

La Prensa Médica Argentina

Fundada
el 10 de junio de 1914



Director: Dr. Pablo A. López

Directores: Dr. Manuel L. Martí

Asociados: Dr. Sergio Provenzano
Dr. Eduardo Saad

Dr. Ariel P. López - Asistente del Director

CONSEJO ASESOR

Dr. Osvaldo González Aguilar
Cirugía de cabeza y cuello

Dr. Daniel Cione *Diagnóstico por imágenes*

Dr. Luis Chiappetta Porras *Cirugía*

Dr. Marcelo Corti *Infectología*

Dr. Daniel Piñeiro *Cardiología*

Dr. Carlos Luna *Neumonología*

Dr. Miguel Ángel Allevato *Dermatología*

Dr. Mario S. Palermo *Obstetricia*

Dr. Jorge D. Lemus *Epidemiología y Salud
Pública*

Dr. Manuel Montesinos *Cirugía General*

Dr. Hugo Said Alume *Cirugía oncológica*

Dr. Carlos Damin *Toxicología*

Dr. Miguel Ayerza *Ortopedia*

Dr. Pablo Chiaradía *Oftalmología*

Dr. Carlos Kukso *Otorrinolaringología*

Dr. Federico Micheli *Neurología*

Dr. Juan Sordá *Gastroenterología*

Dr. Ariel P. López *Genética y Biología Molecular*

Dr. Miguel L. Podestá *Urología*



Premio: MAESTRO DE LA MEDICINA ARGENTINA®
es marca registrada de Ediciones Médicas del Sur
Visite nuestro website: www.prensamedica.com.ar

Editores: EDICIONES MEDICAS DEL SUR SRL

Director Editorial: Claudio Alberto López

Gerente

email: ediciones@prensamedica.com.ar / edimedsur@hotmail.com

Junín 917 - p. 2º "D" (C1113AAA) Buenos Aires. Telefax (54-11) 4961-9213



La Prensa Médica Argentina

ISSN 0032-745X

SUMARIO

Diciembre 2017
Vol. 103 - Nº 10

-
- 525 ELASTOGRAFÍA: UNA NUEVA HERRAMIENTA EN OBSTETRICIA
M. S. F. Palermo; G. A. Perdomo; R. Álvarez del Rivero
-
- 533 ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO EXPLORATORIO DE LA POSIBLE RELACIÓN ENTRE HIPOVITAMINOSIS D Y DISFUNCIÓN MUSCULAR
J. M. Duarte; H. M. D'Onofrio, A. C. Bertotti
-
- 541 POLIARTERITIS NODOSA CUTÁNEA
D. Royero; C. Aristizabal; M. Dahbar; A. Sehtman, M. Juárez, M. Allevato
-
- 546 PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE EPISODIOS PAROXÍSTICOS NO EPILÉPTICOS Y EPILEPSIAS EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL BRITÁNICO EN EL PERÍODO JUNIO 2013 A JUNIO 2015
N. Indulski; J. Olivieri; V. Muro; V. Enseñat; L. Fernie
-
- 553 BIOEQUIVALENCE STUDY REPORT DIMETHYL FUMARATE 240 MG MODIFIED RELEASE CAPSULES UNDER FED CONDITIONS
-
- 556 ACP₁ Y LA ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2. UN ESTUDIO CONFIRMATORIO
F. Gloria-Bottini, E. Antonacci, A. Neri, A. Magrini, E. Bottini
-
- 561 MANEJO QUIRÚRGICO DE LOS CARCINOMAS DIFERENCIADOS DE TIROIDES: EXPERIENCIA EN UN PAÍS DE BAJOS INGRESOS
R. E. A. Deguenonvo, M. S. Diouf-Ba, M. C. Dial, A. Thiam, P. E. J. Regonne, A. Diop, G. Nosse, M. N. Sarr, S. Maiga, C. Ndiaye, E. S. Diom, M. Ndiaye, A. Tall, B. K. Diallo, I. C. Ndiaye, V. Mendes, R. Diouf, E. M. Diop
-

LA PRENSA MÉDICA ARGENTINA está indizada en:

- Elsevier products-Amsterdam (Scopus - Embase Biomedical Literature Database) Excerpta Medica.
- Base de datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en CC de la Salud).
 - Serials Acquisitions Unit-British Library (Londres).

La Prensa Médica Argentina es marca registrada de Ediciones Médicas del Sur SRL (ISSN: 0032-745X). Publicación mensual de marzo a diciembre, 10 números por año. Precio de la suscripción anual: \$600 - Para separatas de artículos de años anteriores, dirigirse a acabiblio@biblioteca.anm.edu.ar - E-mail: ediciones@prensamedica.com.ar

Visite nuestra página web para mayor información

www.prensamedica.com.ar - Teléfono: 54-11-4961-9213 - Junín 917 - 2º D (COD.1113AAA) Buenos Aires



Seroquel XR[®]

Quetiapina

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Alcanzar el **equilibrio**
es todo un arte



PRESENTACIONES:

Seroquel XR[®] 50-150-200-300-400:
envases por 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.
Seroquel[®] 25: envases por 10 y 30 comprimidos recubiertos.
Seroquel[®] 100-200-300: envases por 30 comprimidos recubiertos.

1.037.819.011 - 03/2017

Bajo licencia

AstraZeneca 
El poder de la ciencia

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.865

 **SNC**
Sistema Nervioso Central **Bagó**



La Prensa Médica Argentina

ISSN 0032-745X

CONTENTS

December 2017
Vol. 103 - Nº 10

-
- 525 ELASTOGRAPHY: A NEW TOOL IN OBSTETRICS
M. S. F. Palermo; G. A. Perdomo; R. Álvarez del Rivero
-
- 533 EXPLORATORY ELECTROPHYSIOLOGIC STUDY OF THE POSSIBLE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D DEFICIENCY AND MUSCULAR DYSFUNCTION
J. M. Duarte; H. M. D'Onofrio, A. C. Bertotti
-
- 541 CUTANEOUS POLYARTERITIS NODOSA
D. Royero; C. Aristizabal; M. Dahbar; A. Sehtman, M. Juárez, M. Allevato
-
- 546 PREVALENCE AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PAROXYSMAL EPISODES NON-EPILEPTIC EVENTS AND EPILEPSIES IN THE PEDIATRIC SERVICE OF THE BRITISH HOSPITAL FROM BUENOS AIRES, BETWEEN THE PERIOD JUNE 2013 THROUGH JUNE 2015
N. Indulski; J. Olivieri; V. Muro; V. Enseñat; L. Fernie
-
- 553 BIOEQUIVALENCE STUDY REPORT DIMETHYL FUMARATE 240 MG MODIFIED RELEASE CAPSULES UNDER FED CONDITIONS
-
- 556 ACP₁ AND THE ASSOCIATION BETWEEN OBESITY AND TYPE 2 DIABETES . A CONFIRMATION STUDY
F. Gloria-Bottini, E. Antonacci, A. Neri, A. Magrini, E. Bottini
-
- 561 SURGICAL MANAGEMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS. EXPERIENCE IN A LOW INCOME COUNTRY
R. E. A. Deguenonvo, M. S. Diouf-Ba, M. C. Dial, A. Thiam, P. E. J. Regonne, A. Diop, G. Nosse, M. N. Sarr, S. Maiga, C. Ndiaye, E. S. Diom, M. Ndiaye, A. Tall, B. K. Diallo, I. C. Ndiaye, V. Mendes, R. Diouf, E. M. Diop
-

LA PRENSA MÉDICA ARGENTINA está indizada en:

- Elsevier products-Amsterdam (Scopus - Embase Biomedical Literature Database)
Excerpta Medica.
- Base de datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en CC de la Salud).
- Serials Acquisitions Unit-British Library (Londres).

La Prensa Médica Argentina (ISSN: 0032-745X) is published monthly from march to december, 10 issues per year, 1 volume per year, by Ediciones Médicas del Sur SRL (Junín 917 - 2° D - [C1113AAA] Buenos Aires, Argentina).
e-mail ediciones@prensamedica.com.ar

Instructions appear on the web site: www.prensamedica.com.ar
For reprints of former issues ask to: acabiblio@biblioteca.anm.edu.ar



La vida es una sola.
Y para cuidarla, trabajamos
todos los días.



Somos la primera empresa farmacéutica argentina dedicada exclusivamente al tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Y centramos nuestro esfuerzo cotidiano en el desarrollo de biosimilares y productos de máxima calidad con el fin de poner los mejores tratamientos al alcance de todos.

Synthon - Bagó

 Catira

 Fibroneurina

 Inmunomas

 Polimunol

 Zilobe





UCA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERAS DE GRADO

Medicina

Odontología

Lic. en Nutrición

Enfermería

Departamento de Ingreso

Av. Alicia Moreau de Justo 1300 - Puerto Madero
Tel: 0-810-333-4647 - ingreso@uca.edu.ar - Lunes a Viernes 9 a 20 hs

Carreras y Cursos de Posgrado

Av Alicia Moreau de Justo 1600 PB - Puerto Madero
Tel: 4349-0419/20 - csmedicas@uca.edu.ar - Lunes a Viernes de 14.30 a 20 hs

uca.edu.ar



**En Novartis,
los pacientes son la razón de
lo que hacemos.**





Catira

DIMETILFUMARATO

■ Dimetilfumarato baja el riesgo de recaída a la mitad. ¹

■ Dimetilfumarato disminuye el riesgo de discapacidad en un 38%. ¹

■ Más del doble de pacientes libres de lesiones comparado con placebo a dos años. ²

PRESENTACIÓN:

Catira 120 mg, envases conteniendo 14 cápsulas.

Catira 240 mg, envases conteniendo 60 cápsulas.

1. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Sclerosis Ralf Gold, M.D., Ludwig Kappos, M.D., Douglas L. Arnold, M.D., Amit Bar-Or, M.D., Gavin Giovannoni, M.D., Krzysztof Selmaj, M.D., Carlo Tornatore, M.D., Marianne T. Sweetser, M.D., Ph.D., Minhua Yang, M.S., Sarah I. Sheikh, M.D., and Katherine T. Dawson, M.D., for the DEFINE Study Investigators
N Engl J Med 2012; 367:1098-1107 September 20, 2012 DOI: 10.1056/NEJMoa1114287

2. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis Robert J. Fox, M.D., David H. Miller, M.D., J. Theodore Phillips, M.D., Ph.D., Michael Hutchinson, F.R.C.P., Eva Havrdrova, M.D., Mariko Kita, M.D., Minhua Yang, M.S., Kartik Raghupathi, M.S., Mark Novas, M.D., Marianne T. Sweetser, M.D., Ph.D., Vissia Vigiirtta, M.D., Ph.D., and Katherine T. Dawson, M.D., for the CONFIRM Study Investigators.
N Engl J Med 2012; 367:1087-1097 September 20, 2012 DOI: 10.1056/NEJMoa1206328

Synthon-Bagó

Elastografía: una nueva herramienta en obstetricia

Mario S.F. Palermo¹; Gustavo A Perdomo²; Raul Alvarez del Rivero³

Pren. Méd. Argent.
Diciembre 2017
Vol. 103 - Nº 10
525-532

1 Profesor titular consulto de Obstetricia en la Facultad de Medicina – UBA; Director del departamento de tocoginecología (CODEP) Facultad de Medicina – UBA; Director médico de Diagnomed (institución afiliada a la facultad de medicina – UBA)

2 Residente de 4 año del programa de Ginecología y Obstetricia, Universidad Libre Seccional Cali – Colombia

3 Especialista en diagnóstico por imágenes; Jefe del servicio de diagnóstico por imágenes del Hospital Paroissien de la Matanza

Diagnomed (Institución afiliada a la Facultad de Medicina UBA). Coordinación de Docencia e Investigación. Directora: Dra. Dolores Montes Varela. Jefa del servicio por imágenes de Diagnomed. Dr Maria Gabriela Salvatore

La elastosonografía es un método el cual se está innovando su uso en obstetricia, en este se muestran en tiempo real, los parámetros relativos a la organización estructural de los tejidos, específicamente cuello uterino y de esta manera vemos reflejadas, en una técnica no invasiva, las características mecánicas y la estimación de la rigidez del tejido, dando una evaluación de factores biomecánicos del cérvix adicional, ya que la ecografía tradicional 2D solo se evalúa los cambios morfológicos. Por lo cual esta es una modalidad diagnóstica que añade información estructural a las propiedades morfológicas que nos muestra la ecografía y así nos permite ser más específicos.

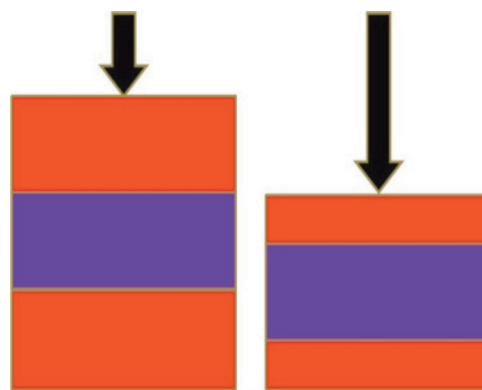
La elastografía presenta la capacidad de un tejido para deformarse bajo presión. Cuanto más suave es el tejido, más fácil cambia su forma, en esta se utilizan diferentes métodos de elastografía ya sea estáticos, cuando se mide el desplazamiento del tejido en respuesta a la compresión manual o cuando se determina la velocidad de propagación de la onda de corte. Independientemente del método, la elastografía proporciona información sobre la rigidez interna del agujero cervical interno el cual es imposible la evaluación manual de este. (1)

Artículos recientes sobre la elastografía para la evaluación cervical durante el embarazo se han centrado en su utilidad para la predicción del parto pretermino y la inducción del parto exitosa, prácticamente todos los estudios previos de diversos métodos elastográficos produjeron resultados altamente satisfactorios. Aunque la elastografía parece ser una opción de diagnóstico

muy prometedora, aún no se ha llegado a un consenso con respecto a un método óptimo para la evaluación del cuello uterino(2)

ELASTOGRAFÍA: PROPIEDADES FÍSICAS

La elastografía es una técnica que se define por los principios de deformación, dependiendo de una fuente de impulso que se genera por presión externa o por fuerza artificial interna(2). La elasticidad de un tejido se puede medir como la distancia de su desplazamiento después de aplicar una compresión externa (Figura 1). Las diferentes técnicas de elastografía se basan en la hipótesis de que los tejidos blandos se deforman más que los tejidos rígidos y que estas diferencias pueden ser cuantificadas y diferenciadas mediante imágenes (3). Por lo general la elasticidad se expresa como velocidad de corte (V_c) en m/s o como presión en kilopascales (kPa).



Desplazamiento de un tejido después de aplicar una compresión externa

Figura 1

El grado en que un tejido se deforma cuando se aplica la compresión externa depende no solo de su rigidez sino también de las características de los tejidos circundantes, la forma y el tamaño del órgano analizado, la homogeneidad del área anatómica y muchos otros factores(4). Sin embargo, el análisis de la deformidad de algunos tejidos es realizado para distinguir tumores, de tejidos normales en algunos órganos, como lo son los senos, próstata, páncreas, tejido musculoesquelético y tiroideos (5,6)

TÉCNICAS DE ELASTOGRAFÍA

Actualmente hay disponibles 2 clases de herramientas para realización de elastografía, está la semicuantitativa (strain elastography) y la cuantitativa (shear-wave elastography).(3)

La elastosonografía semicuantitativa es aquella la cual obtiene inicialmente los datos correspondientes a la anatomía tisular antes de que sea aplicada externamente una fuerza que produzca una deformación o compresión, posteriormente a esto se aplica una pequeña presión mediante un compresor externo (transductor ecográfico) en el cual las ondas producidas de esta manera se propagan en la misma dirección en que se desplaza el tejido y se obtiene los datos del mapa de la anatomía tisular (poscompresión o

deformación), la deformación o desplazamiento del tejido se calcula mediante la comparación de estos 2 mapas anatómicos y estos se reflejan en un mapa de colores (4,7) (Figura 2)

El otro tipo de elastografía, es por la técnica cuantitativa, la cual mide el desplazamiento o deformación de los tejidos, independiente de una fuerza externa aplicada, esto es dado que el sistema envía microimpulsos acústicos al tejido analizado, produciendo una aplicación de fuerza por radiación acústica. La profundidad de penetración depende de la intensidad y la duración de la onda, así como de la rigidez del tejido(1). La ventaja de esta técnica es que al eliminar la necesidad de una fuerza externa para la compresión, no generada por el operador, por lo que hay menos variabilidad intra e interobservador (3) por lo cual este tipo de elastografía produce resultados más objetivos. Dentro de esta técnica cuantitativa existen 3 subgrupos, la cual consiste en una cualitativa la cual ofrece un mapa de colores sobre el tejido, otra cuantitativa la cual nos da los valores en velocidad de corte (Vc) en m/s y presión en kilopascales (kPa), esta nos proporciona valores numéricos del tejido y el último subgrupo que combina en una sola imagen las 2 técnicas anteriores (8,9) (Figura 3)

Después de la implementación de la elastografía para la práctica clínica, se

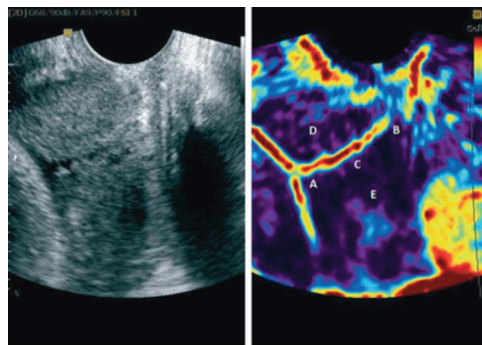


Figura 2

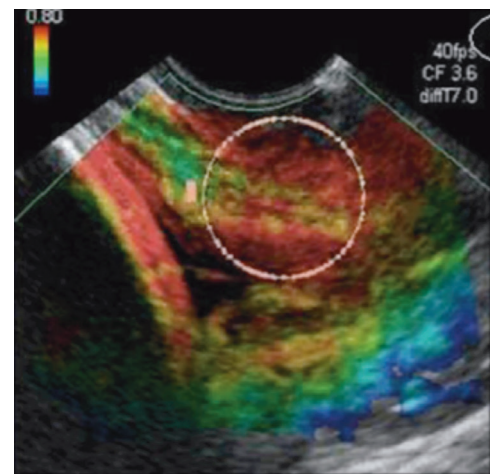


Figura 3

propuso el uso de una escala de colores para describir las características elastográficas del cuello uterino en el embarazo, la cual los tejidos duros, blandos y medio duros se destacaron en azul, rojo y verde, respectivamente(10) (Figura 4). Otra escala propuesta denominada índice de elastografía, se asigna puntos a cada color presente en las imágenes elastográficas (0 para el tejido azul más duro hasta 4 para las regiones rojas más blandas) (11). Una ventaja de los sistemas de puntuación es su simplicidad por lo tanto, el resultado se puede obtener en el momento del examen.

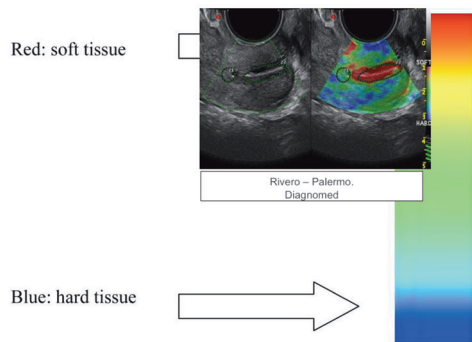


Figura 4

Aunque están lejos de ser perfectos desde el punto de vista teórico, la evidencia de algunos estudios publicados sugiere que la reproducibilidad de las estimaciones elastográficas obtenidas con los métodos de puntuación mencionados anteriormente es bastante satisfactoria ya que la elastografía produce resultados confiables y comparables(12,13) "container-tile": "Journal of Medical Ultrasonics (2001. Debido a la carga mecánica en aumento a lo largo del embarazo, la pared uterina se estira y transmite fuerzas mecánicas a su punto más débil estructural, es decir, el orificio cervical. En comparación con el cuerpo uterino, que es principalmente un órgano muscular, el cuello uterino se compone principalmente de tejido conectivo fibroso, el componente principal es el colágeno, que es responsable de su función mecánica(15) La respuesta fisiológica cervical al estado de carga mecánica en el embarazo, es decir, su posterior de-

PROPIEDADES DEL CUELLO UTERINO

El cuello uterino es una parte del útero responsable de mantener el embarazo hasta el término. Mientras el cuello uterino permanezca largo y firme y su orificio cervical interno cerrado, puede soportar

la ampliación del contenido uterino y la consiguiente presión de crecimiento. Las propiedades mecánicas del cuello uterino cambian durante el embarazo; el cuello uterino madura antes del parto, luego se borra y se dilata con contracciones uterinas, una maduración inadecuada del cuello uterino puede llevar a un parto prematuro(14)

Las propiedades mecánicas del cuello uterino cambian durante el embarazo. Un aumento en el contenido de agua y la remodelación del colágeno dan como resultado un ablandamiento del tejido cervical, este proceso se denomina como maduración cervical. La maduración cervical puede acelerarse mediante la administración de prostaglandinas. Estos agentes no solo inducen contracciones uterinas sino que también alteran la estructura del cuello uterino, preparándolo para el trabajo de parto.

El cuello uterino es la continuación caudal y en forma cilíndrica de la entrada entre el útero y el canal de parto. A término, se produce una apertura radial con extensión de su circunferencia para permitir el paso del feto por el canal vaginal. Desde el punto de vista biomecánico, el útero puede considerarse un recipiente de remodelación activa de forma elíptica cargado en el interior de líquido amniótico y el feto el cual ejerce una presión interior(12) "container-tile": "Journal of Medical Ultrasonics (2001. Debido a la carga mecánica en aumento a lo largo del embarazo, la pared uterina se estira y transmite fuerzas mecánicas a su punto más débil estructural, es decir, el orificio cervical. En comparación con el cuerpo uterino, que es principalmente un órgano muscular, el cuello uterino se compone principalmente de tejido conectivo fibroso, el componente principal es el colágeno, que es responsable de su función mecánica(15) La respuesta fisiológica cervical al estado de carga mecánica en el embarazo, es decir, su posterior de-

formación, dilatación y borramiento, depende de las propiedades biomecánicas del tejido cervical. Los cambios en la organización del colágeno y la densidad del entrecruzamiento las cuales son responsables del ablandamiento progresivo del cuello uterino durante el embarazo(14)

La rigidez cervical parece ser un predictor igualmente importante para el inicio del trabajo de parto como los parámetros mencionados anteriormente. La evaluación de la consistencia cervical ha sido descrita por primera vez por Bishop, y la escala propuesta por este autor para estimar la preparación para el parto todavía está vigente hoy en día. Aunque la ventaja incuestionable de esta escala subjetiva basada únicamente en el examen manual es su simplicidad, los obstetras modernos necesitan métodos nuevos y más objetivos y precisos para la evaluación cervical.

ELASTOGRAFÍA CERVICAL Y PREDICCIÓN DE PARTO PRETERMINO

El parto pretermino es la causa más común de mortalidad y morbilidad neonatal, esto secundario a la prematuridad y sus secuelas. La predicción de parto pretermino sigue siendo uno de los retos de la obstetricia moderna. El valor predictivo del examen pélvico digital en la mitad del embarazo es bajo y la medición de la longitud cervical por ecografía en paciente sin antecedentes de parto pretermino sigue siendo controversial. La capacidad de medir objetivamente incrementos en el ablandamiento cervical durante la gestación podría ayudar a la predicción de parto pretermino, acá es donde las técnicas de elastografía pueden ser útiles para este propósito ya que parece agregar cierta información para evaluar el riesgo de parto pretermino.

Swiatkowska-Freund y Price utilizaron la técnica de elastografía estática o

semicuantitativa para predicción de parto pretermino (16). Uno de los estudios fue realizado incluyó 333 mujeres entre las 18-22 semanas de gestación, siendo mujeres para bajo riesgo de parto pretermino, en este se obtuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo para la ablandamiento del OCI en la predicción del parto pretermino que fueron de 85.7, 97.6, 98.3 y 81.1%, respectivamente(17)

Otro estudio se realizó con una muestra de 72 mujeres las cuales fueron seguidas desde el primer trimestre, los resultados mostraron que incluso mujeres con ablandamiento cervical desde el primer trimestre, fue mayor la tasa de resultados desfavorables (trabajo de parto pretermino, ruptura de membranas) que en mujeres con resultados normales. La elastografía cervical realizada en el primer trimestre mostró un valor predictivo negativo alto VPN = 83.8 (IC 95% 68.8-92.4)], con una sensibilidad de 64.7 (IC 95% 41.3-82.7), una especificidad de 60.8 (IC 95% 47.1-72.9) y un valor predictivo positivo de 35.5 (IC 95% 21.1-53.1)(18)

Se realizó otro estudio por técnica cuantitativa, el cual consideró 182 mujeres embarazadas no seleccionadas, incluidos pacientes asintomáticos de bajo riesgo y pacientes sintomáticos de alto riesgo, evaluados durante los tres trimestres del embarazo, este mostró que la elastografía cuantitativa mejoró el rendimiento y se asoció con el parto pretermino con una sensibilidad de 0,59 y una especificidad de 0,86 (OR = 1,474) (19). Hernández-Andrade utilizaron la técnica de elastografía. El estudio incluyó a 189 mujeres a las 16-24 semanas de gestación y analizó los valores de la relación de deformación para los cuartiles de cada región estudiada: región endocervical y cuello uterino entero, determinado en varios planos. La presencia de tejido blando en el área del orificio cervical interno resultó estar asociada con un mayor riesgo de parto

pretermino, mujeres con valores de ≤ 25 percentil en el canal endocervical tenían 80% menos probabilidad de tener un parto pretermino espontáneo que las mujeres con valores de deformación $>$ percentil 25 (odds ratio = 0.2 95% CI 0.03-0.96) (20).

ELASTOGRAFÍA CERVICAL E INDUCCIÓN DE PARTO

La conducción del trabajo de parto para finalización del embarazo llega a tener éxito siempre y cuando el cuello uterino esté maduro para el parto. Cada conducción va siempre precedida de una evaluación integral del cuello uterino en el cual se evalúa el riesgo de fracaso e identifica a las pacientes que requieren previamente algún tipo de inducción con prostaglandinas o sonda de Foley. La evaluación cervical inexacta puede dar como resultado una falla en la inducción del parto y terminar la gestación por una cesárea.

En teoría en cuanto más blando es el orificio cervical interno, más fácil y rápido es la maduración cervical después de la administración de prostaglandinas o más fuerte y rápida es la respuesta cervical a la inserción del catéter de Foley. El uso de la escala de bishop para medición de la maduración cervical produce buenos resultados en la calificación de paciente para la inducción de parto. Sin embargo, este método para evaluar la consistencia cervical sigue siendo muy subjetivo.

En 2014, Muscatello publicaron resultados de un estudio que analizaba los hallazgos elastográficos y la inducción del trabajo de parto con prostaglandinas, la evidencia elastográfica de un orificio cervical interno blando se asoció con una mayor probabilidad de parto vaginal, mientras que la presencia de OCI duro se relacionó con un mayor riesgo de cesárea. (11)

Otro método para la inducción del trabajo de parto es la inserción de un

catéter de Foley más allá del orificio cervical interno, la presión del catéter estimula las contracciones uterinas y debe inducir el parto en pacientes con cuello uterino maduro. Wozniak y cols utilizaron la elastografía en paciente para determinar la dureza cervical antes de la inducción del parto con este y encontraron asociación entre los parámetros elastográficos del cuello uterino, el tiempo transcurrido entre la inserción del catéter, el parto vaginal y la tasa de éxito en la inducción del trabajo de parto, siendo las mujeres que presentaban un orificio cervical interno más blando tenían un partos antes y tenían un menor riesgo de cesárea debido a un trabajo de parto prolongado compáralas con las que tenían un orificio cervical más duro. (21)

En 2016, Londero publicaron los resultados de un metanálisis que examina varios métodos de evaluación cervical para la predicción de la inducción de trabajo de parto exitosa. En este metanálisis la elastografía cervical y la medición de la longitud cervical resultaron ser predictores igualmente confiables exitosos para parto vaginal y aun más precisos que el puntaje de Bishop(22). Tomando en conjunto los resultados de los trabajos anteriores, la aplicación inicial de la elastografía en el embarazo para inducción de trabajo de parto son alentadores.

OTROS USOS EN OBSTETRICIA

Otro campo de la obstetricia en la cual hay nuevos resultados prometedores es el uso de elastografía para identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar Preeclampsia, el uso de este se sustenta en la teoría de que se puede identificar la desorganización estructural global de la placenta ya que se sabe que esta es significativamente más rígida debido a la patogénesis de la Preeclampsia la cual ayudaría a detectar la enfermedad. En

los pocos estudios realizados hasta el momento se ha encontrado mayor dureza en la placenta siendo el centro de esta, en el área de inserción del cordón umbilical el más significativo, lo que sugiere que la enfermedad puede afectar predominantemente a la región central de la placenta.(23,24)

CONCLUSIONES

La elastografía se ha utilizado en diversos campos como complemento de la ecografía bidimensional y se ha estudiado ampliamente. Sin embargo, pautas para la realización de la elastografía cervical no están actualmente disponibles. Las limitaciones de esta consisten en que no hay una referencia de tejido normal y el ablandamiento patológico del parto pretermino, además es necesario en algunos tipos de elastografía una fuerza externa la cual es operador dependiente por lo cual la realización de elastografía de ondas de corte o cuantitativa parece ser el método más prometedor para la evaluación de la propiedad del cérvix.

La importancia de evaluar el cuello uterino durante el embarazo es obvia. Aunque la elastografía cervical tiene algunas limitaciones, la técnica mejorada y la combinación con la medición de la longitud cervical permitirán evaluar con mayor precisión el cuello uterino de las mujeres embarazadas, ya que esta muestra una promesa para la evaluación del cuello uterino morfológicamente más objetiva que el tacto bimanual.

REFERENCIAS

1. Swiatkowska-Freund M, Preis K. Cervical elastography during pregnancy: clinical perspectives. *Int J Womens Health*. 2017;9:245-54.
2. Kim H, Hwang HS. Elastographic measurement of the cervix during pregnancy: Current status and future challenges. *Obstet Gynecol Sci*. enero de 2017;60(1):1-7.
3. Guzmán Aroca F, Abellán Rivera D, Reus Pintado M. La elastografía: una nueva aplicación de la ecografía. ¿Cuál es su utilidad clínica? *Radiología*.:290-4.
4. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*. mayo de 2015;41(5):1126-47.
5. Dighe M, Kim J, Luo S, Kim Y. Utility of the ultrasound elastographic systolic thyroid stiffness index in reducing fine-needle aspirations. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. abril de 2010;29(4):565-74.
6. Thomas A, Degenhardt F, Farrokh A, Wojcinski S, Slowinski T, Fischer T. Significant differentiation of focal breast lesions: calculation of strain ratio in breast sonoelastography. *Acad Radiol*. mayo de 2010;17(5):558-63.
7. Ophir J, Cespedes I, Garra B, Ponnekanti H, Huang Y, Maklad N. Elastography: Ultrasonic imaging of tissue strain and elastic modulus in vivo. *Eur J Ultrasound*. 1 de enero de 1996;3(1):49-70.
8. Guzmán-Aroca F, Reus M, Berná-Serna JD, Serrano L, Serrano C, Gilabert A, et al. Reproducibility of shear wave velocity measurements by acoustic radiation force impulse imaging of the liver: a study in healthy volunteers. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. julio de 2011;30(7):975-9.
9. Garra BS. Elastography: current status, future prospects, and making it work for you. *Ultrasound Q*. septiembre de 2011;27(3):177-86.
10. Yamaguchi S-I, Kamei Y, Kozuma

- S, Taketani Y. Tissue elastography imaging of the uterine cervix during pregnancy. *J Med Ultrason* 2001. diciembre de 2007;34(4):209-10.
11. Muscatello A, Di Nicola M, Accurti V, Mastrocola N, Franchi V, Colagrande I, et al. Sonoelastography as method for preliminary evaluation of uterine cervix to predict success of induction of labor. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(1):57-61.
 12. Fruscalzo A, Mazza E, Feltovich H, Schmitz R. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations. *J Med Ultrason* 2001. octubre de 2016;43(4):493-504.
 13. Fruscalzo A, Schmitz R, Klockenbusch W, Steinhard J. Reliability of cervix elastography in the late first and second trimester of pregnancy. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. diciembre de 2012;33(7):E101-107.
 14. Myers KM, Feltovich H, Mazza E, Vink J, Bajka M, Wapner RJ, et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech*. 25 de junio de 2015;48(9):1511-23.
 15. House M, Kaplan DL, Socrate S. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. *Semin Perinatol*. octubre de 2009;33(5):300-7.
 16. Swiatkowska-Freund M, Preis K. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. julio de 2011;38(1):52-6.
 17. Wozniak S, Czuczwar P, Szkodziak P, Milart P, Wozniakowska E, Paszkowski T. Elastography in predicting preterm delivery in asymptomatic, low-risk women: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 21 de julio de 2014;14:238.
 18. Sabiani L, Haumonte J-B, Loundou A, Caro A-S, Brunet J, Cocallemen J-F, et al. Cervical HI-RTE elastography and pregnancy outcome: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1 de marzo de 2015;186(Supplement C):80-4.
 19. Köbbing K, Fruscalzo A, Hammer K, Möllers M, Falkenberg M, Kwiecien R, et al. Quantitative elastography of the uterine cervix as a predictor of preterm delivery. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. octubre de 2014;34(10):774-80.
 20. Hernandez-Andrade E, Romero R, Korzeniewski SJ, Ahn H, Auriolles-Garibay A, Garcia M, et al. Cervical strain determined by ultrasound elastography and its association with spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med*. marzo de 2014;42(2):159-69.
 21. Wozniak S, Czuczwar P, Szkodziak P, Paszkowski T. Usefulness of elastography in predicting the outcome of Foley catheter labour induction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. junio de 2015;55(3):245-50.
 22. Londero AP, Schmitz R, Bertozzi S, Driul L, Fruscalzo A. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med*. marzo de 2016;44(2):167-78.
 23. Kılıç F, Kayadibi Y, Yüksel MA, Adaletli İ, Ustabaşioğlu FE, Öncül M, et al. Shear wave elastography of placenta: in vivo quantitation of placental elasticity in preeclampsia. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(3):202-7.
 24. Karaman E, Arslan H, Çetin O, Şahin HG, Bora A, Yavuz A, et al. Comparison of placental elasticity in normal and pre-eclamptic pregnant women by acoustic radiation force impulse elastosonography. *J Obstet Gynaecol Res*. noviembre de 2016;42(11):1464-70.



SUMMARY

Elastography is a new method which is innovating its use in obstetrics.

Elastography has been employed in different fields as a complement of the bidimensional sonography and has been widely studied. However, guidelines for the employment of elastography of the uterine cervix are not available at present. The limitations consist in that there is not a reference of the normal tissue, and of the pathological elasticity of the preterm labor delivery, and besides it is necessary

in some types of elastographies an external force which is dependant operator for which the performance of elastographies with cut waves or quantitatives seems to be the most promising method for the evaluation of the elasticity of the cervix. The present utility, current status and future challenges are well documented in the article. The diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success is reviewed. The wave elastography of placenta for in vivo quantation of placental elasticity is also considered.

Estudio electrofisiológico exploratorio de la posible relación entre hipovitaminosis D y disfunción muscular

Juan Manuel Duarte¹; Héctor Miguel D'Onofrio¹, Alicia Cristina Bertotti¹

Pren. Méd. Argent.
Diciembre 2017
Vol. 103 - N° 10
533-540

La vitamina D es una hormona liposoluble, cuyo estado nutricional deriva de la síntesis epidérmica producto de la radiación solar, y de la ingesta alimentaria¹. Su deficiencia es altamente prevalente en la población general: entre un 56.7%², en un estudio en mujeres adultas de la Ciudad de Buenos Aires, y un 92.3% en pacientes internados en una sala de Clínica Médica de la misma ciudad³, no siendo exclusiva de las mujeres postmenopáusicas. Entre las causas más frecuentes de este déficit figuran la falta de exposición solar, la ingesta insuficiente en la dieta y la reducción de la capacidad de síntesis cutánea de esta hormona con la edad⁴.

Es de gran conocimiento los efectos extraóseos de la vitamina D. Se ha comunicado la asociación del déficit de esta hormona con la reducción de la función muscular. Sin embargo, hemos encontrado solamente un trabajo sobre la evaluación electromiográfica en la miopatía osteomalácica nutricional⁵. Por lo tanto decidimos evaluar retrospectivamente a los pacientes que consultaron por debilidad muscular o con déficit leve de la fuerza de los músculos proximales (4/5 de la escala MRC) cuya única afectación bioquímica hallada fue el déficit de vitamina D; comparando los valores obtenidos con los valores normales otorgados por la bibliografía, ya que nuestra hipótesis fue que por medio de la electromiografía cuantitativa se puede correlacionar a la deficiencia de la vitamina D con la reducción de la función muscular.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de 22 pacientes con niveles séricos reducidos de vitamina D (dosados en el laboratorio de nuestra Institución), quienes consultaron por debilidad muscular proximal durante el año 2014. Se descartaron otras causas que pudiesen explicar la debilidad muscular; los niveles de CPK y de aldolasa se hallaron dentro de los límites fisiológicos; se descartó la presencia de patología tiroidea, de enfermedades autoinmunes y de otras patologías neuromusculares o de un síndrome de deterioro neurológico focal que sugiera la presencia de una patología del sistema nervioso central. Se realizó electromiografía con electrodos de aguja concéntrica, en los músculos bíceps braquial de un lado, y vasto interno contralateral (en forma cruzada). Se evaluó el reposo y el esfuerzo voluntario leve: en esta instancia se realizó electromiografía cuantitativa utilizando el paradigma multi-MUP, según la descripción de Bischoff, Stalberg y cols⁶. En 20 pacientes se evaluó el vasto interno, y en todos, el bíceps braquial.

Se evaluó la presencia de actividad espontánea o el incremento de la actividad insercional durante el reposo; durante el esfuerzo voluntario leve se evaluó la amplitud media y la duración media de los PUM simples; la media del número de fases, la media del índice "thickness"⁷ y, para el vasto interno, la media del número de "turns". Los estudios electromiográficos fueron realizados con el equipo SinergyTECA[®] utilizando aguja concéntrica Medelec[®]. Posterior a la confirmación de la distribución normal de los datos analizados

¹ Servicio de Neurofisiología Clínica, Departamento de Neurociencias, Hospital Alemán, Buenos Aires, República Argentina
Correspondencia: Juan Manuel Duarte
Av Pueyrredón 1604, (1124) Buenos Aires, Argentina.
Jduarte@hospitalaleman.com

mediante la versión online del test de Shapiro-Wilk⁸, se compararon los datos analizados con los valores de referencia publicados en la literatura^{6,10} utilizando el test t de Student para media muestral conocida⁹: se comparó el valor de t obtenido con el valor de t de la tabla para $p < 0.05$ ¹⁰. El análisis estadístico descriptivo y las pruebas de regresión lineal de los datos evaluados fueron realizados utilizando en programa Biostatistics App para Apple TM iPad TM (Copyright © 2013 Stephen S Ashley).

RESULTADOS

Se evaluaron clínica y electrofisiológicamente a 22 pacientes: 7 del sexo masculino y 15 del sexo femenino, con una edad media de 51 años (24-64 años); todos tuvieron niveles séricos de vitamina D < 30 ng/ml: según la clasificación de Holick¹¹, 6 pacientes tuvieron niveles séricos entre 20 y 29 ng/ml, 12 pacientes entre 10 y 19 ng/ml y 4 pacientes < 10 ng/ml.

Clínicamente todos los pacientes refirieron cansancio y dolor muscular leve o una ligera dificultad para subir escaleras o levantarse de la silla, constatándose una fuerza muscular de 4/5 (escala MRC) en los músculos proximales. Los reflejos osteotendinosos fueron normales y la sensibilidad superficial y profunda no mostraron alteraciones. Los estudios de neuroconducción motora y sensitiva y las respuestas lentas fueron normales (tabla 1).

El análisis electromiográfico de los músculos bíceps braquial y vasto interno unilateral demostró ausencia de actividad espontánea o incremento de la actividad insercional durante el reposo. Las tablas 2 y 3 comparan las medias de los diferentes parámetros analizados durante el esfuerzo voluntario con los valores normales publicados en la literatura, juntos a los valores de t y de p.

Tabla 1: Datos clínicos y de laboratorio de los 22 pacientes evaluados (7 hombres, 15 mujeres, edad 51 años, rango 24-64 años) ROT: Reflejos osteo-tendinosos

Sensación de cansancio y dolor muscular
Cierta dificultad para subir escaleras
Debilidad muscular proximal 4/5 (escala MRC)
Fuerza muscular distal normal
Sensibilidad superficial y profunda conservadas en los 4 miembros
ROT normales en los 4 miembros
Ausencia de signos de deterioro neurológico focal
Ausencia de ingesta de fármacos que causen debilidad muscular (por ej drogas hipolipemiantes o corticosteroides)
Dosaje de CPK, aldolasa y LDH normales
Ionograma, función renal y función tiroidea normales
Eritrosedimentación y proteína C reactiva normales
FAN negativo
Estudios de neuroconducción motora y sensitiva y respuestas lentas normales en los 4 miembros
Ausencia de actividad espontánea en el EMG durante el reposo
EMG multi-MUAP con patrón miopático en los músculos proximales

Tabla 2: Comparación de los valores de Amplitud, Duración, número de fases e índice "thickness" de los PUM analizados por multi-MUAP, con los valores publicados por la literatura⁵ para el músculo bíceps braquial. Los datos se expresan como media \pm DS.

	Pacientes	Valor normal en literatura	Valor de t (p)
Amplitud (μ V)	334.12 \pm 121.49	436 \pm 115	3.84 (p<0.05)
Duración (mseg)	6.92 \pm 1.26	9.9 \pm 1.4	11.03 (p<0.05)
Número de fases	3.85 \pm 0.62	2.62 \pm 0.31	9.05 (p<0.05)
Thickness	0.95 \pm 0.16	1.46 \pm 0.20	15.42 (p<0.05)

Tabla 3: Comparación de los valores de Amplitud, Duración, número de turns, número de fases e índice "thickness" de los potenciales de unidad motora analizados por multi-MUAP, con los valores publicados por la literatura⁹ para el músculo vasto interno. Los datos se expresan como media \pm DS.

	Pacientes	Valor normal en literatura	Valor de t (p)
Amplitud (μ V)	421.98 \pm 281.96	548	1.999 (p<0.05)
Duración (mseg)	6.66 \pm 1.68	10.5 \pm 5.1	9.979 (p<0.05)
Número de turns	2.51 \pm 0.58	2.9 \pm 1.2	0.65 (p>0.05, ns)
Número de fases	3.5 \pm 0.64	2.6 \pm 0.7	6.25 (p<0.05)
Thickness	0.905 \pm 0.10	1.7 \pm 0.5	33.33 (p<0.05)

DISCUSIÓN

La prevalencia de hipovitaminosis D es alta en los pacientes ambulatorios², en los internados en una sala general³, en las unidades de cuidados críticos¹³ y en los pacientes ancianos institucionalizados¹⁴. El déficit de esta vitamina no es exclusivo de los pacientes ancianos^{15,21,22} y está asociado, además de los trastornos del metabolismo fosfocálcico, a trastornos cardiovasculares¹⁶, cerebrovasculares y neurocognitivos¹⁷, psiquiátricos¹⁸, respiratorios¹⁹, y reumatológicos²⁰. Esta hormona tiene funciones regulatorias inmunológicas^{23,24}; su deficiencia también contribuye a la fisiopatología de la diabetes mellitus^{25,26}, se asocia a ciertos tumores^{27,28} y a la mortalidad general^{29,30}.

Las primeras comunicaciones que asociaron la presencia de un síndrome miopático e hiperparatiroidismo y los desórdenes del metabolismo cálcico fueron publicados hace más de 50 años³¹: dicho síndrome, con trazados miopáticos en la electromiografía, sin signos de denervación, reversible tras la administración de vitamina D, fue atribuido a los efectos de la alteración en el nivel del calcio iónico en la excitabilidad y la transmisión en la unión neuromuscular, aunque ya se evidenció la distribución de la vitamina D en el músculo^{32,35}. Se han comunicado casos de miopatías secundarias a un síndrome de malabsorción posterior a gastrectomías con reversión tras el tratamiento con vitamina D³⁴. Algunos de estos reportes, si bien no demostraron alteraciones electromiográficas, evidenciaron la presencia de atrofia de fibras tipo II en la biopsia muscular, compatible con una miopatía metabólica de etiología desconocida, o debido a alguna sustancia "anti-vitamina D", sobre todo en los casos secundarios a tumores³⁶. La miopatía causada por este déficit hormonal ha sido descrita como responsable de debilidad proximal en los miembros inferiores: los pacientes experimentan

dificultad para la incorporación y para subir escaleras, dolor muscular difuso y alteración de la marcha³⁷. Incluso se evidenció la reducción de la fuerza y la potencia muscular en mujeres adolescentes con menores niveles séricos de vitamina D al ser estudiadas con mecanografía³⁸. Asimismo se halló una asociación entre niveles séricos reducidos de esta hormona y el riesgo de caídas en los adultos mayores^{39,40,41,42,43}.

Hemos encontrado solamente un trabajo que describió el patrón electromiográfico en pacientes con miopatía osteomalácica nutricional, en 15 pacientes con dolores óseos y debilidad de los músculos proximales de los miembros, con marcha miopática. La duración media de los potenciales de unidad motora se halló reducida significativamente y el número de potenciales de tipo polifásicos se halló significativamente aumentado en los músculos cuádriceps y deltoides; no se evidenció la presencia de potenciales denervatorios durante el reposo. En tres pacientes con mejoría clínica tras la administración intramuscular de vitamina D, se evidenció mejoría de los parámetros electromiográficos mencionados⁵.

Dada la gran dificultad para diferenciar un patrón normal de uno miopático mediante el método visual de electromiografía convencional, debido a la superposición de potenciales de unidad motora de diferentes morfologías durante el esfuerzo voluntario leve, se desarrolló la técnica cuantitativa multi-MUAP, con el fin de realizar un análisis estadístico de de varios parámetros obtenidos en un gran número de unidades motoras obtenidas durante el esfuerzo voluntario leve: amplitud media, duración media, área de los potenciales de unidad motora, número de "turns", número de fases y el índice "thickness": este último, que consiste en la relación entre el área y la amplitud de los potenciales de unidad motora, fue descrito como el mejor parámetro para diferen-

ciar electromiográficamente a los patrones miopáticos de los patrones normales, seguido por la duración media y la amplitud⁶.

En nuestro trabajo demostramos amplitudes medias, duraciones medias e índice "thickness" medio significativamente reducidos, y el número medio de número de fases aumentado significativamente al ser comparados con los valores normales publicados en la literatura para los músculos bíceps braquial⁷ y vasto interno¹⁰. No hallamos una correlación entre los niveles séricos reducidos de vitamina D con la reducción de las amplitudes, duraciones, índice thickness o el aumento del número de fases en el músculo vasto interno.

El mecanismo de acción de la hormona D en la célula muscular se basa, por un lado, en su participación en el transporte activo del calcio en el retículo sarcoplásmico, mediante la acción de una enzima Calcio-ATPasa: esta enzima sería regulada a través de la fosforilación de proteínas de membrana, estimulada por la 1,25(OH)₂D; ante su deficiencia, la fase de relajación muscular estaría prolongada⁴³. Además, se demostró que la vitamina D aumenta la proliferación celular e inhibe la apoptosis de las células musculares del sóleo de las ratas. Adicionalmente se evidenció que la activación de su receptor, de localización nuclear, tiene efectos en el aumento de la expresión del gen de la disferlina, y en la expresión de los reguladores transcripcionales miogénicos, como ser Myf5, miogenina, E₂A y las isoformas de cadenas pesadas de miosina. Para la diferenciación de los mioblastos a miocitos se requiere de la activación del gen del receptor de la vitamina D, por su rol modulador^{44,46}.

También se evidenció su participación en la patogenia de las miopatías inflamatorias mediante su acción inmunomoduladora, y se propuso la administración de BXL-012-0029, un agonista del receptor de la vitamina D,

como una herramienta potencial para el tratamiento de las miositis^{44,45}.

Es importante el conocimiento de la asociación de los bajos niveles séricos de esta hormona y la presencia de afectación muscular: la reposición de este déficit revierte las manifestaciones clínicas^{47,48} y electrofisiológicas⁵.

CONCLUSIONES

Este es, según nuestro conocimiento, el segundo trabajo de manifestaciones electromiográficas en los pacientes con déficit sérico de vitamina D con manifestaciones clínicas. Es menester tener en cuenta la asociación del déficit hormonal D y la presencia de un síndrome miopático, confirmándolo por medio de la electromiografía cuantitativa en contraposición con el método visual convencional, aún más reconociendo su reversibilidad mediante la corrección de los niveles plasmáticos de esta hormona.

Agradecimiento: Al Prof Dr Ricardo Bolaños por su asesoramiento en el análisis estadístico.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

REFERENCIAS

1. Miranda CD, Leiva BL, Leon SJP, de la Maza CMP. Diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Rev Chil Nutr* Vol 2009;36(3): 269-77
2. Arecalo CE, Nuñez M, Barcia RE, Sarandria P, Miyazato M. Déficit de vitamina D en mujeres adultas de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 635-9.
3. Ocampo P, Fabre V, Duarte JM, González D, Barcia R, Arevalo C. Déficit de vitamina D en pacientes hospitalizados. *Medicina (B Aires)* 2015; 75(3): 142-6

4. Sánchez A. Vitamina D: actualización. *Rev Med Rosario* 2010; 76: 635-9.
5. Irani PF. Electromyography in nutritional osteomalacic myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 686-93.
6. Biscghoff C, Stalberg E, Falck B, Edebol EEG-Olofsson K. Reference values of motor unit action potentials obtained with multi_MUAP analysis. *Muscle Nerve* 1994; 17: 842-51.
7. Sonoo M, Stalberg E. The ability of MUP parameters to discriminate between normal and neurogenic MUPs in concentric EMG: analysis of the MUP "thickness" and the proposal of "size index". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 291-303.
8. Dittami S. Shapiro-Wilk normality test. www.sdittami.altervista.org/shapirotest/ShapiroTest.html, 2009. Consultado en Diciembre 2016.
9. www.cms.dm.uba.ar/academico/materias/verano2014/probabilidades_y_estadistica_C/tabla_tstudent.pdf. Consultado en Diciembre 2016
10. Berger MJ, Chess DG, Doherty TJ. Vastus medialis motor unit properties in knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal disorders* 2011;12: 199
11. Dpto de Matemática Aplicada (Biomatemática). Facultad de Biología UCM. Prueba t de Student para 1 muestra. En www.e-stadistica.bio.ucm.es/web_spss/proc_t_1muestra.html. Consultado en Diciembre 2016.
12. Holick MF: Vitamina D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81
13. Carrillo Esper R. Prevalencia de deficiencia de vitamina D en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2013; 27(1): 33-7
14. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiasso E, Balzaretto M, Oyamburu J, Boneto A, Signorelli C, Fainstein I, Gutman R. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57(1): 29-35
15. Sanchez A, Olivieri B, Mansur JL, Fradinger E. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2013; 50(2): 140-56.
16. Kestenbaum R, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, Jenny NS, Siscovick DS. Vitamin D, parathyroid hormone and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(14): 1433-41.
17. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, Bergerthon P, Rosenberg JH, Folstein MF, Patz S, Bhadelia RA, Tucker KL. 25-Hydroxivitamin D, dementia and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010; 74: 18-26.
18. Hoang MJ, Defina LF, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Brown S. Association between low serum 25-Hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: The Cooper Center Longitudinal Study. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(11): 1050-5.
19. Persson LJP, Annerud M, Sicco Hiemstra P, Hardie JP, Bakke PS, Eagan TML. Chronic Obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PloS ONE* 2012; 7(6): e38934. Doi:10.101371/journal.pone.0038934
20. Kostoglou- Athanassiou I, Athanassiou P, Lyrak A, Raftakis I, Antoniadis C. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3(6): 181-7.
21. Costanzo PR, Elias NO, Keiman Rubinstein J, Garcia NX, Piacentini R, Salerni HH. Variaciones estacionales de 25(OH)vitamina D en jóvenes sanos y su asociación con la

- radiación ultravioleta en Buenos Aires. *Medicina*(Buenos Aires) 2011; 71: 336-42
22. Fassi J, Russo Picasso MF, Furci M, Sorroche P, Jauregui R, Plantalech L. Variaciones estacionales de 25-Hidroxivitamina D en jóvenes y ancianos de Buenos Aires. *Medicina* (Buenos Aires) 2003; 63: 215-20.
 23. Coussens AK, Wilkinson RJ, Islam K, Timms PM, Venton TR, Bothambey GH, Packe GE, Darmalingam M, Davidson RN, Milburn HJ, Baker LV, Barker RD, Mein CA, Bhaw-Rosun L, Nuamah R, Young DB, Drobniowski FA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *PNAS* 2012; 109(38): 15449-54.
 24. Ansemant T, Mahy S, Piroth C, Ornetts P, Ewing S, Guillaud JC, Croisier D, Duvillard L, Chavanet P, Maillefert JF, Piroth L. Severe hypovitaminosis D correlates with increased inflammatory markers in HIV infected patients. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13: 7
 25. Kabadi SM, Liu L, Auchioncloss AH, Zakeri IF. Multivariate path analysis of serum 25- Hydroxyvitamin D concentration, inflammation and risk of type 2 Diabetes Mellitus. *Dis Markers* 2013; 35(3): 187-93.
 26. Chaktoura M, Azar ST. The role of vitamin D deficiency in the incidence, progression and complications of Type I Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol* 2013; Article ID 148673. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/148673>.
 27. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and Cancer Prevention. *Nutrients* 2013; 5: 3993-4021.
 28. Kennel KA, Drake MT. Vitamin D in the cancer patient. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013; 7(3): 272-7.
 29. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-Long JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BC, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamin D and cause of specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 2014; 348: g1903. doi: 10.1136/bmj.g1903
 30. Zheng Y, Zhu I, Cui L, Yao W, Liu Y. Meta-analysis of long-term vitamin D supplementation in overall mortality. *PloS ONE* 2013; 8(12): e82109. doi: 10.1371/journal.pone.0082109
 31. Vicale CT. Diagnostic features of muscular syndrome resulting from hyperparathyroidism, osteomalacia owing to renal tubular acidosis and perhaps to related disorders of calcium metabolism. *Trans Amer Neurol Ass* 1949; 74: 143
 32. Prineas JW, Mason AS, Henson RA. Myopathy in metabolic bone disease. *Brit Med J* 1965; 1: 1034-6.
 33. Stumpf WE. Vitamin D and mechanism of action: a histochemical perspective. Reflections on the utility of autoradiography and cytopharmacology for drug targeting. *Histochem Cell Biol* 1995; 104: 417-27.
 34. Ekblom K, Hed R, Kirstein L, Aström KE. Myopathy in metabolic bone disease. *Brit Med J* 1965; 1(5451): 1670-1.
 35. Kodicec E. Turn over and distribution of vitamin D and its mode of action. In *The Transfer of Calcium and Strontium across Biological Membranes*, 1963. pp 185-196. Edited by RH Wasserman. Academic Press, New York.
 36. Schott GD, Willis MR. Myopathy in hypophosphataemic osteomalacia resending in adult life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38: 297-304
 37. Hernandez MV, Peris P, Monegal

- A, Guañabens N. Miopatía asociada al déficit de vitamina D. *Rev Esp Reumatol* 200; 31(10): 551-6
38. Ward KA, Das G, Berry JL, Roberts SA, Rawer R, Adams JE, Mughal Z. Vitamin D status and muscle function in post menarchal adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 559-63.
 39. Peterson A, Mattek N, Clemons A, Bowman GL, Buracchio T, Kaye J, Quinn J. Serum vitamin D concentrations are associated with falling and cognitive function in older adults. *J Nutr Health Aging* 2012; 16(10): 898-901.
 40. Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 611-5.
 41. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ* 2005; 330: 524-6.
 42. Uzcategui de Saughi L. Vitamina D: más allá de sus efectos esqueléticos. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012; 10(1): 1-4
 43. Cerniero Pedrosa MA, Lazaretti Castro M. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(4): 495-502
 44. Polly P, Tan TC. The role of vitamin D in skeletal and cardiac muscle function. *Front Physiol* 2014; 5. doi:10.3389/fphys.2014.00145.
 45. Di Luigi L, Sottili M, Antinozzi C, Vannelli CB, Romanelli F, Ricciari V, Valesini G, Leuzi A, Crescioli C. The vitamin D receptor agonist BXL-01-0029 as a potential new pharmacological tool for the treatment of inflammatory myopathies. *PloS ONE* 2013; 8(19): e77745 doi: 10.1371/journal.pone.0077745.
 46. De Luna N, Diaz-Manera J, Paradas C, Iturriaga C, Rojas Garcia R, Araque J, Genebricia M, Gich I, Illa J, Gallardo E. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ increases dysferlin expression in vitro and in a human clinical trial. *Molecular Therapy* 2012; 20: 1988-1997 doi: 10.1038/mt.2012.156
 47. Thabit H, Barry M, Srreran S, Smith D. Proximal myopathy in lacto-vegetarian asian patients responding to vitamin D and calcium supplement therapy- two case reports and review of the literature. *J Med Case Reports* 2011; 5: 178
 48. Ziambaras K, Dagogo-Jack S: Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *WJM* 1997; 167(6): 435-9.

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de hipovitaminosis D es alta, afectando a jóvenes y adultos. Además de los trastornos esqueléticos originados por este déficit, se evidenció la presencia de otros trastornos, debido a la acción de la vitamina D en otros órganos y sistemas. La reducción de los niveles séricos de esta hormona se correlaciona con la presencia de un síndrome miopático que afecta a los músculos proximales de los miembros.

Objetivo: Evaluar retrospectivamente los hallazgos electromiográficos de un grupo de pacientes que consultaron por debilidad muscular y/o déficit de fuerza proximal en quienes se descartaron otras causas de miopatía.

Materiales y métodos: Se estudiaron 22 pacientes, con una edad media de 51 años (24-64), con un cuadro clínico compatible con miopatía, con hipovitaminosis D. Se descartaron otras causas de miopatía. Se analizaron los datos electromiográficos obtenidos durante el reposo y los hallazgos cuantitativos realizados en los músculos bíceps braquial y vasto interno en forma cruzada mediante el multianálisis de los Potenciales de unidad motora (PUM) durante el

esfuerzo voluntario leve. Se compararon los siguientes parámetros: amplitudes, duraciones, número de fases y el índice "thickness" de los PUM de los pacientes evaluados, con los datos publicados por la literatura; se relacionó cada uno de esos parámetros con los niveles séricos de vitamina D.

Resultados: En ninguno de los músculos evaluados se evidenció la presencia de actividad espontánea durante el reposo. Se halló una diferencia significativa ($p < 0.05$) en todos los parámetros evaluados: amplitudes, duraciones, número de fases e índice "thickness". Ninguno de estos parámetros alterados fue correlacionado con los niveles séricos de vitamina D.

Conclusión: La hipovitaminosis D se asocia con debilidad muscular proximal que se manifiesta en el examen físico neuromuscular y se confirma mediante el examen electrofisiológico utilizando el paradigma multi-MUAP de electromiografía cuantitativa. No se asocia con actividad espontánea en reposo. Es de vital importancia su reconocimiento dado que se trata de un desorden reversible con la terapia adecuada.

Palabras clave: vitamina D, debilidad muscular, electromiografía cuantitativa, fuerza muscular, receptor del calcitriol, enfermedad muscular

SUMMARY

Introduction: the prevalence of Vitamin D deficiency is high, affecting young people and also adults. In addition to the skeletal disorders caused by this deficit, the presence of other disorders was evidenced, due to the action of Vitamin D in other organs and systems. The reduction of serum levels of this hormone correlates with the presence of a myopathic

syndrome that affects the proximal muscles of the limbs.

Objective: To retrospectively evaluate the electromyographic findings of a group of patients who consulted due to muscular weakness and / or proximal force deficit in whom other causes of myopathy were ruled out.

Materials and methods: 22 patients were studied, with an average age of 51 years (24-64), with a clinical picture compatible with myopathy, with hypovitaminosis D. Other causes of myopathy were ruled out. We analyzed the electromyographic data obtained during rest and the quantitative findings made in the biceps brachialis and vastus medialis in a crossed way by means of the multianalysis of the Potentials of the motor unit (PUM) during the mild voluntary effort. The following parameters were compared: amplitudes, durations, number of phases and the thickness index of the PUM of the evaluated patients, with the data published by the literature; each of these parameters was related to serum vitamin D levels.

Results: In none of the evaluated muscles was evidenced the presence of spontaneous activity during rest. A significant difference ($p < 0.05$) was found in all parameters evaluated: amplitudes, durations, number of phases and thickness index. None of these altered parameters was correlated with serum vitamin D levels.

Conclusion: Hypovitaminosis D is associated with proximal muscle weakness that manifests itself in the neuromuscular physical examination and is confirmed by electrophysiological examination using the multi-MUAP quantitative electromyography paradigm. It is not associated with spontaneous activity at rest. Its recognition is of vital importance given that it is a reversible disorder with the appropriate therapy

Poliarteritis nodosa cutánea

Divina Royero*; Claudia Aristizabal**; Myriam Dahbar***; Ariel Sehtman***, María Juárez*****, Miguel Allevato****.

Pren. Méd. Argent.
Diciembre 2017
Vol. 103 - Nº 10
541-552

INTRODUCCIÓN

La poliarteritis nodosa cutánea (PANc) es una vasculitis que afecta a las arterias de mediano calibre. Existe una mayor incidencia entre los 40 y los 60 años, y en ocasiones se asocia con la infección de la hepatitis B, C, VIH, TBC, parvovirus B19 o vacunaciones.¹ La semiología varía en función del órgano o tejido afectado. En la piel pueden encontrarse nódulos con superficie purpúrica y tendencia a la ulceración, así como *livedo reticular* o lesiones necróticas de predominio en miembros inferiores. Puede acompañarse de mialgia, astenia, edema o fiebre². Muestran una histopatología con daño segmentario de la pared vascular, se afectan los vasos de mediano calibre de la dermis y las arteriolas situadas en el tejido celular subcutáneo. Se destaca la presencia de un síndrome

inflamatorio con velocidad de sedimentación globular elevada y eosinofilia ocasional, los ANCA se detectan en una baja proporción de pacientes (10-20%) y normalmente presentan un patrón perinuclear.²

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 40 años tabaquista, que consultó a nuestro servicio, por presentar dermatosis dolorosa de un mes de evolución en miembros, asociado a malestar general, fiebre, astenia y adinamia.

Examen dermatológico: nódulos eritematovioláceos, de consistencia blanda, con diámetro que varían entre 1 cm y 1,5 cm, dolorosos a la palpación y máculas hiperpigmentadas postinflamatorias en antebrazos y piernas (Foto 1)

Foto 1. Nódulos eritematovioláceos, dolorosos a la palpación localizados en antebrazos y piernas.



* Médico concurrente
** Médico becario
*** Médico de planta
**** Profesor titular dermatología, uba. Jefe de división dermatología.
***** Médico de planta división de patología

División Dermatología. Hospital de Clínicas "José de San Martín" (UBA). Av. Córdoba 2351 (CP 1120) Buenos Aires - Argentina

Exámenes complementarios: VSG: 74, ASTO: 400, ANCA: negativo, VIH: positivo. Biopsia de lesión nodular en pierna derecha (por losange): epidermis sin alteraciones. Dermis superficial con leve infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular y perianexial. Dermis profunda con engrosamiento septal, con infiltrado linfohistiocitario y polimorfonuclear que afecta parcialmente el lóbulo. Vaso arterial de mediano calibre trombosado con infiltrado de tipo polimormonuclear que compromete la pared. (Foto 2)

Evolución: por mal estado general el paciente fue derivado a guardia de clínica médica, donde se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de tórax que evidenció bulla preseptal en lóbulo superior izquierdo, vidrio esmerilado subpleural derecho e imagen cavitada asociada a ocupación bronquiolar y consolidación subpleural en lóbulo superior derecho por lo que se decide su internación. Se realizó recuento de **CD4:** 572 cel/UI, carga viral (CV) de ARN

de HIV: **6.612** copias y BAL (lavado broncoalveolar) que reveló baciloscopia positiva para TBC.

Se inició tratamiento con isoniazida 300 mg día, rifampicina 600 mg día, etambutol 1200 mg día y pirazinamida 1500 mg día, durante 2 meses para luego continuar con isoniazida y rifampicina por 5 meses más. También se le inició tratamiento antirretroviral con truvada (emtricitabina y fumarato de disoproxilo de tenofovir) un comprimido por día, quien hasta la fecha lo sigue tomando.

Clínicamente el paciente mejoró de su sintomatología general, y a los dos meses de control las lesiones en piel evolucionaron favorablemente presentándose solo máculas postinflamatorias. (Foto 3)

DISCUSIÓN

La PANc es una enfermedad inflamatoria poco frecuente, se asocia a vasculi-

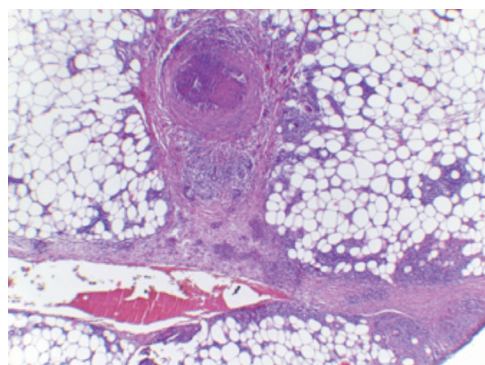
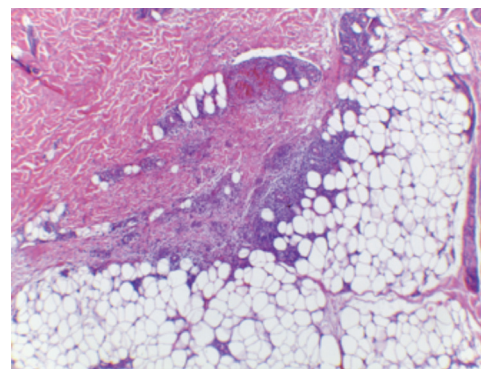
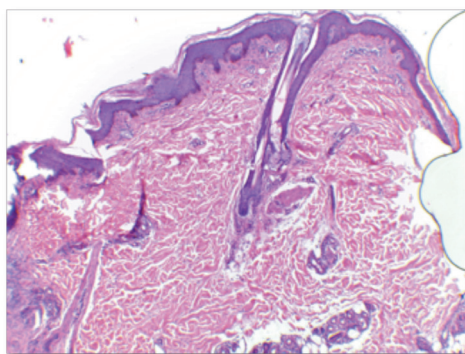
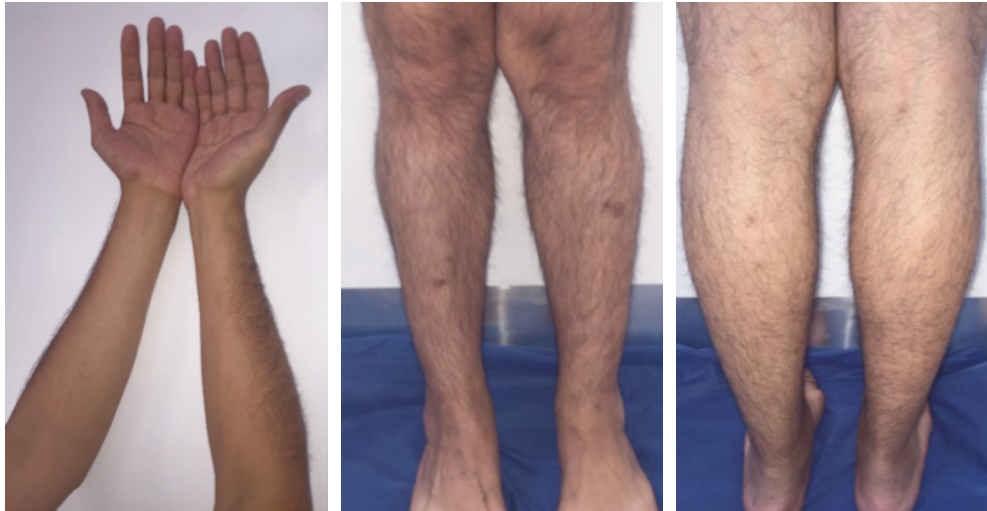


Foto 2. Histopatología: Epidermis sin alteraciones significativas. Dermis con leve infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular y perianexial. Dermis profunda con engrosamiento septal, con infiltrado linfohistiocitario y polimorfonuclear que afectan parcialmente el lóbulo. Vaso arterial de mediano calibre trombosado con infiltrado de tipo polimormonuclear que compromete la pared.



Foto 3. Evolución clínica, sin lesiones dermatológicas después del inicio del tratamiento anti-fímico para TBC y antiretroviral para HIV.



tis con afectación de arterias de mediano calibre de la dermis y tejido celular subcutáneo. Compromete a personas de cualquier edad, rara en los niños⁴⁻⁵, con discreto predominio en los hombres³, con mayor incidencia entre los 40 y los 60 años¹. Nuestro caso se trató de un varón de 40 años de edad, concordante con las estadísticas.

Su etiología es desconocida. En los adultos se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal, conectivopatías, neoplasias, trombosis de la vena cava superior e inferior, enfermedades infecciosas como hepatitis B y C, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tuberculosis e infección por parvovirus B19^{1,6}. En la población pediátrica, sea asociado a una reacción inflamatoria reactiva secundaria a una infección por *Streptococcus* β hemolítico del grupo A⁷. A nuestro paciente se le detectó serología positiva para HIV y lavado bronquialveolar con baciloscopia positiva para TBC.

En la piel se puede observar nódulos con superficie purpúrica y tendencia a la ulceración, así como *livedo reticular* o lesiones necróticas de predominio en miembros inferiores. Puede acompañarse de mialgia, astenia, edema o fiebre que hacen sospechar de un compromiso

sistémico.² Nuestro paciente presentó nódulos eritematovioláceos en miembros, dolorosos a la palpación, sin llegar a la ulceración.

Los hallazgos de laboratorio no son relevantes para el diagnóstico, pero sí para descartar el compromiso sistémico y posibles asociaciones. Es frecuente la elevación de la VSG (> 50 mm/hora), el aumento de la creatinina sanguínea y la presencia de leucocitosis con eosinofilia, anemia normocítica y trombocitosis. Los resultados positivos para ANCA y anticuerpos antifosfolípidos son raros de observar y se postula que su positividad estaría relacionada con una mayor progresión hacia la forma sistémica.³

La histología muestra afectación de vasos de mediano calibre de la dermis y las arteriolas situadas en el tejido celular subcutáneo. En los estadios iniciales predomina el infiltrado inflamatorio neutrofílico, que suele extenderse al tejido celular subcutáneo, confiriendo un aspecto microscópico de paniculitis septal. Luego estas células son reemplazadas por un número variable de linfocitos. La obliteración progresiva de las luces vasculares suele implicar la aparición de microaneurismas.²

Como diagnósticos diferenciales se plantearon, eritema indurado de Bazin;

típicamente provoca ulceración de las lesiones nodulares en cara posterior de miembros inferiores e histológicamente se caracteriza por infiltrado linfocitario lóbulo céntrico, con vasculitis y potencial inflamación granulomatosa necrotizante.¹¹

También se sospechó de tuberculosis cutánea y micobacteriosis atípica que fueron descartadas con estudios de cultivos y resultado histológico.

Nakamura et al sugirieron criterios diagnósticos para PANc que incluyen tanto manifestaciones cutáneas como hallazgos histopatológicos, junto con la exclusión de las manifestaciones sistémicas, tales como hipertensión, insuficiencia renal rápidamente progresiva e infarto renal, hemorragia cerebral, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o pericarditis, hemorragia intestinal, y arteriografía anormal.⁸

Con respecto al tratamiento se obtuvieron buenos resultados con colchicina en dosis de 0,5 mg/ 8 h y/ o dapsona⁹ en dosis de 50-200 mg/ 24 h. En las formas cutáneas graves, con extensas áreas necróticas o ulceradas, es necesario el uso de glucocorticoides sistémicos, como la meprednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/ día, con reducción progresiva de la dosis en un intervalo de 4-6 semanas. Si el paciente experimenta recidivas clínicas durante este descenso pueden prescribirse agentes inmunosupresores ahorradores de glucocorticoides como azatioprina (50-100 mg/ día) o metotrexato (10-25 mg/ semana)¹⁰. En el caso clínico en mención no se suministró ninguno de estas opciones terapéuticas, debido a la inmunodepresión causada por las patologías detectadas (TBC y HIV); se decidió manejo expectante bajo el agregado de medicación antifúngica y antirretroviral. El paciente evolucionó satisfactoriamente de las lesiones el piel y a los dos meses solo presentó maculas postinflamatorias.

CONCLUSIÓN

Presentamos a un paciente que consultó por nódulos eritematosos dolorosos en miembros, con biopsia de piel sugestiva de PAN y sin compromiso sistémico.

En estudios solicitados se obtuvo como hallazgos HIV positivo y TBC pulmonar lo que permitió instaurar tratamiento antirretroviral y antifúngico que llevó a la resolución de las lesiones cutáneas.

REFERENCIAS

1. Marcucci C, Chovino L, Sanchez G, Mereta G. Panarteritis nodosa cutánea. A propósito de un caso y revisión de la literatura. Arch. Argent. Dermatol 61:66-69,2011
2. Pulido A, Avilés J, Suárez R. Vasculitis cutáneas. Actas Dermosifiliogr 2012. 103:179-191.
3. Ricart, J, Esplugues I, Ebole M, Navarro M, et al. Máculas y pápulas recidivantes en los miembros inferiores de una paciente de 42 años. Panarteritis nudosa cutánea. Actas Dermosifiliogr. 2005. 96: 543-545.
4. Diaz J, Martinez Z, Diaz Ramon J, Winkelmann, R. Cutaneous Polyarteritis Nodosa. Semin Cutan Med Surg. 2007. 26: 77-86.
5. Chan P, Ishiko A, Wada N, Yamamoto N, et al. Inflammatory plaque with peripheral nodules: a new specific finding of cutaneous polyarteritis nodosa. J Am Acad Dermatol. 2009. 60: 320-325.
6. Durán L, Rollano F, Valda L. Periarteritis nodosa cutánea: Formas clínicas inusuales. Rev. Boliviana. 2001:1 45-8.
7. Russo R, Laterza A, Katsicas M, et al. Poliarteritis nodosa cutánea postestreptocócica: un simulador de la fiebre reumática. Arch Argent Pediatr. 2006.104:234-39.
8. Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda

- T, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res.* 2009; 301:117-21.
9. Shin JI, Lee JS, Chung KS. Dapsone therapy for Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child.* 2006;91:714.
 10. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359: 2790-803.
 11. Mark R. Wick. Paniculitis: a summary. *Seminars in Diagnostic Pathology* 34 (2017) 261-272.

RESUMEN

La poliarteritis nodosa es una vasculitis de los vasos de mediano calibre que puede afectar solamente la piel o tener compromiso sistémico. Los signos cutáneos más frecuentes son livedo reticularis, nódulos y úlceras dolorosas.

Se presenta un paciente masculino de 40 años de edad que consultó por nódulos eritematovioláceos dolorosos en miembros de un mes de evolución. Se realizó biopsia sugestiva de poliarte-

ritis nodosa, se detectó serología para VIH positiva, cavitaciones pulmonares en TAC de tórax y lavado broncoalveolar con baciloscopía positiva para tuberculosis (TBC). Se inicia tratamiento antifímico y antiretroviral con mejoría de la clínica respiratoria y resolución a los 2 meses de las lesiones en piel.

Palabras clave: poliarteritis nodosa cutánea, vasculitis, TBC, VIH.

SUMMARY:

Polyarteritis nodosa is a vasculitis of medium sized vessels that can affect only skin or have systemic involvement. The most frequent cutaneous signs are livedo reticularis, nodules and painful ulcers.

We present a 40 year-old male patient who consulted for painful erythematous-pelvic nodules in a month of evolution. A biopsy suggestive of polyarteritis nodosa was detected, positive HIV serology, pulmonary cavitations in chest CT and bronchoalveolar lavage with tuberculosis-positive smear microscopy (TB). Antimicrobial and antiretroviral treatment with respiratory clinic improvement and resolution at 2 months of skin lesions are started.

Key words: cutaneous polyarteritis nodosa, vasculitis, TBC, HIV.

Prevalencia y características clínicas de episodios paroxísticos no epilépticos y epilepsias en el Servicio de Pediatría del Hospital Británico en el período junio 2013 a junio 2015

Natalia Indulski*; Joaquin Olivieri*; Valeria Muro**; Viviana Enseñat***; Lucila Fernie ****.

Pren. Méd. Argent.
Diciembre 2017
Vol. 103 - Nº 10
546-552

1. INTRODUCCIÓN

Los Episodios Paroxísticos No Epilépticos (EPNE) son episodios que se producen de manera brusca, inesperada, sorprendente, sin que se registre actividad paroxística simultánea en el EEG. Constituyen los eventos clínicos más frecuentes a lo largo de la vida, puesto que los padecen el 10% de los niños hasta los 15 años de edad. Junto con esta frecuencia tan elevada, la importancia de los EPNE reside en la frecuente confusión con crisis epilépticas, que ocurren en el 1-2% de los niños, a consecuencia de descargas paroxísticas espontáneas de grupos hiper-sincrónicos de neuronas; y convulsiones febriles, en el 3-4% de los niños, con un mecanismo fisiopatológico similar al de las anteriores, pero con la fiebre como factor desencadenante (1). Estos errores diagnósticos pueden producirse hasta en el 39% de los casos (2), generalmente por: anamnesis deficiente, incompleta o mal interpretada; sobrevaloración o infravaloración de los antecedentes personales o familiares; desconocimiento de la existencia o características de los EPNE; identificación como epilépticos de algunos signos que pueden darse en otras circunstancias, como la pérdida de la conciencia, la mordedura de la lengua o la incontinencia de orina; e interpretación inadecuada del registro EEG.

El diagnóstico temprano de estos eventos y la clara diferenciación con crisis epilépticas son esenciales para su manejo, al objeto de evitar tratamientos anticonvulsivos prolongados, inefectivos e innecesarios, así como para enfocar el manejo de estas crisis, tanto desde el

asesoramiento a los padres, como a la búsqueda de una causa subyacente si la hubiera y una alternativa terapéutica. Esto es de extraordinaria importancia sobre todo en las crisis de origen cardíaco y en las crisis psicógenas. Neonatos y lactantes presentan episodios paroxísticos no epilépticos que difieren de las encontradas en niños mayores y adultos. Se pueden agrupar en Crisis anóxicas (Espasmo del sollozo, síncope), trastornos paroxísticos del sueño (Terrores nocturnos, movimientos anormales durante el sueño, alucinaciones, narcolepsia-cataplejía), trastornos motores paroxísticos (Tics, coreoatetosis paroxística, discinesias paroxísticas, tortícolis paroxístico del lactante, síndrome de sobresaltos o hiperplexia, estremecimiento, temblor mentoniano hereditario, síndrome de Sandifer, síndrome distonía-mioclónia) crisis de origen psicógeno (Ataques de rabia o síndrome de descontrol episódico, crisis psicógenas, trastorno facticio o síndrome de Münchhausen, síndrome de Münchhausen) y otros (Vértigo paroxístico benigno, masturbación, ensoñación, migraña, síndrome periódico) (3).

El 25% de los pacientes que le son remitidos como epilépticos no son tales; de éstos, el 44% tienen síncope, el 20% trastornos psíquicos, el 11% espasmos del sollozo, el 6% terrores nocturnos, el 6% migraña y el 13% otros procesos (3). Y hasta un 12% - 20% de los niños con epilepsia refractaria al tratamiento pueden presentar crisis no epilépticas, en ocasiones asociadas a crisis epilépticas y en otros casos (hasta 1/3 de los casos en la serie de Metrick y colaboradores, crisis psicógenas o fisiológicas puras) (4,6,7).

* Residentes de Pediatría del Hospital Británico de Buenos Aires, Perdiel 74, (Cod. 1280) CABA, Rca. Argentina

** Neuropediatría Neurofisiología. Posgrado Epilepsia BC Children's Hospital Vancouver BC. Servicio Neurología Hospital Británico. Coordinación Unidad Video-EEG FLENI Buenos Aires.

*** Médica pediatra del Servicio de Pediatría del Hospital Británico de Buenos Aires. Especialista en Neurología del desarrollo.

**** Jefa del Servicio de Pediatría del Hospital Británico de Buenos Aires. Especialista en Medicina Interna.

Un diagnóstico erróneo de epilepsia es extremadamente frecuente en las crisis paroxísticas no epilépticas, de forma que entre un 10 y un 20% de los niños enviados a consulta de neurología por crisis intratables pueden presentar este tipo de crisis. La historia es esencial para establecer el diagnóstico correcto, que debe incluir la naturaleza de síntomas premonitorios (3).

La interpretación de los hallazgos electroencefalográficos, que en ocasiones, y en manos no muy expertas, crea más confusión que claridad al no tener en cuenta las limitaciones del método (5).

Teniendo en cuenta lo antes citado es que consideramos que conocer la frecuencia y características clínicas permitirá mejorar nuestras estrategias diagnósticas, disminuyendo la cantidad de estudios complementarios solicitados al momento del episodio y disminuir la cantidad de días de internación, mejorando la calidad de atención de niños con estas condiciones.

2. OBJETIVOS

Cuantificar la frecuencia de consulta de trastornos paroxísticos no epilépticos de los pacientes que se internaron con motivo de ingreso convulsiones. Describir las características de presentación clínica, evolutiva y los estudios complementarios realizados para arribar al diagnóstico. Comparar características clínicas y demográficas entre TPNE y epilépticos. Comparar la prevalencia de casos de TPNE y epilepsia en el Hospital Británico de Buenos Aires.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño de estudio

Se recolectó información en forma retrospectiva de las Historias clínicas de pacientes que se internaron por convulsiones en estudio en el Servicio de Pe-

diatría del Hospital Británico de Buenos Aires, en el periodo de junio 2013 a junio de 2015.

3.2 Sujetos de estudio

Se tomó una muestra consecutiva de pacientes de un mes de vida hasta 16 años de edad que se internaron con motivo de ingreso convulsión en estudio en el Servicio de Pediatría del Hospital Británico de Buenos Aires (sala de internación y terapia intensiva pediátrica), en el periodo de junio 2013 a junio de 2015.

4. RESULTADOS

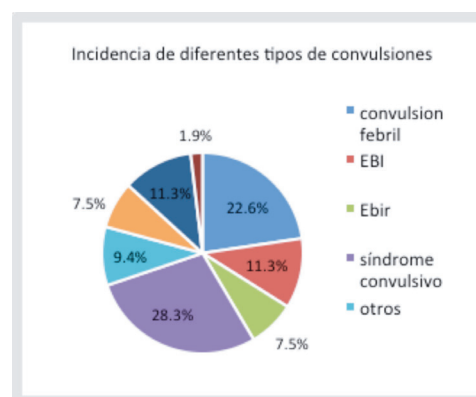
Se obtuvo una muestra total de 71 pacientes que cumplieron con el criterio de inclusión de motivo de ingreso convulsión en estudio.

De los 71 pacientes 18 (25.4%) tuvieron como diagnóstico final EPNE, mientras que el resto 53 (74.6%) tuvieron otros diagnósticos finales.

Se compararon las dos poblaciones, EPNE vs otros diagnósticos.

Dentro de éstos últimos la incidencia fue 37.7% síndromes convulsivos (en estudio), 26.3% síndromes epilépticos (epilepsia benigna de la infancia, epilepsia benigna de la infancia rolándica, convulsiones benignas del lactante), 22.6% convulsiones febriles, 11.3% status convulsivos, 1.9% epilepsia temporal (Gráfico 1).

Gráfico 1

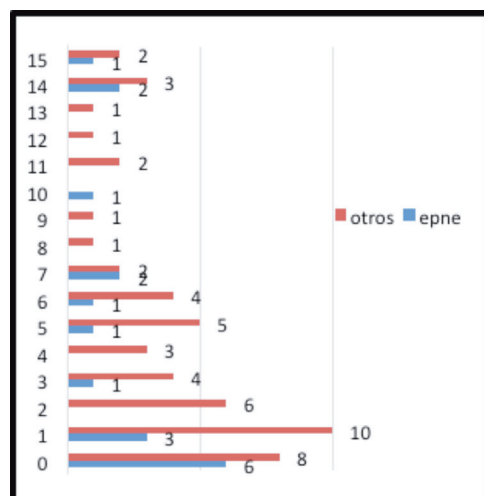


4.1 Incidencia por sexo y edad

En ambos grupos la distribución por sexo fue similar siendo masculinos el 55.6% para EPNE y 58.5% para los otros diagnósticos, mientras que la población femenina fue de 44.4% y 41.5% respectivamente.

En cuanto a la edad la mayoría de los pacientes con diagnóstico de EPNE fueron menores de 2 años, mientras que para los otros diagnósticos el promedio de edad fue de 3.5 años (Gráfico 2).

Gráfico 2

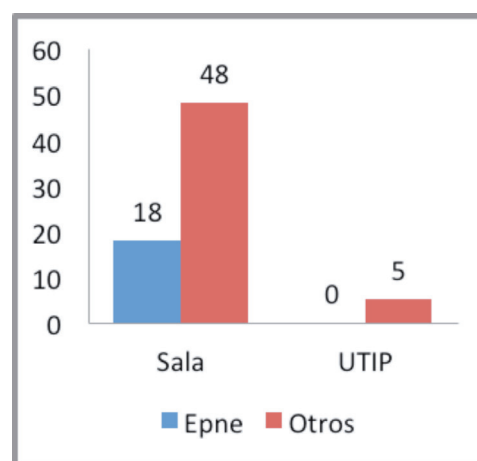


4.2 Internación

En cuanto a los días de internación la diferencia entre un grupo y otro no fue significativa, siendo el promedio de días de internación para los EPNE de 2.7 días y para los otros diagnósticos de 3.8 días.

En cuanto al lugar de internación el 93% del total de los pacientes se internó en sala de pediatría, sólo el 7% requirió ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), correspondiendo el total a los pacientes con status convulsivo. Ningún paciente con diagnóstico de EPNE requirió UCIP. Lo que habla de la benignidad de dichos eventos (Gráfico 3).

Gráfico 3



4.3 Manifestaciones clínicas

Se clasificó la búsqueda de los signos y síntomas más frecuentes encontrados en estos tipos de episodio. Ellos fueron Movimientos tónicos-clónicos generalizados (TCG), Hipotonía, Hipertonía, Clónicas, Ausencias y otros (trastornos en la sensibilidad, temblores inespecíficos, etc.). Los resultados mostraron que los TCG se presentan en el 37.7% de los trastornos convulsivos y en el 11.1% de los EPNE; la hipotonía un 38.9% de los EPNE y un 15.1% de los trastornos convulsivos; la clonía en el 38.9% de los trastornos convulsivos y el 11.3% de los EPNE, la hipertonía en el 22.6% de los trastornos convulsivos y en el 11.1% de los EPNE; y manifestaciones inespecíficas aparecen en el 35.8% de los trastornos convulsivos y en el 22.2% de los EPNE. Tener en cuenta que 10% de los EPNE y el 40% de los trastornos convulsivos se presentan con más de una manifestación clínica (Gráfico 4). Con estos resultados se demostró que es estadísticamente significativo ($p > 0.05$ - The Fisher exact test statistic), que la presencia de cuadros de hipotonía en los EPNE son más frecuentes, a diferencia de los trastornos convulsivos en donde son más frecuentes los movimientos tónicos clónicos generalizados (Gráfico 5).

Gráfico 4

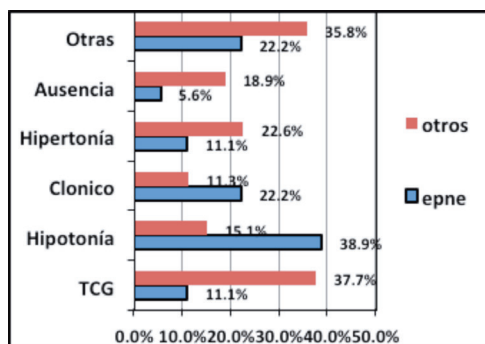
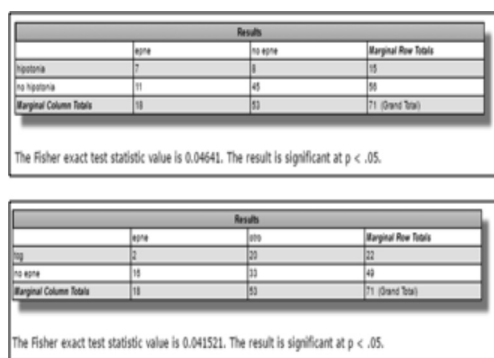


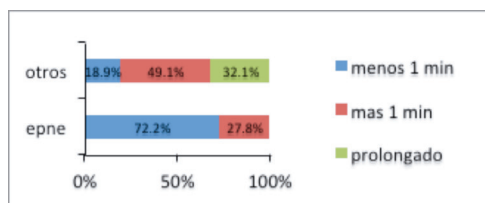
Gráfico 5



4.4 Duración de episodio

Se clasificó la duración de episodios en menores de 1 minuto, mayores de 1 minuto y prolongados (>20 min – status). Utilizando la prueba de chi cuadrado, existe una relación estadísticamente significativa (p: .000076, significativo) entre el tipo de episodio y la duración del mismo. Los EPNE tienden a ser episodios de menos de 1 minuto de duración, mientras que el resto tienden a ser más largos (grafico 6).

Gráfico 6



4.5 Incidencia de Periodo post ictal

De los 71 pacientes incluidos el 38% presento periodo post ictal, de los cuales el 89% (24 pacientes) fue en trastornos convulsivos y el 11% (3 pacientes) fue en EPNE. Datos que demuestran significativamente la baja frecuencia de periodos post ictales en los EPNE (P=0.04).

4.6 Estudios complementarios

4.6.1 Electroencefalograma:

De los 71 pacientes incluidos en el estudio, solo a 10 no se les realizo EEG. Se le realizo a la totalidad de los pacientes EPNE de los cuales el 100% fueron normales; en cambio los trastornos convulsivos el 56.5% fue patológico. Siendo estadísticamente significativo que los EEG en los EPNE son normales.

4.6.2 Tomografía computada (TAC):

Se realizó TAC en el 80% de los pacientes ingresados; fue normal en el 92.9% de los EPNE (lesión no asociada al evento) y en el 88.6% de los trastornos convulsivos; datos no significativos.

4.6.3 Laboratorio:

Se realizó laboratorio al 98% de los pacientes incluidos en el estudio; de los cuales fue normal en el 94.1% de los EPNE y en el 83% de los trastornos convulsivos, datos no significativos.

4.6.4 Resonancia Magnética (RMN):

Se realizaron RMN de cerebro al 57% de los pacientes incluidos en el estudio; de los cuales fue normal en el 85.7% de los EPNE y en el 79.3% de los trastornos convulsivos, datos no significativos.

4.7 Antecedentes familiares

La proporción de casos sin antecedentes familiares de trastornos convulsivos es mayor en los EPNE. El nivel estadístico no es significativo, probablemente por el N bajo para demostrar dicha relación.

4.8 Medicación al alta

Se diferenciaron los pacientes que requirieron medicación al alta de los que no, se observó que de todos los pacientes incluidos en el estudio, el 94.4% de los EPNE no requirió medicación, excepto 1 paciente (3.6%) que se medicó con melatonina como inductor del sueño; y de los trastornos convulsivos el 64.2% requirió medicación.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio descriptivo-retrospectivo se han podido demostrar datos estadísticamente significativos: la duración del EPNE son menores a 1 minuto y suele no haber episodio post-ictal. En los EPNE se observó una mayor incidencia de hipotonías en relación a los otros eventos. Lo contrario sucede con los movimientos TCG en donde vimos mayor incidencia en los otros diagnósticos. En todos los EPNE los EEG fueron normales. Ningún paciente cuyo diagnóstico final fue EPNE requirió internación en UTIP, lo que habla de la benignidad de los eventos. No hubo diferencias en el tiempo de internación (EPNE vs eventos convulsivos). No se observaron diferencias significativas entre estudios de imágenes con respecto a otras entidades, las cuales suelen ser normales.

Es importante tener el conocimiento de las características clínicas de los EPNE, obtener una buena anamnesis inicial al ingreso, volcarla a la historia clínica; para así evitar internaciones, estudios complementarios y diagnósticos erróneos. Dada la frecuencia de estos eventos se necesita de la asistencia de equipos multidisciplinarios (pediatras, neurólogos, médicos de imágenes, técnicos de EEG) para poder realizar de forma rápida y eficaz los estudios necesarios, y así disminuir tiempo de internación, limitando el uso de estudios innecesarios.

REFERENCIAS

1. Herranz JL. Trastornos paroxísticos no epilépticos. *Temas de Pediatría*, número 10. Delgado A, ed. Bilbao; 2002.
2. Uldall P, Alving J, Hansen LK, Kinænk M, Buchholdt J. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 219-21.
3. Trastornos paroxísticos no epilépticos. M^a Teresa Alonso Salas, Alfredo Palomino García Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. 2010.
4. Metrick ME, Ritter FJ, Gates JR, Jacobs MP, Skare SS, Loewenson RB. Nonepileptic events in childhood. *Epilepsia* 1991; 32: 322-8.
5. Nieto M. El EEG en el diagnóstico, control del tratamiento y en el pronóstico de las epilepsias. En Herranz JL, Armijo JA, eds. *Actualización de las epilepsias (III)*. Barcelona: Edide; 1993. p. 81- 112.
6. Bowman ES, Markand ON. Psychodynamics and psychiatric diagnoses of pseudoseizure subjects. *Am Psychiatry* 1996; 153: 57-63.
7. Benbadis SR, Allen-Hauser W. An estimate of the prevalence of psychogenic non epileptic seizures. *Seizure* 2000; 9: 280-1.
8. LAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. Robert S. Fisher, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou 3, Alicia Bogacz 4, J. Helen Cross, Christian E. Elger, Jerome Engel Jr, Lars Forsgren, Jacqueline A. French, Mike Glynn, Dale C. Hesdorffer, B.I. Lee, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshé, Emilio Perucca, Ingrid E. Scheffer, Torbjörn Tomson, Masako Watanaabe and Samuel Wiebe - APR 2014
9. Fifteen minutes consultation: when a seizure is not a seizure? Babiker MOE, Prasad M. *Arch Dis Child*

- Educ Pract Ed 2015;100:295–300. doi:10.1136/archdischild-2015.
10. Psychogenic nonepileptic seizures in children — Psychological presentation, treatment, and short-term outcomes, T. Sawchuk, J. Buchhalter / *Epilepsy & Behavior* 52 (2015).
 11. Non-epileptic Paroxysmal Events Mimicking Seizures, *Indian J Paediatr* (September 2014).
 12. Fenómenos paroxísticos no epilépticos motores en vigilia en la infancia, V.L. Ruggieri, et al, *Rev Neurol* 2013.
 13. Epileptic and non-epileptic paroxysmal motor phenomena in newborns, Carlotta Facini, Carlotta Spagnoli, and Francesco Pisani Child Neuropsychiatry Unit, Neuroscience Department, University of Parma, Parma, Italy.
 14. Paroxysmal non-epileptic events in children: A retrospective study over a period of 10 years. Department of Neurology, Sydney Children's Hospital, Randwick, New South Wales, Australia, J. Paediatr. Child Health (2000).
 15. The importance of acknowledging clinical uncertainty in the diagnosis of epilepsy and non-epileptic events, R Beach, R Reading, *Arch Dis Child* 2005.

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico temprano de los Episodios Paroxísticos No Epilépticos (EPNE) y la clara diferenciación con crisis epilépticas es esencial para su manejo y evitar tratamientos innecesarios. Conocer la frecuencia y características clínicas permite mejorar las estrategias diagnósticas, disminuyendo la cantidad de estudios complementarios solicitados y los días de internación, mejorando la calidad de atención.

Materiales y Métodos: estudio descriptivo y retrospectivo de revisión de

historias clínicas de pacientes de un mes a 16 años de edad internados por convulsión en el Hospital Británico durante el periodo de junio 2013 a junio 2015.

Resultados: Se obtuvo una muestra de 71 pacientes: 25.4% tuvieron como diagnóstico EPNE, 74.6% tuvieron otros diagnósticos. Se compararon ambos grupos. La edad de presentación de los EPNE fue en la mayoría de los casos antes de los 2 años de edad con hipotonía como presentación clínica más frecuente. En el resto de la población analizada, la edad de presentación fue a los 3.5 años y prevalecieron los movimientos tónicos clónicos generalizado. Los EEG realizados fueron normales en el 100% de los EPNE mientras que en los trastornos convulsivos resultó patológico en el 56.5%

Conclusiones: Se observaron diferencias significativas entre los pacientes con EPNE en comparación con el resto de la población analizada. Los EPNE presentan crisis de menos de 1 minuto de duración, suelen no tener episodio post-ictal, presentan una mayor incidencia de hipotonía y el EEG es normal. Los pacientes con EPNE no requirieron medidas de cuidados intensivos lo que habla de la benignidad de estos eventos.

SUMMARY

Introduction: *Paroxysmal non-epileptic disorders can cause diagnostic confusion, and it is important to differentiate them from epileptic disorders, so that a correct management and treatment can be established. In order to settle a correct diagnostic strategy it is essential to know the incidence and the clinical presentation of this pathology. With an accurate diagnosis, the number of complementary studies and the length of the hospital stay will diminish.*

Methodology: *A retrospective descriptive study of clinical histories from pediatric patients, aged 1 month to 16 years,*

admitted at the British Hospital of Buenos Aires with seizure diagnosis during the lapse of time between June 2013 and June 2015, was undertaken.

***Results:** A total of 71 patients were analyzed. 25.4% had non-epileptic paroxysmal events, 74.5% had other diagnosis. Both groups were compared. Patients with non-epileptic paroxysmal events presented symptoms before the 2 years of age, hypotonia was the most common clinical presentation and these patients had a normal electroencephalogram (EEG). The other group presented symptoms at 3.5 years of age, tonic-clonic movement*

was the most frequent symptom and 56, 5% had abnormal EEG.

***Conclusion:** Significant differences were found between patients with non-epileptic paroxysmal events and the rest of the patients analyzed. Patients with non-epileptic paroxysmal disorder present events of less than one minute of duration with no postictal state, hypotonia is the most frequent symptom seen and the EEG results normal. Patients with non-epileptic paroxysmal disorder did not require admission to intensive care unit; this reflects the benign condition of the pathology.*

Bioequivalence Study Report Dimethyl Fumarate 240 mg Modified Release Capsules Under Fed Conditions

Pren. Méd. Argent.
Diciembre 2017
Vol. 103 - N° 10
553-555

CLINICAL REPORT

Accutest Study Code: ARL/14/069
Synthon Study Code: CT.DFT.
mrc240.14.002

A Randomized, Two Treatment, Two Period, Two Sequence, Single Dose, Crossover, Bioequivalence Study comparing Dimethyl Fumarate 240 mg modified release capsules to Reference product of Dimethyl Fumarate 240 mg gastro-resistant hard capsules in Healthy, Adult, Male and Female Volunteers under Fed Conditions.

Sponsor: Synthon BV, Microweg 22
6545 CM Nijmegen. The Netherlands

Study Center: Accutest Research Laboratories (I) Pvt. Ltd., A-31, M.I.D.C, TTC Industrial Area, Khairane

STUDY DESIGN:

A randomized, two treatment, two period, two sequence, single dose, crossover design.

PRIMARY OBJECTIVE

To assess the bioequivalence between test product versus reference product

METHODOLOGY

A total of eighty (80) healthy, adult, male and female subjects were enrolled in the study. The subjects were confined within

the facility from at least 11 hours before dosing until 12.00 hours post-dose in each study period. After an overnight fast of at least 10 hours all subjects were given a high-fat and high-calorie breakfast, 30 minutes prior to drug administration. All subjects had to finish the breakfast within 30 minutes. 30 minutes after start of the breakfast, all subjects were administered the study drug [a single oral dose of test product or reference product according to the randomization schedule] in sitting position, with 200 ± 2 mL of water at ambient temperature, in each study period. A total of 21 blood samples (6 mL each) were collected from the subjects in pre-cooled NaF/Potassium Oxalate vacutainers during each study period at pre-dose (collected within 1 hr prior to dosing), 0.50, 1.00, 1.50, 2.00, 2.50, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50, 5.00, 5.50, 6.00, 6.50, 7.00, 7.50, 8.00, 9.00, 10.00, 11.00 and 12.00 hours post-dose. All activities related to handling of investigational products, dosing, blood sample collection, sample handling, processing and sample analysis were carried out under sodium vapour lamp. Analysis of plasma concentrations of monomethyl fumarate was done by a validated LC-MS/MS analytical method. Statistical comparison of C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ of the test and reference formulation was performed to assess the bioequivalence of monomethyl fumarate.

NUMBER OF SUBJECTS (PLANNED AND ANALYSED):

A total of one hundred and twenty eight (128) subjects were screened in order to

enroll eighty (80) subjects for the study. Subject no. 06 was withdrawn from the study due to adverse event after dosing in period I, subject no. 58 was dropped out from Period II as the subject did not report to study center and subject no. 75 was withdrawn from the study due to adverse event in wash out of period I.

A total of seventy seven (77) subjects completed the clinical phase of the study successfully and received test and reference products. The plasma samples of seventy nine (79) subjects (excluding subject no. 58 but including subject no. 06 and 75) were included in sample analysis. As per section 6.3 of protocol, 'Samples to be analysed' Plasma samples from dropouts due to an adverse event were analysed and evaluated for safety reasons, but not included in the statistical evaluation of bioequivalence. Hence subject nos. 06 and 75 were analysed for safety reasons. A total of seventy seven (77) subjects were considered for pharmacokinetic analysis.

DIAGNOSIS AND MAIN CRITERIA FOR INCLUSION:

It was decided to include, healthy, non-smoking adult, male and non pregnant female subjects aged between 18 to 45 years (inclusive) with a body mass index (BMI) in a range of 18.5 kg/m² to 30 kg/m², who provided his/her written informed consent and who were willing to follow the protocol requirements. The subjects were enrolled in the study when the following inclusion screening test were determined and accepted by the Principal Investigator: breath alcohol test, demographic examination, BMI, clinical history, physical examination (including vital signs assessment), 12-lead ECG, clinical laboratory tests [haemogram, biochemistry, infectious disease screening (HIV, Hepatitis B and Hepatitis C), urinalysis and urine screen for drug abuse], female

subjects were tested for pregnancy by Serum Beta (B)- hCG and when they met the inclusion criteria and none of the exclusion criteria. All the subjects who were enrolled in the study were healthy male and non pregnant female subjects within age range of 19 to 40 years and within the BMI range of 18.69 kg/m² to 29.67 kg/m².

CRITERIA FOR EVALUATION:

Bioequivalence:

Assessment of bioequivalence was done by comparing pharmacokinetic parameters of the Test Product (A): Dimethyl fumarate 240 mg modified release capsules (manufacturer: Rider Syntho Ltda, Chile) with the Reference Product (B): Reference product of Dimethyl Fumarate 240 mg gastro-resistant hard capsules (MAH: Biogen Idec Ltd., United Kingdom)

Bioequivalence was concluded if the 90% confidence intervals of the ratio of Least square mean (test/reference) of C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} were within the acceptance range of 80.00-125.00% for Monomethyl fumarate.

Safety:

Safety measurements included monitoring of adverse events, physical examination

Assessment, well being assessment, vital signs assessment, 12-lead ECG and clinical laboratory tests.

STATISTICAL METHODS

For the primary endpoints: ANOVA was performed on Ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞} for Monomethyl fumarate. Median difference of T_{max} between the Investigational products was analyzed by nonparametric Wilcoxon test.

The 90% confidence interval was constructed for the ratio of geometric least square mean of the test and reference product, obtained from the Ln-transformed pharmacokinetic parameters C_{max}, AUC₀₋₄ and AUC_{0-inf}. All pharmacokinetics and statistical analysis have been performed by the use of SAS® 9.2.

SUMMARY — CONCLUSION BIOEQUIVALENCE RESULTS:

All plasma concentrations of subject no. 35 in period II were below the quantification (BLQ). As there were no significant clinical observations, data 35 were considered for pharmacokinetic and statistical analysis. Hence, data were considered for pharmacokinetic and statistical analysis. However, analysis was also performed excluding subject no. 35 for information purpose.

The 90 % confidence intervals of Ln-transformed parameters for Monomethyl fumarate are summarized below:

SAFETY RESULTS

A total of eight (08) adverse events were reported during the clinical phase of the study, of which four (04) adverse event were probably related to the study drug, three (03) adverse events were unrelated and one (01) adverse event was possibly related to the drug. All the adverse events were mild to moderate in severity and were resolved.

No serious adverse events were observed during the study periods.

CONCLUSION

Bioequivalence between Test Product: Dimethyl fumarate 240 mg modified release capsules

(manufacturer: Rider Synthron Ltda, Chile) and reference Product: Tecfidera® 240 mg gastro-resistant hard capsules (MAH: Biogen Idec. Ltd., United Kingdom) was demonstrated in this study.

**Table of Geometric Means and 90% Confidence Interval for Monomethyl fumarate Test Product (A) Versus vs. Reference Product (B) (N=77)
All evaluable subjects included**

Parameters	*Geometric mean		%T/R Ratio	90 % Confidence Interval for Ln-transformed data	
	Test	Reference		Lower Limit	Upper Limit
AUC ₀₋₄	4029.49	3915.04	102.9234	97.9895	108.1057
AUC _{0-t}	3860.69	3604.93	107.0947	102.1830	112.2424
C _{max}	1898.86	1715.08	110.7153	101.4719	120.8007

* Geometric mean was taken as the antilog (exponential) of the Least square mean of the Ln-transformed data.

**Table of Geometric Means and 90% Confidence Interval for Monomethyl fumarate Test Product (A) Versus vs. Reference Product (B) (N=76)
Excluding Subject no: 35**

Parameters	*Geometric mean		%T/R Ratio	90 % Confidence Interval for Ln-transformed data	
	Test	Reference		Lower Limit	Upper Limit
AUC ₀₋₄	4033.89	3922.87	102.8300	97.8870	108.0225
AUC _{0-t}	3862.74	3607.95	107.0619	102.1399	112.2210
C _{max}	1902.19	1722.50	110.4321	101.1880	120.5206

* Geometric mean was taken as the antilog (exponential) of the Least square mean of the Ln-transformed data.

ACP₁ y la asociación entre obesidad y diabetes tipo 2. Un estudio confirmatorio

Fulvia Gloria-Bottini F¹, Elena Antonacci E², Anna Neri A¹, Andrea Magrini A¹, Egidio Bottini E¹

Pren. Méd. Argent.
Diciembre 2017
Vol. 103 - N° 10
556-560

Key words: ACP₁; T2D; Obesity; Genetic polymorphism

Abbreviation: CVD ; T2D; ACP₁; cLMWPTP ; ALBP;

INTRODUCTION

In a previous study carried out in a sample of subjects admitted to the Hospital for cardiovascular disease (CVD) we have observed that in obese patients with ACP₁*B/*B genotype the proportion of diabetics is significantly lower as compared to other ACP₁ genotypes. *B/*B genotype shows the highest concentration of ACP₁ F isoform and a highly significant negative correlation between the concentration of this isoform and the odds ratio for Type 2 of Diabetes (T2D) in obese subjects was observed [1].

We have now carried a new study in a sample of subjects with type 2 diabetes (T2D) without CVD and in a sample of non diabetic subjects without CVD confirming the observation reported in CVD patients.

ACP₁ genetic polymorphism

Acid phosphatase locus 1 (ACP₁) encodes for a cytosolic Low Molecular Weight Protein Tyrosine Phosphatase (cLMWPTP) and shows three codominant alleles *A,*B,*C: correspondingly there are six genotypes *A/*A,*A/*B,*B/*B,*C/*A,*C/*B and *C/*C. The enzyme is composed by two isoforms F and S that show different catalytic properties: the concentration of F isoform for each genotype is reported in table 1 [2].

Table 1. F isozyme concentrations in relation to ACP₁ genotype.

Total quantity of F (µg/ml RBC)	
*B/*B	16.4
*A/*B	12.0
*B/*C	11.3
*A/*A	7.9
*A/*C	7.5
*C/*C	5.7

The enzyme acts as phosphotyrosine phosphatase and as flavin mononucleotide phosphatase. Dephosphorylating a negative phosphorylation site in the ZAP 70 tyrosine kinase in T cells increases the activity of this kinase and enhances signaling from T cell antigen receptor [3]. cLMWPTP modulates negatively the insulin signal transduction [4] and dephosphorylates the Adipocyte Lipid Binding Protein (ALBP) [5,6]. Phosphorylation state of ALBP influences its fatty acid binding ability [6].

Experimental studies have shown that reduction of ACP₁ expression improves hyperglycemia and insulin sensitivity in obese mice [7]. Observations at clinical level have shown a relationship of ACP₁ with obesity and with diabetes [8,9].

The relationship between obesity and diabetes

The predisposition of T2D in obese subjects is well known; many obese subjects, however, do not become diabetic while non obese subjects can experience diabetes. Genetic factors could have a

Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome Tor Vergata, School of Medicine, Rome, Italy.

Corresponding Author: Egidio Bottini, MD, Professor. Department of Biomedicine and Prevention. University of Tor Vergata. Via Montpellier, 1. 00133 Rome (Italy). Email: bottini@med.uniroma2.it

significant role on the risk of diabetes in obese subjects: indeed we have recently observed a significant role of ACP₁ [1] and of p53 codon 72 polymorphism [10] in this relationship.

MATERIAL AND METHODS

We have studied 277 subjects with T2D without CVD (mean age 66.3 years, S.D. 9.8; proportion of males 47.0%) and 137 healthy subjects without T2D and without CVD (mean age 38.39, S.D. 10.31; proportion of males 41.0%). Informed consent was obtained from all subjects to participate to the study that was approved by the Council of Department. Collection of data was performed a few years ago before the institution of an Ethical Committee,

ACP₁ genotype was determined by DNA analysis as previously described [11]. Statistical tests were carried out by commercial software SPSS.

RESULTS

Table 2 shows the effect of ACP₁ genotype on the association between obesity and T2D. *B/*B genotype exerts a protective effect on susceptibility to T2D

in obese subjects. This has been previously observed in sample of subjects with CVD [1] and it is confirmed by the present study carried out in subjects without CVD.

Table 3 shows the correlation between susceptibility to T2D in obese subjects and concentration of F isoform of ACP₁. A highly significant negative correlation is observed between F isoform concentration and odds ratio for susceptibility to T2D in obese subjects confirming the results of the previous study on patients with CVD [1]. However some difference between subjects with CVD and those without CVD have been observed: in CVD the negative correlation between odds ratio and F isoform is practically absent in females and in patients aging less than 65 years. On the contrary in subjects without CVD no difference is observed in relation to sex and age.

Table 3. Correlation between susceptibility to T2D in obese subjects (O.R. calculated for each ACP₁ genotype) and F isoform concentration calculated for each ACP₁ genotype.

	Correlation Coefficient	Significance (two tails)
Subjects with CVD	-0.642	<0.001
Subjects without CVD	-0.672	<0.001

Table 2. ACP₁*B/*B genotype and the relationship between obesity (BMI>30) and Type 2 diabetes.

	Non diabetic		Diabetic		Chi square test of independence			Odds Ratio	95% C.I
	%proportion of obese	Total n°	%proportion of obese	Total n°	X ²	df	p		
Subjects with Cardiovascular Diseases (from Ref. 1)									
*B/*B genotype (high F isoform)	15%	92	36%	33	5.372	1	0.020	3.184	1.159-8.708
Other ACP ₁ genotypes (medium-low F isoform)	14%	133	58%	38	28.490	1	<10 ⁻⁶	8.250	3.429-20.108
Subjects without Cardiovascular Diseases (New Data)									
*B/*B genotype (high F isoform)	13%	61	39%	114	11.858	1	0.0005	4.321	1.770-10.884
Other ACP ₁ genotypes (medium-low F isoform)	4%	76	47%	163	41.701	1	<10 ⁻⁶	21.780	6.280-55.508

DISCUSSION

Confirmation of the previously reported effect of ACP₁ F isoform on the susceptibility to T2D in obese subjects makes it unlikely the possibility of a mere sampling chance artifact.

Enzyme expression in adipose tissue seems to have an important role in susceptibility to insulin resistance [12]. The two ACP₁ isoforms have different effects on the phosphorylation of insulin receptors [13]: however, as far as we know, similar studies on ALPB, have not been carried out. Further studies could contribute to explain the mechanism underlying the effect of F isoform on the development of diabetes in obese subjects.

The present data indicate that genetic factors have a significant role in the susceptibility to T2D in obese subjects. The recent experimental study in mice by Stanford et al. [14] demonstrates that ACP₁ has indeed an important role in the relationship between obesity and diabetes.

Sumario:

*En un estudio previo sobre sujetos con enfermedades cardiovasculares (ECV) hemos observado que en los pacientes obesos con genotipo *B/*B en el gen ACP₁, la proporción de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es significativamente menor en comparación con pacientes con otros genotipos en el gen ACP₁. En este trabajo hemos llevado a cabo un nuevo estudio en sujetos con DM2 sin ECV y en sujetos no diabéticos sin ECV.*

Hemos estudiado 277 sujetos con DM2 sin ECV y 137 sujetos sanos sin DM2 y sin ECV. Se obtuvo el consentimiento informado de estos sujetos para participar en el estudio que fue aprobado por el Departamento institucional respectivo.

El genotipo presente en el gen ACP₁ se determinó por análisis de ADN. Las pruebas estadísticas fueron realizadas con el programa SPSS.

*El genotipo *B/*B que está asociado con la mayor concentración de isoforma F ejerce un efecto protector sobre la susceptibilidad a la DM2 en sujetos obesos. Se observa una correlación negativa entre la concentración de la isoforma F y el índice de probabilidades para la susceptibilidad a la DM2 en sujetos obesos.*

La presente observación confirma la asociación previamente observada en sujetos con ECV haciendo improbable la posibilidad de un mero artefacto casual de muestreo. La expresión de las isoformas de ACP₁ en el tejido adiposo a través de una acción sobre la proteína de unión a los lípidos de los adipocitos y el metabolismo de los lípidos puede ejercer un papel importante en la susceptibilidad a la DM2 en sujetos obesos.

SUMMARY

*In a previous study on subjects with cardiovascular diseases (CVD) we have observed that in obese patients with ACP₁*B/*B genotype the proportion of those with type 2 diabetes (T2D) is significantly lower as compared to other ACP₁ genotypes. We have now carried a new study in subjects with T2D without CVD and in non diabetic subjects without CVD.*

We have studied 277 subjects with T2D without CVD and 137 healthy subjects without T2D and without CVD. Informed consent was obtained from these subjects to participate to the study that was approved by the Council of Department.

ACP₁ genotype was determined by DNA analysis. Statistical tests were carried out by SPSS programs.

*ACP₁*B/*B genotype which is associated with the highest concentration of F isoform exerts a protective effect on susceptibility to T2D in obese subjects. A negative correlation is observed between F isoform concentration and odds ratio for susceptibility to T2D in obese subjects.*

The present observation confirms the association previously observed in subjects with CVD making unlikely the possibility of a mere sampling chance artifact. The expression of ACP₁ isoforms in adipose tissue through an action on adipocytes lipid binding protein and lipid metabolism may exert an important role in the susceptibility to T2D in obese subjects.

Conflict of Interest: none

REFERENCES

- Gloria-Bottini F, Banci M, Sac-cucci P, Neri A, Pietrojusti A et al. ACP₁ genetic variability and the development of diabetes in obese subjects in Type 2 diabetes: Causes, Treatment and Preventive Strategies, Nova Publishers 2012, 3rd Quarter.
- Bottini N, Bottini E, Gloria-Bottini F, Mustelin T. Low-molecular-weight protein tyrosine phosphatase and human disease: in search of biochemical mechanisms. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2002;50:95-104.
- Bottini N, Stefanini L, Williams S, Alonso A, Jascur T, et al. Activation of ZAP-70 through specific dephosphorylation at the inhibitory Tyr-292 by the low molecular weight phosphotyrosine phosphatase (LMPTP). J Biol Chem 2002;277:24220-24224.
- Chiarugi P, Cirri P, Marra F, Raugei G, Camici G, et al. LMW-PTP is a negative regulator of insulin-mediated mitotic and metabolic signalling. Biochem Biophys Res Commun 1997; 238:676-682.
- Seki N, Hashimoto N, Taira M, Yagi S, Yoshida Y, et al. Regulation of Src homology 2-containing protein tyrosine phosphatase by advanced glycation and products: the role on atherosclerosis in diabetes. Metabolism 2007; 56:1591-1598.
- Buelt MK, Xu Z, Banaszak LJ, Bernlohr DA. Structural and functional characterization of the phosphorylated adipocyte lipid-binding protein (pp15). Biochemistry 1992; 31:3493-3499.
- Pandey SK, Yu XX, Watts LM, Michael MD, Sloop KW, et al. Reduction of low molecular weight protein-tyrosine phosphatase expression improves hyperglycemia and insulin sensitivity in obese mice. J Biol Chem 2007; 282:14291-14299.
- Bottini E, Lucarini G, Gerlini G, Finocchi G, Scire F, Gloria-Bottini F. Enzyme polymorphism and clinical variability of disease: study of acid phosphatase locus 1 (ACP₁) in obese subjects. Hum Biol 1990; 62:403-411.
- Gloria-Bottini F, Gerlini G, Lucarini N, Borgiani P, Amante A, et al. Phosphotyrosine phosphatases and diabetic pregnancy: association between low molecular weight acid phosphatase and degree of glycemic control. Experientia 1996; 52:340-343.
- Gloria-Bottini F, Banci M, Sac-cucci P, Magrini A, Bottini E. Is there a role of p53 codon 72 polymorphism in the susceptibility to type 2 diabetes in overweight subjects? A study in patients with cardiovascular diseases. Diab Res Clin Pract 2011; 91:64-67.
- Iannaccone U, Bergamaschi A, Magrini A, Marino G, Bottini N, et al. Serum glucose concentration and ACP₁ genotype in healthy adult subjects. Metabolism 2005; 54:891-894.
- Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. Nat Med 2009; 15:1082-1087.
- Stefani M, Caselli A, Bucciantini



M, Pazzagli L, Dolfi F, et al. De-phosphorylation of tyrosine phosphorylated synthetic peptides by rat liver phosphotyrosine protein phosphatase isoenzymes. FEBS Lett 1993; 326:131-134.

14. Stanford SM, Aleshin AE, Zhang V, Ardecky RJ, Hedrick MP, et al. Diabetes reversal by inhibition of the low-molecular-weight tyrosine phosphatase. Nat Chem Biol. 2017 Mar 27.

Manejo quirúrgico de los carcinomas diferenciados de tiroides

Experiencia en un país de bajos ingresos

R. E. A. Deguenonvo^{1*}, M. S. Diouf-Ba¹, M. C. Dial², A. Thiam¹, P. E. J. Regonne¹, A. Diop¹, G. Nosse¹, M. N. Sarr¹, S. Maiga¹, C. Ndiaye¹, E. S. Diom³, M. Ndiaye⁴, A. Tall⁵, B. K. Diallo⁵, I. C. Ndiaye³, V. Mendes², R. Diouf¹, E. M. Diop³

Pren. Méd. Argent.
Diciembre 2017
Vol. 103 - N° 10
561-566

1 ENT (Ear-Nose-Throat) Department, Faculty of Medicine, Cheikh Anta Diop University of Dakar, Hospital General de Grand-Yoff, Dakar, Senegal/West-Africa

2 Anatomical pathology Department, Faculty of Medicine, Cheikh Anta Diop University of Dakar, Hospital General de Grand-Yoff, Dakar, Senegal/West-Africa

3 ENT (Ear-Nose-Throat) Department, Faculty of Medicine, Cheikh Anta Diop University of Dakar, Centre Hospitalier National Universitaire de Fann, Senegal/West-Africa

4 ENT (Ear-Nose-Throat) Department, Research and Training Unit for Health Sciences, University of Thiès, Senegal/West-Africa, Hospital d'enfants de Diamniadio, Senegal/West-Africa

5 ENT (Ear-Nose-Throat) Department, Faculty of Medicine, Cheikh Anta Diop University of Dakar, Hospital d'enfants Albert Royer, Senegal/West-Africa

* Corresponding author: REA Deguenonvo, Assistant Professor at ENT Department, Faculty of Medicine, Cheikh Anta Diop University of Dakar, Hospital General de Grand-Yoff, Dakar, Senegal/West-Africa; E-mail: deguenonvorichard@yahoo.fr

Property of Sci Technol – Protected by copyright laws, All rights reserved.

INTRODUCCIÓN

Los cánceres diferenciados de tiroides generalmente tienen un buen pronóstico, con una tasa de supervivencia a 10 años superior al 90% [1]. Un mayor número de ecografías y otras técnicas de imagen junto con un aumento en el número de tiroidectomías por condiciones benignas y mejores exámenes histológicos de las muestras quirúrgicas, han llevado al diagnóstico de casos de carcinoma papilar de tiroides con bajo impacto clínico [2-5]. La resección quirúrgica sigue siendo la primera opción para el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. La tiroidectomía total / casi total, y la lobectomía tiroidea son las dos opciones más aceptadas [6].

En este estudio, nuestro objetivo fue compartir nuestra experiencia quirúrgica en el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides en un país de bajos ingresos como Senegal, donde la biopsia por aspiración guiada con aguja fina no se realiza habitualmente, y las pruebas moleculares y el tratamiento con yodo radiactivo están disponibles solo recientemente. La población de Senegal se estimó en 14. 548.000 habitantes, mientras que el producto interno bruto per cápita (US \$ a precios actuales) y el ingreso nacional bruto per cápita (US \$ a precios actuales) se evaluaron respectivamente en 1072 y 988.5 [7]. De los gastos de salud de un hogar, el 89% fue gasto fuera de la cartera, mientras que el 11% fue en forma de contribuciones de seguro de salud (8). Solo el 15,2% de la población senegalesa tenía seguro médico, la mayoría de los cuales eran trabajadores privados, funcionarios

públicos o beneficiarios de un seguro de salud comunitario [8].

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo en el departamento de otorrinolaringología del Hospital General de Grand-Yoff (HOGGY) de Dakar (Senegal, África Occidental) donde se registraron 21 casos de carcinomas diferenciados de tiroides desde febrero de 2001 a diciembre de 2010.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con carcinomas diferenciados de tiroides que se sometieron a lobectomía tiroidea primaria por nódulo tiroideo en otra institución e ingresaron en nuestro departamento
2. Paciente con citología por aspiración con aguja fina verdaderamente positiva
3. Pacientes con carcinomas de tiroides diferenciados que se sometieron a un tratamiento quirúrgico completo en nuestro departamento

Criterio de exclusión

1. Pacientes con carcinomas diferenciados de tiroides que no fueron manejados en nuestra institución
2. Pacientes con otros tipos de tumores tiroideos malignos (carcinomas tiroideos indiferenciados de tiroides, carcinoma de tiroides medular, linfoma)
3. Pacientes con sospecha de tumores tiroideos malignos (sin patología final)

4. Pacientes con masa benigna de tiroides

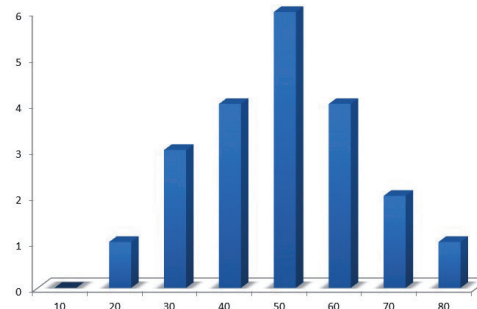
Se registraron los siguientes parámetros: edad, sexo, presentación clínica, hallazgos del examen físico, pruebas de función tiroidea, ecografía tiroidea, biopsia por aspiración con aguja fina, procedimientos quirúrgicos y complicaciones de la cirugía tiroidea, hospitalización y hallazgos histológicos, seguimiento. La laringoscopia indirecta se realizó sistemáticamente (detección de parálisis de las cuerdas vocales). La hormona estimulante de la tiroides y la ecografía no se realizaron sistemáticamente para reducir la cantidad de cobertura. La gammagrafía tiroidea se realizó de acuerdo con la disponibilidad de yodo radioactivo. Se realizó la patología sistemáticamente sin pruebas moleculares. En el seguimiento de la terapia de reemplazo hormonal junto con la prueba de la hormona estimulante de la tiroides, la calcemia era obligatoria. Sin embargo, a la mayoría de los pacientes se les perdió el seguimiento.

Los datos se estudiaron a partir de un informe médico y se analizaron a través de Excel software 2007.

RESULTADOS

Desde el 1° de febrero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2010, realizamos 334 tiroidectomías para 326 pacientes. De este grupo, se diagnosticaron 21 carcinomas diferenciados de tiroides. Los carcinomas tiroideos diferenciados representaron el 6,4% de todas las neoplasias tiroideas manejadas durante el mismo período ($n = 326$). La edad media fue de 44 años (rango 13-75 años) (Figura 1). La relación hombre-mujer fue 1:20. Seis (6) pacientes se sometieron a hemitiroidectomía primaria, pero solo 3 de ellos tuvieron resultados histológicos de carcinomas diferenciados de tiroides (detección incidental por tiroidectomía). En el seguimiento, los otros tres desarro-

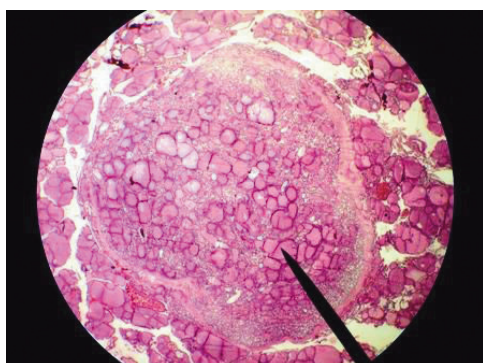
Figura 1: distribución por edad de los pacientes ($n = 21$).



llaron carcinoma de tiroides en el lóbulo residual. No se encontró un tratamiento radiante previo en la historia. La masa del cuello fue la queja principal en 16 de 21 pacientes (16/21 casos). Tres (3) pacientes se quejaron de signos de compresión como disfonía (2/21 casos) y disfagia (1/21 casos). Solo un paciente tuvo hinchazón dolorosa en el cuello al momento de la presentación clínica (1/21 casos). Un paciente se quejaba de una fístula sinusal piriforme. La detección incidental por biopsia con aguja fina se produjo en un caso de citología positiva (1/21 casos). La historia de la enfermedad de Graves y la diabetes tipo 1 estuvieron presentes, respectivamente, en un caso (1/21 casos). El examen físico encontró 6 casos de bocio, 15 casos de nódulo tiroideo, no se palparon ganglios linfáticos. La laringoscopia indirecta reveló parálisis de las cuerdas vocales después de hemitiroidectomía primaria en 2 casos (2/21 casos). Se evaluó la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 8 casos con niveles normales en 7 casos y un caso de niveles disminuidos (hipertiroidismo) (1/21 casos). La ecografía tiroidea preoperatoria se realizó en 7 casos (7/21 casos) y mostró nódulo tiroideo único y glándula tiroides multinodular, respectivamente, en 3 y 4 pacientes. No se identificó ningún nódulo cervical mediante ecografía (7/21 casos). La gammagrafía se realizó en un caso (1/21 casos) y reveló un nódulo frío. La biopsia por aspiración con aguja fina se realizó en un caso (1/21 casos) y

el diagnóstico citológico fue carcinoma papilar de tiroides. La anatomía patológica de las muestras quirúrgicas mostró 13 casos de carcinoma papilar de tiroides (13/21 casos) (Figura 2), 8 casos de carcinoma tiroideo folicular (8/21 casos) con asociación a tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves, respectivamente,

Figura 2: Microcarcinoma encapsulado que mide 20 mm con invasión vascular (Cortesía del Profesor Victorino Mendes).



en un caso (1 / 21 casos). El manejo quirúrgico se realizó sin biopsia por aspiración con aguja fina en 20 casos y requirió una segunda cirugía de tiroides (14/21 casos) o vigilancia (6/21 casos) (Tabla 1). Después de una segunda cirugía de la tiroides (tiroidectomía completa y / o disección profiláctica del cuello central), la patología también encontró invasión faríngea e invasión de ganglios linfáticos (5N + / 11) en respectivamente 1 caso (1/21 caso). En el caso de una citología por aspiración con aguja fina positiva, el paciente se sometió a tiroidectomía total con disección profiláctica del cuello central (abordaje agresivo). También se realizaron otros procedimientos quirúrgicos como la traqueotomía y la lateralización de la sutura, respectivamente, en 3 y 1 casos. Las indicaciones de la traqueostomía fueron la intubación para el bocio compresivo, el hematoma postoperatorio y la parálisis recurrente bilateral del nervio laríngeo. La lateralización de la sutura se realizó para el tratamiento de la parálisis recurrente bilateral del nervio laríngeo.

Las complicaciones de la cirugía tiroidea fueron la parálisis recurrente bilateral del nervio laríngeo y el hematoma, respectivamente, en un caso (1 caso). La estadía media hospitalaria fue de 5 días, y varió de 3 a 15 días. En el seguimiento, a la mayoría de nuestros pacientes se les perdió el follow-up.

Tabla 1: manejo quirúrgico de los pacientes.

Diagnóstico	Procedimiento quirúrgico	Total
Bocio	Tiroidectomía total	6
Nódulo tiroideo	Hemitiroidectomía con istmosectomía	8
Fístula del seno Piriforme	Hemitiroidectomía con istmosectomía y Fistulectomía	1
Carcinoma diferenciado de tiroides	Complementación con tiroidectomía y disección profiláctica central del cuello	13
	Complementación con tiroidectomía sola	1
	Disección lateral del cuello sola	1

DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides es poco común, y representa aproximadamente el 1% de todas las nuevas enfermedades malignas [9]. La gran mayoría de estas neoplasias malignas están representadas por carcinomas diferenciados de tiroides, como los tipos papilar y folicular [10]. El cáncer de tiroides diferenciado representa la gran mayoría (90%) de todos los cánceres de tiroides [11]. En nuestro estudio, se registraron 21 casos de carcinomas de tiroides diferenciados durante un período de 10 años y representaron el 6,4% de los tumores tiroideos. En general, el cáncer de tiroides es más prevalente en personas de mediana edad o mayores y en mujeres [11]. La edad media fue de 44 años; la relación M / F fue 1/20, con un niño de 13 años en nuestro estudio (1/21 casos). Los factores de riesgo clínicos para el carcinoma de tiroides como la edad, el sexo, se encontraron en nuestra serie. El padecimiento inicial fue

una masa cervical palpable, la forma de presentación más común descripta [12]. En nuestro trabajo, todos los pacientes presentaron una masa tiroidea palpable (6 bocios, 15 nódulos) y el diagnóstico de carcinoma tiroideo diferenciado fue una detección incidental por la cirugía tiroidea (20/21 casos). Solo un paciente tuvo detección incidental mediante biopsia por aspiración con aguja fina y se remitió para el tratamiento quirúrgico. Se realizó ecografía en 7 casos, pero no se encontraron características sospechosas de malignidad, mientras que la gammagrafía reveló en una ocasión un nódulo frío. Las características clínicas (es decir, sexo masculino, lesión dura y firme del cuello, tratamiento previo del cuello radiante), presentación del ultrasonido del nódulo (es decir, nódulo sólido con márgenes irregulares y microcalcificaciones) y gammagrafía (es decir, nódulo frío) se consideran tradicionalmente factores de riesgo de malignidad tiroidea [13-15]. Se ha demostrado que los trastornos de la diabetes y la tiroides se influyen mutuamente y las asociaciones entre ambas afecciones han sido informadas durante mucho tiempo [16]. En nuestro estudio, se observó una asociación de diabetes y carcinoma de tiroides. Al igual que la diabetes, la tiroiditis de Hashimoto es un trastorno autoinmune caracterizado por la inflamación de la glándula tiroides. Los vínculos entre la inflamación del epitelio tiroideo y el cáncer de tiroides ya se han sugerido [17,18]. En nuestro estudio, los hallazgos patológicos mostraron un caso de asociación del carcinoma papilar de tiroides y la tiroiditis de Hashimoto. La asociación de la enfermedad de Graves y el carcinoma de tiroides también se informa en la literatura [19,20]. Nuestro trabajo también mostró un caso de una asociación de ambos trastornos tiroideos. La curación del seno piriforme se logra únicamente mediante la resección completa del tracto sinusal, incluida la porción de la tiroides donde termina el tracto sinusal [21,22]. En nuestro estudio, la

fistulectomía con lobectomía para fistula sinusal piriforme nos llevó a diagnosticar el carcinoma diferenciado de tiroides asociado (detección incidental mediante curación de la fistula sinusal piriforme). La laringoscopia indirecta preoperatoria evaluó la movilidad de las cuerdas vocales. En nuestro estudio, se diagnosticó un caso de parálisis unilateral de las cuerdas vocales en un paciente con antecedentes de cirugía tiroidea que reveló un carcinoma diferenciado de tiroides. Durante la tiroidectomía completa, se observó afectación del nervio laríngeo recurrente y nos llevó a la resección de la extensión. La parálisis vocal bilateral fue manejada por traqueotomía transitoria y lateralización de la sutura posteriormente. Las complicaciones de la cirugía tiroidea son bien conocidas entre ellos la parálisis recurrente del nervio laríngeo y hematoma. En nuestro estudio, el hematoma ocurrió en un caso y requirió traqueotomía urgente

CONCLUSIÓN

El carcinoma diferenciado de tiroides es una enfermedad maligna rara. El carcinoma papilar de tiroides es más frecuente que el tipo folicular. Las pautas de conducta en la tiroides diferenciada están bien establecidas, pero no son aplicables a países de bajos ingresos por varias razones. Las pautas nacionales, basadas en investigaciones adicionales, deberán entonces implementarse para mejorar nuestra práctica.

REFERENCIAS

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR (1998) A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer* 83: 2638-2648.
2. Olaleye O, Ekrikpo U, Moorthy R,

- Lyne O, Wiseberg J, et al. (2011) Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England: 1987-2006. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268: 899-906.
3. Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG (2010) The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *Laryngoscope* 120: 2446-2451.
 4. Hall SF, Walker H, Siemens R, Schneeberg A (2009) Increasing detection and increasing incidence in thyroid cancer. *World J Surg* 33: 2567-2571.
 5. Udelsman R, Zhang Y (2014) The epidemic of thyroid cancer in the United States: the role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid* 24: 472-479.
 6. Venkat R, Guerrero MA (2013) Recent advances in the surgical treatment of differentiated thyroid cancer: a comprehensive review. *ScientificWorldJournal* 2013: 425136.
 7. United Nations Economic & Social Affairs (2013) *Statistical Yearbook* 58th issue.
 8. Lepine A, Le Nestour A (2013) The determinants of Health Care Utilization in Rural Senegal. *J Afr Economies* 22: 163-186.
 9. Lépine A and Nestour AL (2006) Health care utilization in rural health care utilization in rural Senegal: the facts before the Senegal: the facts before the extension of health insurance to extension of health insurance to farmers. *International labor Office, Geneva*.
 10. Sherman SI (2003) Thyroid carcinoma. *Lancet* 361: 501-511.
 11. Kinder BK (2003) Well differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 15: 71-77.
 12. Wilson PC, Millar BM, Brierley JD (2004) The management of advanced thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 16: 561-568.
 13. Vaisman F, Corbo R, Vaisman M (2011) Thyroid carcinoma in children and adolescents-systematic review of the literature. *J Thyroid Res* 2011: 845362.
 14. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, et al. (2012) Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med* 367: 705-715.
 15. Trimboli P, Guglielmi R, Monti S, Misischi I, Graziano F, et al. (2012) Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 4524-4530.
 16. Giovanella L, Ceriani L, Treglia G (2014) Role of isotope scan, including positron emission tomography/computed tomography, in nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 28: 507-518.
 17. Feely J, Isles TE (1979) Screening for thyroid dysfunction in diabetics. *Br Med J* 1:1678.
 18. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, Uchida T, Thomas RP, et al. (2007) Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg* 204: 764-773.
 19. Nose F, Ichikawa T, Fujiwara M, Okayasu I (2002) Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression in lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors: significant correlation with inducible nitric oxide synthase. *Am J Clin Pathol*, 117: 546-551.
 20. Olen E, Klinck GH (1966) Hyperthyroidism and thyroid cancer. *Arch Pathol* 81: 531-535.
 21. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, et al. (1974) Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy

- follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 976-98
22. Takai SI, Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K, Kosaki G (1979) Internal fistula as a route of infection in acute suppurative thyroiditis. *Lancet* 1: 751-752.
 23. Nonomura N, Ikarashi F, Fujisaki T, Nakano Y (1993) Surgical approach to pyriform sinus fistula. *Am J Otolaryngol* 14: 111-115.
 24. Al-Brahim N, Asa SL (2006) Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 130: 1057-1062.
 25. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS (2011) Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid* 21: 125-134.
 26. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, et al. (2016) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26: 1-133.

21 differentiated thyroid carcinomas were diagnosed. Differentiated thyroid carcinomas represented 6.4% of all thyroid neoplasms managed during the same period (n=326). Median age was 44 years (range 13 - 75 years). Male to female ratio was 1:20. Six (6) patients underwent primary hemithyroidectomy in other institutions while the fifteen left were entirely managed in our clinic. Of them, one patient was referred with positive fine needle aspiration cytology for papillary thyroid carcinoma (incidental detection by fine needle aspiration biopsy) and another had history of sinus pyriform fistula. Pathology of surgical specimens showed 13 cases of papillary thyroid carcinomas and 8 cases of follicular thyroid carcinomas with association to Hashimoto thyroiditis and Grave's disease in respectively in 1 case. Twenty cases were incidentally discovered by thyroid surgery and undergone completion thyroidectomy with prophylactic central neck dissection, completion thyroidectomy alone, modified lateral neck dissection alone and surveillance respectively in 13, 1, 1 and 6 cases. Complications of thyroid surgery were bilateral recurrent laryngeal nerve paralysis and hematoma respectively in 1 case. Median hospital stay was 5 days ranged from 3 to 15 days. During the follow-up period, most of our patients were lost of follow-up.

SUMMARY

Objective: To share our surgical experience in the management of differentiated thyroid carcinomas in a low-income country.

Materials and Methods: We performed a retrospective study in our department where 21 cases of differentiated thyroid carcinomas were recorded from February 2001 to December 2010.

Results: We performed 334 thyroidectomies for 326 patients. Of this group,

Conclusion: Management guidelines of differentiated thyroid carcinomas are well established but not applicable to low-income country for several reasons. National guidelines, based on further researches, must then be implemented to improve our practice.

Keywords: Differentiated thyroid carcinoma; Thyroid; Thyroidectomy; Lobectomy; Papillary thyroid carcinoma; Follicular thyroid carcinoma; Central neck dissection