales:** investigaciones realizadas bajos los siguientes delineamientos: estudios observacionales, transversales, ensayos clínicos, casos – controles, estudios poblacionales, experimentales o revisiones sistemáticas – metaanálisis.
- **Reportes de Caso:** descripción y análisis clínico de sujetos individuales o grupos de pacientes (en un número igual o menor de 10 sujetos) con una característica en común.
- **Cartas científicas:** investigaciones y reportes de caso, presentados en manuscritos de corta extensión dada su complejidad metodológica y/o alcance de resultados.
- **Cartas al editor:** comentarios o críticas sobre artículos publicados; o comunicaciones científicas

en distintos tópicos, no relacionadas con artículos previamente publicados.

- **Imágenes médicas:** fotografías clínico-quirúrgicas y afines, sobre situaciones excepcionales, interesantes y educativas identificadas durante la práctica médica.

- **Práctica clínica:** revisiones científicas, resúmenes de la evidencia y protocolos de manejo, relacionados con situaciones clínicas específicas.

- **Revisiones clínicas:** revisiones científicas y resúmenes de la evidencia, relacionados con temas biomédicos para actualización y educación médica continua.

- **Dilemas y Controversias Bioéticas:** trabajos (revisiones, cartas, o reportes) científicos relacionados con temas bioéticos que permitan la reflexión, crítica o debate.

Los artículos editoriales, las revisiones clínicas y otros artículos especiales de secciones no regulares, solamente podrán ser presentados bajo invitación explícita del Editor en Jefe y/o Consejo editorial de la revista.

Actualmente, la revista prioriza la publicación de artículos originales y cartas científicas.

IV. Orientaciones generales de acuerdo con el tipo de manuscrito

Manuscrito	Palabras (Max)	Tablas	Figuras	Formato	Referencias (Max)
AO	3500-5000*	6	4	IMRD	-- [a]
RC	2000 - 2500	3	4	ICD	15
CC	1000 – 1500	1	2	IMRYD - ICD	10
IM	300		3		2
AO: artículo original; CC: cartas científicas; IM: imágenes médicas; ICD: introducción, descripción del caso y discusión; IMRD: Introducción, métodos, resultados y discusión; RC: reporte de caso.					
[a] El número máximo dependerá do tema.					
* Sin resumen ni referencias bibliográficas.					

V. Preparación del manuscrito

Los manuscritos pueden ser enviados en español, inglés o portugués, los autores son responsables por la revisión lingüística y gramatical de sus manuscritos antes de su envío. Los manuscritos que no cumplan con este requisito serán devueltos a los autores sin pasar por *peer reviewed*.

La preparación de su manuscrito debe seguir las recomendaciones establecidas por el ICMJE: (N Engl J Med 1997; 336:309-15)

- **Autores:** Un "autor" es alguien que ha realizado contribuciones intelectuales sustantivas a un estudio publicado. El número de autores debe encontrarse en sincronía con la complejidad y alcance del trabajo o investigación realizada. Se redactarán los nombres de cada uno de los autores y al final de cada nombre se colocarán números arábigos en super índice para identificar la institución de origen.

- **Grado académico:** Para cada autor se deberá indicar su principal grado académico o nivel de titulación. Se recomienda emplear solamente la máxima titulación y no múltiples títulos que la persona pueda tener.

- **Institución de origen:** Cada autor deberá describir con el nombre correcto y completo, la unidad, departamento e institución a la cual pertenece.

- **Institución del crédito científico:** Especificar, de ser el caso, el/los departamento(s) e instituciones a los que debe atribuirse el trabajo. En ocasiones son coincidentes total o parcialmente con las instituciones de filiación personal de los autores.

- **ORCID ID:** Deberá escribirse siguiendo el mismo orden en el que los autores son citados. Para obtener el ORCID ID los autores deben consultar el Manual ORCID ID elaborado por la Rev Med Vozandes, en la sección manuales.

- **Contribuciones:** deben basarse en: [1] contribuciones sustanciales al diseño de la investigación, análisis o interpretación de datos; [2] redactar el documento o revisarlo críticamente; [3] aprobación de la versión presentada. Los autores deben cumplir los tres criterios.

  Recomendación: Incluya una breve descripción de la contribución de cada autor. (Ejemplos: AA.: Concepto/diseño, Análisis/interpretación de datos, BB: Análisis estadístico de los datos, redacción del manuscrito. CC: Revisión crítica, AA, BB, CC: Aprobación de artículo.)

- **Autor correspondiente:** nombre y dirección de correo electrónico. El autor correspondiente debe asumir la responsabilidad de comunicarse con todos los demás autores y obtener su aprobación para que se publique la versión final. Las decisiones editoriales serán enviadas únicamente el autor correspondiente.

- **Abreviaturas:** Utilice únicamente abreviaturas estándar. Todas las unidades serán métricas, con dos puntos decimales. Evite las abreviaturas en el título. La descripción completa de cada abreviatura se colocará en su primera citación:

- **Formato del manuscrito:** Deberá redactarse en formato de texto compatible con Microsoft Word para Windows. El tipo de fuente es libre, pero se recomienda el empleo de Arial 12 puntos.

Tabla 1. Recomendaciones para la estructura del artículo científico según el diseño del estudio.

Diseño del estudio	Normativa	Fuente
Revisiones sistemáticas y meta-análisis	PRISMA (antes QUORUM)	http://www.prisma-statement.org/
Ensayos controlados aleatorizados y otros experimentales en humanos	CONSORT	http://www.consort-statement.org
Metaanálisis de estudios observacionales	MOOSE	http://www.consort-statement.org/Initiatives/MOOSE/ moose.pdf
Estudios observacionales	STROBE	http://www.strobe-statement.org
Estudios de exactitud diagnóstica	STARD	http://www.consort-statement.org/stardstatement.htm
Revisión ética y científica de estudios	ASSERT	http://www.assert-statement.org/

Se solicita a los autores revisar la normativa que corresponda al tipo de trabajo original comunicado en sus artículos antes de enviarlos a la Rev Med Vozandes.

El texto debe tener alineación a la izquierda sin diagramación.

Los títulos y subtítulos deben destacarse claramente en letra negrita. Todas las páginas deben estar numeradas en el ángulo inferior derecho.

Los manuscritos originales serán redactados bajo la estructura IMRD: Introducción, Métodos, Resultados y Discusión. Esta estructura es el reflejo directo del proceso de investigación científica. La presencia de subapartados en Pacientes y Métodos y Resultados pueden ser útiles para aclarar su contenido y guiar la lectura en manuscritos extensos.

Los reportes de casos respetarán la estructura ICD: Introducción, descripción del caso y discusión. Revisiones y otro tipo de documentos necesitarán de otro tipo de estructura conformada por distintos títulos y subtítulos.

Se recomienda a los autores seguir las normativas vigentes según el tipo de estudio: para estudios observacionales: normativa STROBE, para ensayos clínicos: normativa CONSORT y los metaanálisis y revisiones sistemáticas: lineamientos PRISMA u otros según el tipo de estudio (**Tabla 1**).

- **Resumen (*Abstract*):** Todos los manuscritos deberán contener un resumen redactado en español e inglés, con aproximadamente 250 palabras.

  Para manuscritos originales: Contexto, Objetivo, Diseño, Pacientes y Métodos, Resultados y Conclusiones.

  Para manuscritos cortos: Objetivo, Pacientes y Métodos, Resultados y Conclusión.

  Para reportes de caso: Contexto, Presentación del Caso y Conclusión.

  Para manuscritos de revisión clínica el resumen deberá estar en formato narrativo. Las cartas científicas y al editor no requieren de resumen.

  El resumen no deberá contener información no incluida dentro del cuerpo del artículo, ni referencias bibliográficas.

- **Palabras Clave (*Key words*):** Después del resumen, deberá incluirse entre 3 y 7 palabras clave redactadas en español e inglés. Las palabras clave deben reflejar o sintetizar los principales temas del manuscrito.

  Se recomienda utilizar los términos que aparecen en el Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus, disponibles en http://www.nml.nhi.gov/mesh/meshhome.htm

- **Introducción:** Expresará el contexto, justificativa o antecedentes del estudio (por ejemplo, la naturaleza del problema y su importancia) y enunciará el objetivo de la investigación.

  Se deben incluir sólo las referencias que sean estrictamente pertinentes y no añadir datos o conclusiones del trabajo.

- **Pacientes y métodos:** En esta sección se expondrá claramente cómo se realizó el estudio, lugar, fechas de ejecución del estudio, así como el comité de ética responsable de aprobar el protocolo. Entre otros aspectos, describir la selección de los pacientes, incluyendo criterios de inclusión, exclusión, o perdida de follow-up. Los métodos, variables, instrumentos y procedimientos deben informarse con suficiente detalle para permitir a otras personas juzgar la validez de las mediciones e incluso reproducir los resultados. Detallar completamente las intervenciones, medicamentos y sustancias químicas usadas, incluyendo los nombres genéricos, las dosis y las vías de administración.

  El análisis estadístico, incluyendo las asunciones para el cálculo del tamaño de la muestra, deben poseer suficiente detalle para que un lector experto con acceso a los datos originales pueda comprobar los resultados que se presentan. Cuando sea posible, cuantificar los hallazgos y presentar sus medidas de magnitud de efecto (RR, RRR, NNT) con los indicadores de medida de error o incertidumbre adecuados (como valor de p e intervalos de confianza al 95%). Especificar las técnicas utilizadas para el análisis estadístico y el software utilizado.

  Los autores de metaanálisis y revisiones sistemáticas deben describir los métodos usados para localizar, seleccionar, extraer y sintetizar los datos. Estos métodos también deben sintetizarse en el resumen.

- **Resultado:** Deberán seguir una secuencia lógica o deberán ser separados en secciones de acuerdo con la metodología descrita en pacientes y métodos.

  No repita en el texto datos de las tablas o ilustraciones. Los materiales extra o suplementarios y los detalles técnicos (como los formularios de recolección de datos o encuestas) pueden situarse en un anexo donde puedan consultarse sin interrumpir la secuencia del texto.

- **Discusión:** En este tópico se destacarán los aspectos más importantes del estudio y las conclusiones que se desprenden de la interpretación de los resultados.

  No se debe repetir los datos del apartado resultados y si un análisis crítico de acuerdo con hallazgos concordantes o discordantes con la evidencia disponible.

  En el caso de estudios experimentales es útil empezar la discusión resumiendo brevemente los principales resultados; a continuación, explorar los posibles mecanismos o explicaciones de dichos hallazgos, comparar y contrastar los resultados con los de otros estudios relevantes.

  En este tópico, los autores también tendrán que exponer las limitaciones del estudio, y explorar las implicaciones de los resultados para futuras investigaciones, así como para la práctica clínica. Relacionar las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando hacer afirmaciones rotundas y sacar conclusiones que no estén debidamente respaldadas por los datos.

- **Tablas:** Recopilan la información de forma concisa y la presentan de forma eficiente, proporcionando mayor detalle y precisión a los resultados.

  La inclusión de datos en tablas permite reducir la extensión del manuscrito. Cada tabla deberá estar mencionada en el texto, ser enumerada consecutivamente con números arábigos y colocadas entre paréntesis.

  El título debe ser colocado en la parte superior y en una nota al pie, el autor redactará la descripción de las abreviaturas utilizadas, medidas, u otro tipo de información relevante.

  Deben describirse también, las medidas estadísticas de variabilidad, como la desviación estándar y el error estándar de la media. Si se usan datos de otra fuente, ya sea publicada o no publicada, obtener el permiso correspondiente y hacer mención completa de la fuente.

- **Ilustraciones (*figuras*):** Deben enumerarse consecutivamente siguiendo el orden en el cual son mencionadas en el texto con número arábigos y enviarse como archivos separados en formato electrónico JPEG con resolución de 150 o 300 dpi (puntos por pulgada).

  Si se utiliza una figura ya publicada, debe mencionarse la fuente original y presentar la autorización escrita del propietario del copyright para reproducir el material, excepto en el caso de documentos de dominio público. Si se usan fotografías de personas, los sujetos no deben poder identificarse o sus fotografías deben ir acompañadas de la correspondiente autorización escrita para usarlas.

  Las leyendas de las ilustraciones se incluirán al pie de la figura. Cuando se empleen símbolos, flechas, números o letras para identificar partes de las ilustraciones, deberán identificarse y explicarse claramente en la leyenda. En caso necesario, debe especificarse la escala o medidas de referencia e identificar el método de coloración de las microfotografías.

  Gráficos (barras, pasteles, entre otros) deben enviarse en gama de grises, salvo que se justifique la necesidad de colores, y en resoluciones adecuadas para su ajuste en diagramación.

- **Unidades de medida:** Las medidas de longitud, altura, peso y volumen deberán darse en unidades métricas (metro, kilogramo o litro) o en

los múltiplos o submúltiplos con dos decimales. Las temperaturas deben expresarse en grados Celsius. La presión sanguínea debe medirse en milímetros de mercurio. Para las medidas hematológicas, de química clínica, u otras, utilice unidades del Sistema Internacional de Unidades (SI), si es apropiado incluir las unidades de medida alternativas entre paréntesis.

Encabezados
1. Título del artículo
2. Autores del artículo
3. Grado académico de cada autor
4. Institución de origen o pertenencia de cada autor
5. Institución del crédito científico
6. Grado de contribución de cada autor
7. Autor responsable para correspondencia
8. Resumen estructurado en castellano
9. Palabras clave en castellano (términos MeSH o DeCS)
10. Resumen (abstract) del artículo en inglés (y otro idioma en caso necesario)
11. Palabras clave (key words) en inglés (términos MeSH)
Cuerpo del artículo
12. Introducción
13. Sujetos y métodos
14. Resultados
15. Discusión
16. Referencias bibliográficas
Complementos
17. Conflictos de interés de cada autor (obligatorio)
18. Agradecimientos (de ser pertinente)
19. Comunicaciones en eventos (informar la presentación previa de resultados parciales en eventos científicos)
20. Apéndices/anexos (de ser necesario)
Se solicita a los autores verificar el cumplimiento correcto en características y contenido de cada uno de los apartados y la posible necesidad de adjuntar información adicional según corresponda para el artículo (por ejemplo, permisos para reproducción de imágenes, formatos de consentimiento, publicaciones previas, etc.).
Los apartados del cuerpo del artículo pueden variar para manuscritos que se corresponden con reportes de caso, revisiones, imágenes, etc. (véase preparación del manuscrito), pero los encabezados y complementos son comunes.

- **Referencias:** Seguirán la normativa Vancouver, será citadas en números arábigos con superíndice de acuerdo como son citadas en el cuerpo del manuscrito.

El número de referencias debe estar acorde al contenido y deben citarse exclusivamente aquellas más relevantes para el artículo. Un número excesivo de referencias podrá ser interpretado por el editor / consejo editorial, como una baja capacidad de los autores para discriminar la literatura científica de interés.

- **Agradecimientos y colaboradores del trabajo:** Todos los colaboradores que no cumplan con los criterios de autoría deberán aparecer en la sección de agradecimientos, en el que se debe incluir: personas que colaboraron sólo con ayuda técnica, logística, operativa, etc.; colaboraciones en la revisión y redacción del manuscrito; las direcciones o jefaturas de departamentos médicos, cuya participación sea de carácter general. Véase sección IV "estructura de los manuscritos - complementos".

- **Financiamiento:** Las ayudas económicas y materiales, fondos derivados de proyectos o subvenciones, y otras fuentes de financiamiento que permitieron la realización del estudio, trabajo o manuscrito; deberán ser mencionadas en esta sección.

VI. Otras recomendaciones

- **Publicaciones previas, duplicadas y redundantes**

No se aceptarán manuscritos presentados simultáneamente a otras revistas biomédicas (envío duplicado), o que hayan sido aceptados por otras revistas; en caso de detección de lo mencionado se emprenderá las acciones legales que se consideren pertinentes.

En casos de re-publicación, el autor deberá presentar la autorización escrita de la revista responsable de la publicación original.

Los autores podrán someter a revisión manuscritos completos que previamente hayan sido presentado en exposiciones orales, posters presentados en congresos, reuniones científicas u otros formatos similares. En todos estos casos, los autores deberán detallar la modalidad y lugar de la comunicación o presentación parcial efectuada y certificar que el trabajo en extenso no ha sido publicado previamente.

En el caso de manuscritos directamente relacionados con publicaciones completas previas, efectuadas en otra revista sobre el mismo tema o investigación, el título del nuevo artículo deberá describir claramente que se trata de una continuación (por ejemplo, con

descriptores "parte I", "parte II", etc.) o complemento del artículo inicial (por ejemplo, "[Titulo original]: resultados a corto plazo" y "[Título original]: seguimiento de cinco años"), el cual deberá también estar citado y referenciado en el nuevo manuscrito. Idealmente, copias de este material deberán incluirse con el manuscrito que se presenta para ayudar al consejo editorial a tomar una decisión al respecto.

Los autores pueden presentar también, manuscritos no aceptados por otras revistas (adjuntando los comentarios editoriales de las mismas).

- **Registro de investigaciones**

Conforme la normativa vigente del Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador, los ensayos clínicos ejecutados en el país deberán indicar obligatoriamente que poseen la respectiva aprobación y registro ministerial.

Sí el artículo es parte o se deriva de un Ensayo Clínico, este debe tener la aprobación de la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) y debe estar registrado en el formulario de inscripción de ensayos clínicos del ARCSA. En el artículo debe indicarse el número de registro otorgado.

Los ensayos clínicos no ejecutados en Ecuador, deberán indicar el número de registro internacional del estudio (si lo poseen) y el comité de ética responsable de la aprobación.

La Rev Med Vozandes recomienda a los autores, realizar también el proceso de registro y aprobación de estudios observacionales a ser ejecutados en el país. El proceso puede cumplirse en la web de la Dirección de Inteligencia de la Salud.

- **Protección de los pacientes y de los animales que participan en la investigación**

Para experimentos con seres humanoso animales, los autores obligatoriamente deberán indicar si los procedimientos seguidos cumplen los principios éticos de la comisión responsable de la experimentación humana (institucional y nacional) y de la Declaración de Helsinki. Los autores deberán colocar el número de registro o número de informe del comité de ética de la institución que lo aprobó.

Los pacientes tienen derecho a la privacidad, que no debe ser infringida sin el consentimiento informado. Todo lo que se refiere a la posible identificación de la persona, incluidos los nombres o sus iniciales, el número de historia clínica, fotografías (ocultar la región ocular no es una protección adecuada para preservar el anonimato), datos genealógicos, no deben ser presentados, a menos que dicha información sea esencial para los objetivos científicos y que el paciente o su progenitor o tutor, dé el consentimiento escrito para su publicación.

En caso de realizar experimentos con animales, los autores deberán indicar si se ha cumplido las normativas nacionales e institucionales para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

HOSPITAL VOZANDES QUITO
"A la gloria de Dios y al Servicio del Ecuador"

REVISTA MÉDICA **VOZANDES**

Misión

"Expresar el amor de Dios mediante una atención integral de salud a la comunidad y la formación profesional médica, sin distinciones, para una vida abundante a través de un cuidado personal para la gloria de Dios y al servicio del Ecuador."

@hospitalvozandesquito

@hvqoficial

@hvqoficial