

**Junio 2014 Volumen 34 Número 2**

El desafío de una nueva etapa de la Revista  
Alfie J.

Afección cardíaca en pacientes con amiloidosis  
Aguirre M. A. et al.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber)  
Serra M. M.

Un caso de amiloidosis localizada  
Posadas Martínez M. L., et al.

Poliposis nasal en un paciente pediátrico con síndrome de Cornelia  
de Lange  
Aragón S., et al.

Dextrocardia  
Residencia de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires

Screening de cáncer de pulmón: aportes de una reunión a la  
discusión interdisciplinaria  
Ulla M., et al.

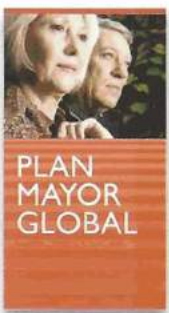
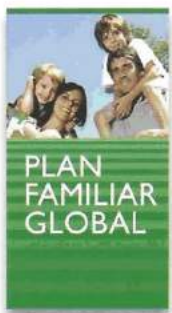
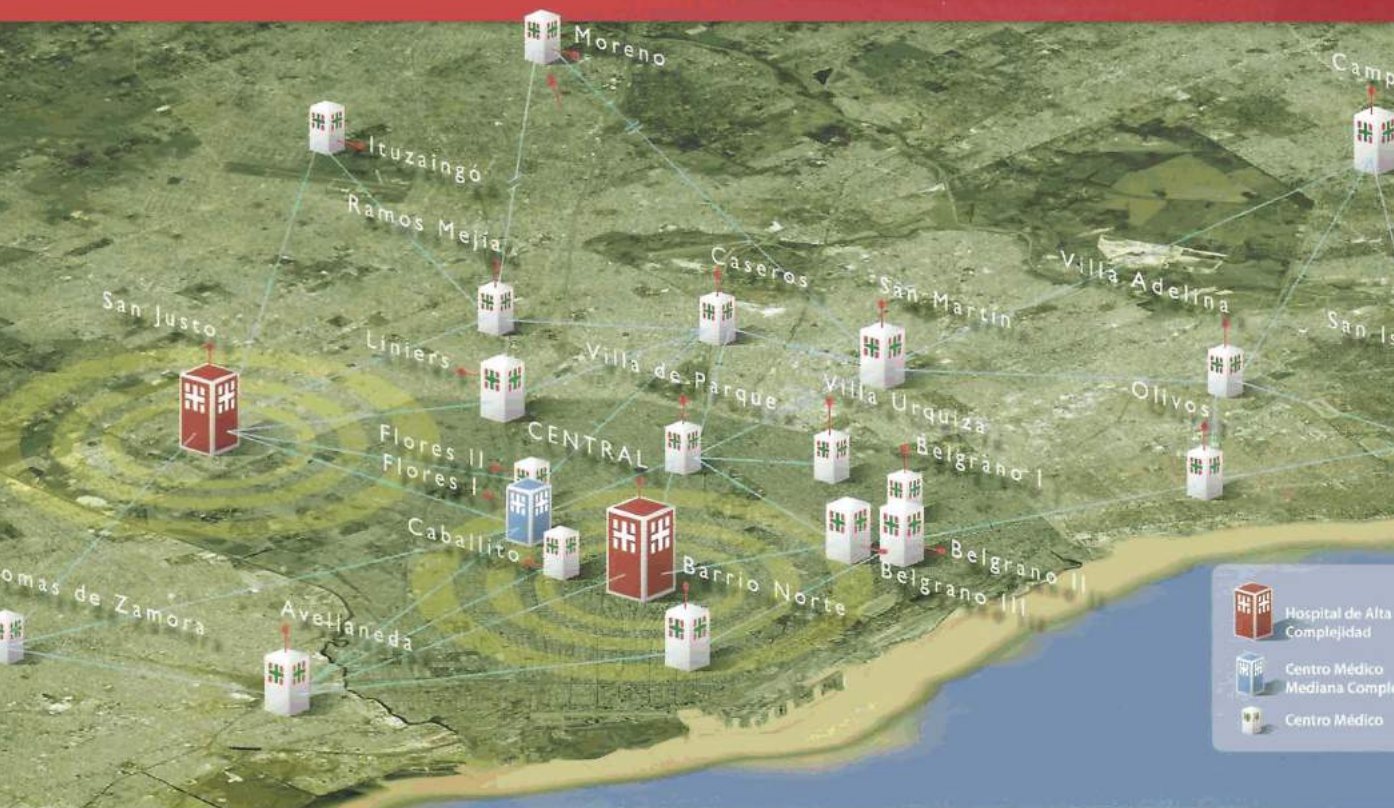
Arte y naturaleza humana XVI  
Musso C. G., et al.

Sobre medicalización. Orígenes, causas y consecuencias - Parte I  
La Valle R.



SI TIENE ENTRE 0 Y 85 AÑOS,  
TENEMOS UN PLAN PARA USTED.  
SI VIVE EN CAPITAL O GBA,  
TIENE UN HOSPITAL ITALIANO CERCA.

RED DE 23 CENTROS MÉDICOS



PLAN DE SALUD

 **HOSPITAL ITALIANO**  
de Buenos Aires

0-800-777-7007

[www.hospitalitaliano.org.ar](http://www.hospitalitaliano.org.ar)



# REVISTA DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

## Director

Dr. José Alfie

## Comité Editorial

Dr. Joaquín Álvarez Gregori (Universidad de Salamanca, España),  
Dr. Alberto Alves de Lima (Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina),  
Dr. Miguel de Asúa (CONICET, Argentina), Dr. Alberto Bonetto (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Félix Cantarovich (Hospital Necker, Francia),  
Dr. Aristides Andrés Capizzano (University of Iowa, EE. UU.), Lic. Silvia Carrió (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Eduardo Durante (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dra. Paula Enz (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dra. María Cristina Fernández (Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Argentina), Dr. Marcelo Figari (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Carlos Fustiñana (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Marcelo García Dieguez (Asociación Médica de Bahía Blanca "Dr. Felipe Glasman", Argentina), Lic. Virginia Garrote (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Sung Ho Hyon (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina),  
Dr. Prof. Robert Knobler (Vienna General Hospital, Austria), Dr. Pablo Knoblovits (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Roberto Lambertini (Sanatorio Sagrado Corazón, Argentina), Dr. Juan Florencio Macías Nuñez (Universidad de Salamanca, España), Prof. Dr. Jorge Manrique (Consejo Académico de Ética en Medicina, Argentina), Dr. Roberto Manson (Duke University, EE. UU.), Dr. Santiago Méndez Alonso (Hospital Universitario Puerta de Hierro, España), Dr. Gabriel Musante (Hospital Universitario Austral, Argentina), Dr. Carlos Musso (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dra. Rosa Pace (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Lisandro Paganini (Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina), Dr. Juan Pose (Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Uruguay), Dra. Carla Venturi (Hospital Clinic, España), Dra. María del Carmen Vidal y Benito (CEMIC, Argentina), Dr. José de Vinatea (Clínica San Pablo, Perú).

## Consejo honorario:

Dres. Pablo F. Argibay, Enrique M. Beveraggi, Luis J. Catoggio, José M. Ceriani, Cernadas, Juan A. De Paula, Roberto Kaplan, Marcelo Mayorga, Títania Pasqualini, Mario Perman, Enrique R. Soriano, Jorge Sívori

## Coordinación Editorial

Mariana Rapoport

## Corrección de textos

Prof. María Isabel Siracusa

## Editor responsable

Publicación trimestral del Departamento de Docencia e Investigación y del Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Tte. Juan D. Perón 4190 | 1° piso | Escalera J | C1199ABB | C.A.B.A. | Argentina  
URL: <http://www.hospitalitaliano.org.ar/revista/> | E-mail: [revista@hospitalitaliano.org.ar](mailto:revista@hospitalitaliano.org.ar)  
Facebook:/RevistadelHIBA - Tel. 54-11-4959-0200 int. 9293 | Fax. 54-11-4959-0383

## Imagen de tapa

Uno de los tres alfarrelieves que componen la obra artística de Rómulo del Globo, ubicados en la fachada de la ex-entrada principal del Hospital Italiano de Buenos Aires, sobre Gascón 450 (fotografía de S. H. Hyon)

## Sociedad Italiana de beneficencia en Buenos Aires

Consejo Directivo Ejercicio 2013/2014

Presidente: Ing. Franco Livini  
Vicepresidente Primero: Ing. Juan Mosca  
Vicepresidente Segundo: Sr. Roberto Baccanelli

Consejeros: Ing. Roberto Bonatti, Arq. Aldo Brunetta, Ing. Roberto Chioccarelli, Lic. Paolo Dal Pino, Dr. Guillermo Jaim Etcheverry, Sr. Renato Montefiore, Cdr. Dario Mosca, Sr. Natale Rigano, Sr. Elio Squillari, Sr. Eduardo Tarditi

## Hospital Italiano de Buenos Aires

Director Médico: Dr. Atilio Miguez  
Director de Gestión: Ing. Horacio Guevara  
Vice-Director Médico de Gestión Operativa: Dr. Juan Carlos Tejerizo  
Vice-Director Médico de Planeamiento Estratégico:  
Dr. Fernán González Bernaldo de Quirós  
Vice-Director Médico de Plan de Salud:  
Dr. Marcelo Marchetti  
Vice-Director Médico Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca: Dr. Esteban Langlois  
Directores Honorarios: Dres. Francisco Loyúdicet, Enrique M. Beveraggi, Jorge Sívori, Héctor Marchitelli

## Departamento de Docencia e Investigación

Jefe: Dr. Marcelo F. Figari  
Subjefe: Dr. Diego Faingold  
Coordinador Área Docente:  
Lic. Fabiana I. Reboiras  
Coordinador Área de Investigación:  
Dr. Luis J. Catoggio

## Instituto Universitario Escuela de Medicina

Rector: Dr. Osvaldo A. Blanco  
Rector Honorario: Dr. Enrique M. Beveraggi  
Secretaría Académica: Dra. Elsa Mercedes Nucifora

Instrucciones para autores, ver: <http://www.hospitalitaliano.org.ar/revista/>

Indexada en LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

Tirada: 2000 ejemplares  
ISSN 1669-2578  
ISSN-L 2314-3312

Edición realizada por Estudio Sigma S.R.L.  
J. E. Uriburu 1252 - 8º F - Buenos Aires  
Tel.: 4824-9431 / 4821-2702  
E-mail: [estigma@gmail.com](mailto:estigma@gmail.com)  
[www.estudiosigma.com.ar](http://www.estudiosigma.com.ar)



JUNIO 2014  
VOL. 34 N° 2

## SUMARIO | SUMMARY

---

- EDITORIAL | EDITORIAL
- 35 **El desafío de una nueva etapa de la Revista**  
**The challenge of a new era of the journal**  
Alfie J.
- ARTÍCULO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE
- 36 **Afección cardíaca en pacientes con amiloidosis**  
**Cardiac involvement in patients with amyloidosis**  
Aguirre M. A. et al.
- ARTÍCULO DE REVISIÓN | REVIEW ARTICLE
- 41 **Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber)**  
**Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia, Rendu-Osler-Weber**  
Serra M. M.
- CASO CLÍNICO | CLINICAL CASE
- 51 **Un caso de amiloidosis localizada**  
**A case report of localized amyloidosis**  
Posadas Martínez M. L., et al.
- 53 **Poliposis nasal en un paciente pediátrico con síndrome de Cornelia de Lange**  
**Nasal polyposis in a pediatric patient with lange cornelia syndrome**  
Aragón S., et al.
- MEDICINA INTERNA EN IMÁGENES | INTERNAL MEDICINE IMAGES
- 57 **Dextrocardia**  
**Dextrocardia**  
Residencia de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires
- ACTUALIZACIÓN Y AVANCES EN INVESTIGACIÓN | UPDATE AND ADVANCES IN RESEARCH
- 59 **Screening de cáncer de pulmón: aportes de una reunión a la discusión interdisciplinaria**  
**Lung Cancer Screening: contributions from one meeting to the interdisciplinary discussion**  
Ulla M., et al.
- HUMANIDADES | HUMANITIES
- 65 **Arte y naturaleza humana XVI**  
**Art and human nature XVI**  
Musso C. G., et al.
- 67 **Sobre medicalización. Orígenes, causas y consecuencias - Parte I**  
**About medicalization. Origin, causes and consequences - Part I**  
La Valle R.



## El desafío de una nueva etapa de la Revista

La Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires fue fundada en 1981 y próximamente cumplirá 35 años de vida publicando artículos originales, de revisión y de actualización, que abarcan áreas de medicina asistencial, docencia, bioética, investigación clínica y básica y humanidades.

A mí me ha tocado la responsabilidad de suceder al Dr. Sung Ho Hyon, quien dirigió la Revista durante los últimos 10 años. Los integrantes del Comité Editorial, junto con Mariana Rapoport y Virginia Garrote, mantenemos nuestro compromiso de ampliar y mejorar los contenidos de la Revista.

En esta etapa nos hemos propuesto consolidarla como órgano de difusión de la producción académica de los médicos e investigadores del Hospital Italiano, así como promover la contribución de expertos de otras instituciones. Entre los años 2012 y 2014, el Hospital Italiano de Buenos Aires ha cuadruplicado su presencia en PubMed (de 40 a 161 artículos). A los respectivos autores los estamos invitando a difundir sus conclusiones en nuestra Revista en formato de artículo de Actualización o de Revisión. Nuestra meta es trascender los límites de nuestra institución y ganar presencia en el ámbito nacional como herramienta de consulta y aprendizaje médico. Para ello debemos aumentar la visibilidad de la Revista por medio de la aplicación para ser incluida en portales como Latindex, SciELO y DOAJ.

La nueva sección "Medicina Interna en Imágenes", inspirada en la "imagen del mes" que los residentes de Clínica Médica comparten con sus colegas por correo electrónico, incluye imágenes ilustrativas o que planteen un desafío diagnóstico.

La edición en formato digital (<http://www.hospitalitaliano.org.ar/revista/index.php>) incluirá una sección de videos que ilustrarán de manera dinámica imágenes diagnósticas y procedimientos, entrevistas y conferencias. La edición web también incluirá la versión en inglés de los artículos, que serán traducidos por el departamento de idiomas del Instituto Universitario.

En nombre del Comité de Revista y sus colaboradores les damos la bienvenida a esta nueva etapa.

**Dr. José Alfie**

Director

Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires

## Afección cardíaca en pacientes con amiloidosis

María Adela Aguirre, María Lourdes Posadas-Martínez, Melisa Blomberg, Elsa Nucifora, Dorotea Fantl, María Soledad Sáez, Gustavo Greloni, Carlos Federico Varela, Patricia Sorroche, Diego Giunta, Gabriel Waisman y Fernán González Bernaldo de Quirós

### RESUMEN

**Introducción:** la afectación cardíaca es la principal causa de morbilidad y mortalidad de la amiloidosis, sobre todo en la debida a cadenas livianas (AL) y a transtirretina, en ambos tipos: salvaje y hereditaria.

**Objetivos:** estimar la prevalencia y la mortalidad de los pacientes con evidencia de compromiso amiloidótico cardíaco en pacientes con diagnóstico de amiloidosis.

**Métodos:** una cohorte ambispectiva clínica, que incluyó a todos los pacientes consecutivos que tenían evidencia de amiloidosis del Registro Institucional de Amiloidosis en el Hospital Italiano de Buenos Aires, durante el periodo 01/2007-03/2013. Los criterios de diagnóstico de amiloidosis cardíaca fueron previamente especificados. La mortalidad por amiloidosis cardíaca se determinó con una combinación de evaluación activa y pasiva. El tiempo de supervivencia se evaluó con el estimador de Kaplan-Meier. Se utilizó el software SPSS versión 19.

**Resultados:** el Registro incluyó a 126 pacientes y la prevalencia de amiloidosis cardíaca fue del 40% (IC 31-49%). En ese 40% (50/126) de pacientes confirmados y con sospecha de amiloidosis cardíaca, la mediana de edad fue de 72 años (IQR 79-81) y el 26% eran mujeres (13/50). La mortalidad global de los pacientes con afectación cardíaca fue del 20% (11/50), la mediana de supervivencia fue de 1782 días de seguimiento (IC 95%, 1365-2199). Se confirmó el 47% de los pacientes con afectación cardíaca por amiloidosis mediante biopsia. Las principales razones para el diagnóstico fueron: sospecha clínica 82,4% (42/50), estudios complementarios 67% (34/50), derivado con diagnóstico 6% (3/50).

**Conclusiones:** la prevalencia de afectación cardíaca y mortalidad en pacientes con amiloidosis fue elevada. Los avances en el diagnóstico de amiloidosis permitirán en el futuro detectar pacientes con alto riesgo de mortalidad de causa cardíaca en nuestro país.

**Palabras clave:** amiloidosis cardíaca, amiloidosis.

### CARDIAC INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH AMYLOIDOSIS

#### ABSTRACT

**Introduction:** Cardiac involvement is the leading cause of morbidity and mortality of amyloidosis, especially due to light-chain (AL) and transthyretin in both wild and hereditary types.

**Objectives:** To estimate the prevalence and mortality of cardiac involvement due to amyloidosis in patients diagnosed with amyloidosis.

**Methods:** A clinic ambispective cohort, which included all consecutive patients who had evidence of amyloidosis in the Amyloidosis Institutional Registry in the Italian Hospital of Buenos Aires, in the period 01/2007 - 03/2013. The diagnostic criteria were prespecified to define cardiac amyloidosis. Mortality from cardiac amyloidosis was assessed using a combination of active and passive assessment. Survival time was evaluated using the Kaplan-Meier estimator. SPSS software version 19 was used.

**Results:** The registry included 126 patients and the prevalence of cardiac amyloidosis was 40% (31-49% CI). Among the 40% (50/126) patients with confirmed and suspected cardiac amyloidosis, the median age was 72 years (IQR 79-81) and 26% were women (13/50). The overall mortality of patients with cardiac involvement was 20% (11/50), the median survival was 1782 days of follow up (95% CI 1365-2199). 47% of patients with cardiac involvement by amyloidosis was confirmed with biopsy. The main reasons for diagnosis were: clinical suspicion of 82.4% (42/50), complementary studies 67% (34/50), derived with diagnosis 6% (3/50).

**Conclusions:** The prevalence of cardiac disease and mortality in patients with amyloidosis was high. Advances in the diagnosis of the cause of amyloidosis in the future may allow detecting patients at high risk of death from cardiac causes in our country.

**Key words:** cardiac amyloidosis, amyloidosis.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(2): 36-40.

### INTRODUCCIÓN

La afectación cardíaca es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la amiloidosis sistémica, sobre todo en la debida a cadenas livianas o amiloidosis primaria (AL) y la amiloidosis causada por el depósito de transtirretina en

ambos de tipo salvaje y hereditaria.<sup>1</sup> La transtirretina es la proteína que participa del transporte de hormona tiroidea y modula el transporte de la vitamina A.

La amiloidosis sistémica es una enfermedad multisistémica relativamente poco frecuente, causada por el depósito de una proteína mal plegada en diversos tejidos y órganos. Se puede presentar al médico de cualquier especialidad, y el diagnóstico es con frecuencia tardío.<sup>2</sup>

Aproximadamente 23 diferentes proteínas precursoras de la formación de amiloide se han descrito en los seres humanos.<sup>3</sup>

Entregado: 21/04/2014

Aceptado: 30/05/2014

Servicio de Clínica Médica. Área de Investigación Clínica. Hospital Italiano de Buenos Aires

Correspondencia: adela.aguirre@hospitalitaliano.org.ar

En el mundo desarrollado existen principalmente tres tipos de amiloidosis que afectan el corazón: amiloidosis por cadenas livianas (AL),<sup>4</sup> amiloidosis sistémica senil (SSA)<sup>5</sup> y amiloidosis hereditaria,<sup>6</sup> esta última más comúnmente como resultado de una mutación en la transtirretina. En el mundo en vías de desarrollo, la amiloidosis secundaria (AA) es más frecuente, debido a infecciones crónicas y enfermedades inflamatorias pobremente tratadas.<sup>7</sup>

El tratamiento específico de cada clase de amiloidosis es diferente, por lo que la identificación del tipo de proteína amiloidogénica es fundamental.<sup>8</sup> Actualmente, el tratamiento de la amiloidosis está destinado a reducir y anular la producción de la proteína en cuestión; por este motivo, la terapéutica es radicalmente diferente en los distintos tipos de amiloidosis.

La manifestación más crítica y potencialmente fatal de la amiloidosis sistémica se asocia con complicaciones cardíacas en la denominada “amiloidosis cardíaca” o “cardiomiopatía amiloide”.<sup>9</sup>

La amiloidosis cardíaca es la enfermedad en la que el corazón está infiltrado por la proteína amiloide, ya sea como parte de la amiloidosis sistémica (que es el caso más frecuente) o como un fenómeno localizado único. Es la más común de las miocardiopatías infiltrativas (entre las que se encuentran, la sarcoidosis y la hemocromatosis) y se asocia con un mal pronóstico en el mediano o corto plazo.<sup>10</sup> El fenotipo clínico varía mucho entre los distintos tipos de amiloidosis, e incluso la variante cardíaca tiene un gran espectro de formas de presentación.<sup>1,11</sup>

Hacer un diagnóstico precoz de la amiloidosis es fundamental porque, una vez que la enfermedad cardíaca clínicamente significativa está presente, el pronóstico es extremadamente pobre.<sup>10</sup> El retraso en el diagnóstico puede hacer que los pacientes no sean aptos para las formas de tratamiento más agresivas, ya que están demasiado comprometidos sistémicamente (falla cardíaca o renal terminal, desnutrición extrema, polineuropatía, etc.) como para tolerar los efectos adversos de estos esquemas terapéuticos.<sup>12</sup>

La incidencia de la amiloidosis es desconocida, pero se cree que la amiloidosis AL, que es la más frecuentemente diagnosticada, tiene una incidencia anual de 6 a 10 casos por millón de habitantes en el Reino Unido y Estados Unidos. La amiloidosis debida a los depósitos de transtirretina (ATTR) puede ser de tipo salvaje, es decir, no mutada, a diferencia de lo que ocurre en los casos de amiloidosis hereditaria o familiar. Esta última predominantemente suele depositarse en el corazón y es más frecuente en autopsias de ancianos de sexo masculino.<sup>5</sup> Aunque el síndrome clínico asociado conocido como amiloidosis sistémica senil (SSA) rara vez se diagnostica en la vida, cada vez hay más pruebas de que esta patología se halla subdiagnosticada y que con el aumento de la longevidad y la mejora de los métodos de diagnóstico seguramente

podrá ser identificado, lo cual podría convertirse en un problema importante de salud pública.<sup>13,14</sup>

## OBJETIVOS

### Objetivo primario

- Estimar la supervivencia de los pacientes con evidencia de compromiso amiloidótico cardíaco en aquellos con diagnóstico de amiloidosis en el Registro Institucional de Amiloidosis.

### Objetivos secundarios

- Estimar la prevalencia de los pacientes con evidencia de compromiso amiloidótico cardíaco en pacientes con diagnóstico de amiloidosis.
- Describir las características basales de los pacientes con evidencia de compromiso amiloidótico cardíaco en aquellos con diagnóstico de amiloidosis.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño

Se diseñó una cohorte ambispectiva clínica de todos los pacientes consecutivos que tenían evidencia de amiloidosis del Registro Institucional de Amiloidosis en el Hospital Italiano de Buenos Aires, durante el período 01/2007-03/2013.

### Ámbito

El ámbito del registro es el Hospital Italiano de Buenos Aires. El registro tiene carácter institucional sin exclusión de área alguna dentro del ámbito hospitalario, entre ellas el área ambulatoria consultorios externos, guardia, demanda e internación en todos los sectores del hospital central.

### Población

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, mayores de 18 años y de cualquier prestador de salud que presentaran amiloidosis o sospecha de ella.

### Criterios de selección

#### *Criterios de inclusión*

- Pacientes mayores a 18 años
- Amiloidosis cardíaca confirmada o sospecha de ella

#### *Criterios de exclusión*

- Negativa a participar del estudio o del proceso de consentimiento informado por parte del paciente o representante legal, o negativa a consentir la participación en el estudio en el caso de menores de edad.

### Definiciones

Se consideró mortalidad global a la muerte en el seguimiento ocurrida después de la sospecha de amiloidosis confirmada o no.

Se consideró amiloidosis confirmada a la demostración de depósito de amiloide por Anatomía Patológica en grasa abdominal, médula ósea, recto u órgano involucrado (p. ej., riñón, hígado, nervio sural).

#### **Caso clínico compatible no confirmado de amiloidosis**

- Cardiológico: la presencia de 2 o más de estos puntos:
- Insuficiencia cardíaca derecha y/o izquierda
- ECG: voltaje de complejo QRS disminuido
- Ecocardiograma: aumento de espesores, con hiperrefringencia de la pared ventricular, aumento del espesor del *septum* (tabique) interauricular. Sin otra causa clara de aumento de los espesores ventriculares (HTA, valvulopatías)
- Resonancia magnética (RM) cardíaca: aumento de captación subendocárdica difusa de gadolinio en las imágenes tardías.

#### **Recolección de datos**

Se recolectaron los datos de manera estandarizada con un formulario diseñado a tal fin. Los datos fueron recolectados por estudiantes de medicina entrenados, se chequearon con un médico *staff*. Se revisaron la historia clínica electrónica (HCE), la evaluación del paciente en caso de ser incluido prospectivamente y los estudios complementarios.

#### **Seguimiento**

Se utilizó un esquema fijo de evaluaciones telefónicas anuales. Las listas de vigilancia se emplearán para la detección de reinternaciones, mortalidad, nuevas solicitudes de reevaluación por nuevo episodio de amiloidosis en la historia clínica electrónica.

#### **Análisis estadístico**

Se presentaron las variables cuantitativas como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartil de acuerdo con la distribución observada. Se presentaron las variables categóricas como proporciones. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% para cada uno de los estimadores.

Se estimó la supervivencia de los pacientes con evidencia de compromiso amiloidótico cardíaco en pacientes con diagnóstico de amiloidosis en el Registro Institucional de Amiloidosis.

Se evaluó la mortalidad global con el estimador de Kaplan-Meier. Se expresó la mediana de seguimiento con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se testó la proporcionalidad del evento. Se consideró estadísticamente significativo un *p* valor inferior al *p* 0,05. Se utilizó el software IBM SPSS versión 19.

#### **Consideraciones éticas**

La participación del estudio fue, en todos los casos, voluntaria y certificada por el proceso de consentimiento

informado, en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: la Declaración de Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las enmiendas posteriores, las guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización ICH y las leyes regulatorias locales Disposición ANMAT Nº 5330/97 (con las modificaciones de las Disposición ANMAT Nº 690/2005, 1067/2008 y 6550/2008) y Disposición ANMAT Nº 1310/09.

Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido solo para el personal autorizado a los fines del estudio, de acuerdo con la normativa legal vigente: Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y Ley 26. 529 /09.

El servicio de clínica estuvo avisado de su participación.

#### **Financiación**

Los costos del Registro de Amiloidosis son financiados por el Servicio de Clínica Médica y Hematología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

#### **RESULTADOS**

El Registro incluyó a 126 pacientes y la prevalencia de amiloidosis cardíaca fue del 40% (IC 31-49%).

En ese 40% (50/126) de pacientes confirmados y con sospecha de amiloidosis cardíaca, la mediana de edad fue de 72 años (IQR 79-81), y el 26% eran mujeres (13/50). Las características basales se muestran en el cuadro 1.

#### **Compromiso amiloidótico de otros órganos**

Se presenta a continuación el compromiso amiloidótico de otros órganos de los pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca.

#### **Afectación cardíaca**

Se confirmó el 47% de los pacientes con afectación cardíaca por amiloidosis mediante biopsia. Las principales razones para obtener el diagnóstico fueron: sospecha clínica 82,4% (42/50), estudios complementarios 67% (34/50), derivado con diagnóstico desde otro centro 6% (3/50).

#### **Mortalidad**

La mortalidad global de los pacientes con afectación cardíaca fue del 20% (11/50), la mediana de supervivencia fue de 1782 días de seguimiento (IC 95%, 1365-2199).

#### **DISCUSIÓN**

La prevalencia de afectación cardíaca en pacientes con diagnóstico de amiloidosis fue elevada en nuestro registro. Este hallazgo debe generar un alto índice de sospecha de afectación cardíaca en todos los pacientes con diagnóstico de amiloidosis en cualquiera de sus formas. La pesquisa de afectación cardíaca debe hacerse tras el diagnóstico de



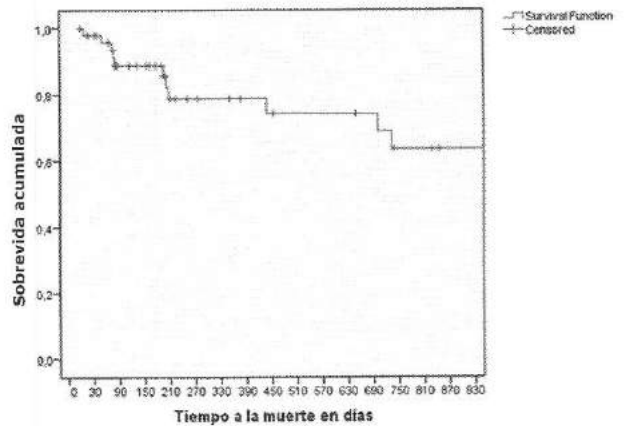
**Cuadro 1.** Características basales de los pacientes con evidencia de compromiso amiloidótico cardíaco en aquellos con diagnóstico de amiloidosis

<b>Características de pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca (n = 50)</b>	
Edad, años*	72(79-81) años
Fallecimiento*	20%(11)
<b>Antecedentes Personales</b>	
HTA*	72,5%(37)
Dislipidemia*	62,7%(32)
Diabetes*	17,6%(9)
EPOC*	11,8%(6)
Demencia*	9,8%(5)
VIH*	2%(1)
Desnutrición*	5,9%(3)
Enfermedad coronaria *	13,7%(7)
Infarto agudo de miocardio*	13,7%(7)
ICC*	70,6%(36)
Antecedentes familiares	7,8%(4)
<b>Motivo de consulta</b>	
Sospecha clínica*	82,4%(42)
Hallazgos en estudios complementarios*	66,7%(34)
Derivado*	5,9%(3)

**Abreviaciones:** EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva, HTA, hipertensión; n, número; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; %, porcentaje. Aclaraciones: Se expresan las variables categóricas como porcentajes con su frecuencia absoluta y las variables continuas con la mediana con su rango intercuartil.

**Cuadro 2.** Compromiso de otros órganos de los pacientes con evidencia de compromiso cardíaco por amiloidosis

Afectación	
Renal	76,5%(39)
Proteinuria	60,8%(31)
Insuficiencia renal	60,8%(31)
Gastrointestinal	29,4%(15)
Hepatomegalia	17,6%(9)
Sangrado gastrointestinal	3,9%(2)
Constipación	7,8%(4)
Diarrea	7,8%(4)
Musculoesquelética	7,8%(4)
Piel	11,8%(6)
Neurológica	21,6%(11)
Ocular	9,8%(5)



la enfermedad y periódicamente en el seguimiento, dado que la mortalidad es elevada una vez que la enfermedad cardíaca se manifiesta clínicamente.

La mortalidad en pacientes con amiloidosis y compromiso cardíaco también fue elevada en nuestro registro. No obstante, otros estudios informan mortalidad del 40% en el primer año.<sup>8</sup> Es posible que la diferencia con nuestro registro esté dada por subdiagnóstico tanto de la amiloidosis como del compromiso cardíaco.

Las características basales de nuestros pacientes muestran que la mayoría de quienes tenían compromiso cardíaco también padecían hipertensión arterial y dislipidemia, lo que podría haber incidido en la mortalidad.

La afectación renal, que suele acompañar a la amiloidosis sistémica, está presente en la mayoría de nuestros pacientes, complicando el manejo de la insuficiencia cardíaca y limitando el espectro de fármacos útiles para el control de la enfermedad; este factor también puede haber incidido en su mortalidad.

Este trabajo no es de intervención sino una descripción de nuestra cohorte ambispectiva, por lo tanto no pueden desprenderse de él conclusiones específicas para el tratamiento de estos pacientes que permitan un cambio en el paradigma actual de manejo.

Dado que la tecnología disponible para la detección de transtirretina mutada está disponible en nuestro centro desde hace pocos meses, no hemos podido estimar la mortalidad específica por causa de amiloidosis tal como se describe en otros estudios, para tener datos de nuestra población.<sup>15</sup> Los avances en el diagnóstico de amiloidosis permitirán en el futuro detectar a aquellos pacientes con alto riesgo de mortalidad de causa cardíaca en nuestro país.<sup>10</sup>

Las potenciales áreas de trabajo futuro incluyen recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con compromiso cardíaco por amiloidosis, indicaciones de tratamiento específico según el tipo de proteína amiloidogénica y estrategias para disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

La prevalencia de afectación cardíaca y mortalidad en pacientes con amiloidosis fue elevada. Los avances en el diagnóstico de amiloidosis permitirán en el futuro detectar pacientes con alto riesgo de mortalidad de causa cardíaca en nuestro país.

En resumen, todo paciente con diagnóstico de amiloidosis debe tener una vigilancia estrecha con el objeto de pesquisar alteraciones cardíacas clínicamente y con la ayuda de estudios complementarios, debido a la elevada mortalidad relacionada con el compromiso cardíaco. Eso permitirá un manejo más individualizado de los tiempos de tratamiento.

---

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de intereses.

---

## REFERENCIAS

1. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, et al. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(2):e000364.
2. Blancas-Mejía LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidosis. *Annu Rev Biochem.* 2013;82:745-74.
3. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart.* 2011;97(1):75-84.
4. Mishra S, Guan J, Plovie E, et al. Human amyloidogenic light chain proteins result in cardiac dysfunction, cell death, and early mortality in zebrafish. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(1):H95-103.
5. Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med.* 2005;165(12):1425-9.
6. Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda Y, et al. Familial transthyretin amyloidosis [Internet]. En: Pagon RA, ed. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington; 2001 [citado 20 abr 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/>
7. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2361-71.
8. Gertz MA. The classification and typing of amyloid deposits. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(6):787-9.
9. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, et al. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):410-5.
10. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1):12-8.
11. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart.* 2011;97(1):75-84.
12. Estep JD, Bhimaraj A, Cordero-Reyes AM, et al. Heart transplantation and end-stage cardiac amyloidosis: a review and approach to evaluation and management. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2012;8(3):8-16.
13. Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN, et al. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:54.
14. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood.* 2009;114(24):4957-9.
15. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation.* 2009;120(13):1203-12.
16. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2005;112(13):2047-60.

# Telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber)

Marcelo M. Serra

## RESUMEN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT), conocida como síndrome de Rendu-Osler-Weber, es una displasia vascular de herencia autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de telangiectasias cutaneomucosas, frecuentes epistaxis y malformaciones arteriovenosas (MAV) en órganos como cerebro, pulmón, hígado y tubo digestivo. Su prevalencia global es de 1/5000 a 8000 y por ello es considerada una enfermedad rara aunque se supone un considerable subdiagnóstico. Afecta significativamente la calidad de vida y se asocia a severas comorbilidades y complicaciones. Es ocasionada por mutaciones en genes que codifican para componentes y señalización del receptor del TGF- $\beta$  (Eng, ACVRL1 y SMAD4), principalmente en el endotelio, con lo cual se ve afectada la normal modulación angiogénica. El diagnóstico puede establecerse a través de los criterios clínicos de Curaçao y/o pruebas genéticas, estas últimas de gran utilidad en niños, frecuentemente asintomáticos. La epistaxis por lo general causa anemia ferropénica al igual que los sangrados digestivos aunque puede amenazar la vida. La HHT puede cursar con accidentes cerebrovasculares isquémicos y abscesos cerebrospinales como consecuencia del *shunt* pulmonar a través de fistulas arteriovenosas que deben ser cerradas mediante emboloterapia. La presencia de MAV cerebrospinales puede dar origen a hemorragias espontáneas en el sistema nervioso central (SNC). La afección hepática es muy frecuente pero normalmente asintomática; sin embargo puede llevar a la sobrecarga cardíaca con hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión portal y necrosis biliar intrahepática en una minoría de los casos. Existen diferentes estrategias terapéuticas de intervención y farmacológicas para evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida a causa de esta poco reconocida enfermedad.

**Palabras clave:** telangiectasia hemorrágica hereditaria, Rendu-Osler-Weber, malformaciones arteriovenosas pulmonares, telangiectasias

## HEREDITARY HAEMORRHAGIC TELANGIECTASIA, RENDU-OSLER-WEBER

### ABSTRACT

The Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) known as Rendu-Osler-Weber Syndrome, is an inherited vascular dysplasia characterized by the presence of mucocutaneous telangiectases, frequent epistaxis and arteriovenous malformations (AVMs) in organs such as the brain, lung, liver and digestive tract. Its global prevalence is 1/5000 -1/8000. It is considered a rare disease, though an important underdiagnosis is suspected. The HHT affects the quality of life significantly and multiple complications and comorbidities are associated. It's caused by mutations in the TGF $\beta$  receptor and signaling proteins mainly in the endothelium, affecting the normal angiogenic modulation. The diagnosis can be made based on the Curaçao clinical criteria and or genetic test which are especially useful in asymptomatic children. The epistaxis and gastrointestinal bleeding frequently lead to iron deficiency anemia and might be life-threatening, too. The ischemic stroke, brain and spinal abscesses are severe complications secondary to the arteriovenous pulmonary fistulae shunt, which have to be closed through embolotherapy. A hemorrhagic stroke is another severe complications from HHT since the brain and spinal cord may harbor AVMs. The liver is usually affected but hepatic clinical problems occur in a few patients who suffer from secondary pulmonary hypertension, portal hypertension or ischemic necrosis in the biliary tree. There are many therapeutic strategies to prevent serious complications and improve the quality of life of the patients suffering from this rare disease.

**Key words:** hereditary haemorrhagic telangiectasia, Rendu-Osler-Weber. Pulmonary arteriovenous malformations, telangiectases.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(2): 41-50.

## INTRODUCCIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) es una displasia vascular de herencia autosómica dominante (*Online Medelian Inheritance in Man [OMIM] #187300*), caracterizada por telangiectasias cutaneomucosas y malformaciones arteriovenosas (MAV) en distintos órganos, principalmente cerebro, pulmón, hígado y tubo digestivo. Comúnmente se manifiesta por epistaxis espontánea y re-

currente, anemia ferropénica y telangiectasias en cavidad oral, rostro y miembros superiores (Figs. 1 a 3). Las familias afectadas presentan una importante morbimortalidad y fuerte deterioro en su calidad de vida.<sup>1</sup> Afortunadamente, en la última década se ha incrementado notoriamente el conocimiento sobre su fisiopatología, lo cual ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En la actualidad, la generación de un creciente número de centros especializados en todos los continentes favorece el mejor y más adecuado manejo de esta compleja entidad.

## EPIDEMIOLOGÍA

La HHT tiene una amplia distribución mundial y racial. Su prevalencia es 1:5000 a 8000 o 1:1330 según la población



Figura 1. Telangiectasias linguales.



Figura 2. Telangiectasias labiales prominentes en paciente anémica.

estudiada; en la actualidad, las islas Curaçao y Bonaire son los sitios de mayor prevalencia en el mundo. Es clasificada como una rara enfermedad; sin embargo, el subdiagnóstico y el registro sugieren una prevalencia mayor que la actualmente informada.<sup>2,3</sup> En nuestro medio, un estudio piloto determinó una prevalencia cercana a 1-5000.<sup>4</sup>



Figura 3. Telangiectasias típicas en manos. En estos casos las telangiectasias son muy evidentes pero pueden estar ausentes o pasar inadvertidas.

#### Cuadro 1

##### **Criterios diagnósticos de Curaçao:**

*Diagnóstico de HHT: Definitivo 3 o más criterios presentes  
Posible o sospechoso 2 criterios presentes  
Improbable menos de 2 criterios.*

1. Epistaxis: espontáneas y recurrentes
2. Telangiectasias en sitios característicos: labios, cavidad oral, dedos, nariz, etc.
3. Lesiones vasculares viscerales: digestivas, pulmonares, hepáticas, cerebrales o espinales
4. Historia de familiar de primer grado afectado

#### **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico puede establecerse por criterios clínicos (criterios de Curaçao)<sup>5</sup> (Cuadro 1) y/o el estudio genético. Este último adquiere especial relevancia para el diagnóstico en niños y jóvenes asintomáticos y en casos dudosos.<sup>6,7</sup> Su detección seguida de un adecuado *screening* (tamizaje) familiar adquiere gran importancia ya que mediante acciones preventivas pueden evitarse severas complicaciones, como accidentes cerebrovasculares, abscesos cerebrospinales o hemorragias graves en integrantes de una familia con HHT asintomáticos.<sup>7</sup>

#### **CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR**

La HHT presenta una expresividad genética variable y dependiente de la edad. Debido a la acción de genes reguladores, los individuos de una misma familia, aunque presentando idéntica mutación, pueden desarrollar lesiones en distintos territorios o adquirir una severidad de diferente magnitud.

Las mutaciones "de novo" son muy infrecuentes y explican la presencia de enfermedad en un individuo en ausencia de

antecedentes familiares de HHT. Por su herencia autosómica, la frecuencia es similar en ambos sexos.<sup>8</sup>

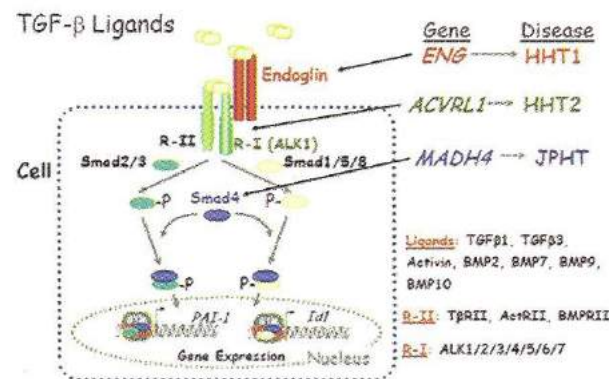
Todos los genes implicados en la HHT codifican proteínas involucradas en la recepción y señalización del TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor beta*) principalmente en células endoteliales<sup>9</sup> (Fig. 4).

Mutaciones en al menos cinco genes serían las causales de la HHT. Las mutaciones más frecuentes se localizan en el cromosoma 9 donde se codifica la endoglin -CD 105- (*coreceptor del receptor del TGF- $\beta$  del endotelio*) generando la HHT tipo 1 (mayor afectación pulmonar y cerebral) y en el cromosoma 12 gen ACVRL 1 *Activin receptor Like Kinasa 1* (ALK 1) también componente del receptor del TGF- $\beta$ , originando la HHT 2 (mayor afectación hepática).<sup>7</sup>

La HHT1 es más prevalente en Estados Unidos, Canadá y Norte de Europa, mientras que la HHT tipo 2 predomina en España, Francia e Italia.<sup>9</sup> Se desconoce el tipo de HHT que prevalece en Latinoamérica aunque podría ser la HHT 2, según datos migratorios y datos actuales provenientes de nuestro registro (*Clinicaltrials.gov* NCT01761981).

Una proporción pequeña (1-3%) presenta una mutación en el gen MADH 4 (proteína Smad 4) generando un síndrome de superposición con la *poliposis juvenil* (HHT PJ) en la que se suma un elevado riesgo oncológico en el tubo digestivo.<sup>10,11</sup> Las mutaciones en el gen de BMPR II (*Bone Morphogenetic Protein Receptor II*) pueden conducir al desarrollo de HHT asociada con *hipertensión pulmonar primaria*.<sup>9,12</sup> Se han descrito, además, dos loci en los cromosomas 5 (HHT 3) y 7 (HHT 4) cuyos genes causantes de HHT no han podido identificarse aún.

Se han descrito hasta el momento más de 500 mutaciones causativas en ENG y ACVRL 1. Sin embargo, en aproximadamente un 15-20% de los casos de HHT con diagnóstico clínico establecido actualmente no puede identificarse la mutación causativa.



**Figura 4.** Estructura del receptor de TGF $\beta$  donde se muestran los distintos componentes estructurales y sus consecuencias. Adapted from Bernabeu C, Blanco FJ, Langa C, Garrido-Martin EM, Botella LM. Involvement of the TGF-beta superfamily signalling pathway in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J. Applied Biomed.* (2010) 8: 169-177.

La endoglin y ALK 1 son proteínas de membrana muy abundantes en el endotelio vascular e intervienen en la modulación de señales mediadas por sus respectivos ligandos pertenecientes a la superfamilia de TGF- $\beta$ , en este caso, la actividad reguladora y moduladora sobre la angiogénesis que ejerce la activación diferencial de las distintas combinaciones entre endoglin, ALK 1, ALK 5 y las distintas proteínas intracelulares (SMAD) ante la llegada del TGF- $\beta$  y la unión a sus receptores.<sup>9</sup> La mayoría de las mutaciones en ENG y ALK 1 conducen a la *haploinsuficiencia*, con lo que la HHT resultaría de una insuficiente proteína para cumplir su efecto biológico. En la HHT se ve alterado el equilibrio dinámico normal de este sistema celular. Por períodos se produce una *desregulación de la angiogénesis* que lleva al desarrollo de vasos displásicos en forma de telangiectasias, y probablemente a partir de ellas se originen luego las malformaciones arteriovenosas en los distintos órganos.<sup>9</sup> Este proceso puede potenciarse o gatillarse bajo ciertas condiciones como la inflamación, la lesión, el flujo, etc. ("second hit").<sup>13</sup> En la HHT, la reparación vascular ante una lesión se produce anormalmente, tendiendo a desaparecer la red capilar y formándose fístulas arteriovenosas.

Se han encontrado altos niveles de TGF- $\beta$  1 y de factor de crecimiento endotelial (VEGF) en pacientes con HHT. Los conocimientos en biología molecular y genética impactan cada vez más en las estrategias terapéuticas de esta enfermedad.

## PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BASES DE SU MANEJO ACTUAL

### Epistaxis

Es la manifestación más común de la enfermedad (78-96%).<sup>7</sup> Aparece frecuentemente antes de la tercera década de vida y suele agravarse con la edad.

Se genera como consecuencia de la ruptura de dilataciones focales de las vénulas poscapilares que, por sus alteraciones displásicas, carecen de láminas elásticas, exceden en músculo liso y llegan a conectarse directamente con arteriolas dilatadas. Dichas alteraciones confieren una extrema fragilidad vascular con disminución de la capacidad vasoconstrictora.<sup>14</sup>

Los sangrados nasales característicos se producen en forma espontánea y recurrente; sin embargo, ciertos factores como el microtraumatismo, el cambio de clima y el estrés pueden facilitarlos. Se ha reconocido a la epistaxis como un factor que reduce significativamente la calidad de vida.<sup>2,15,16</sup> Los afectados pueden presentar sangrados de varios minutos varias veces al día. Frecuentemente causan anemia ferropénica, la cual puede ser severa y refractaria. En ocasiones pueden ocurrir hemorragias masivas incoercibles con descompensación hemodinámica. El tratamiento de la epistaxis en HHT es un verdadero desafío médico.

a) *Tratamientos de intervención:* suelen indicarse ante

los sangrados moderados a severos. Incluyen coagulación con láser endonasal o con plasma argón, escleroterapia, electrocoagulación, reemplazos de la mucosa nasal anterior mediante injertos cutáneos (septodermoplastia), embolización vascular selectiva y clausura de cavidad nasal (técnica de Young) (Fig. 5).<sup>6,14,17-19</sup> Las hemorragias agudas y severas se deben abordar mediante taponamientos con *packing* lubricados de poliuretano o carboximetilcelulosa o neumáticos de látex con baja presión. Existen dispositivos comerciales de balón inflable que pueden ser colocados tanto por los pacientes como por médicos de atención primaria y enfermeros. La embolización selectiva se reserva para sangrados incoercibles que amenazan la vida. Como sucede actualmente con otros tratamientos de la epistaxis en la HHT, la embolización tampoco resulta eficaz como un tratamiento definitivo debido al desarrollo ulterior de nuevas telangiectasias.<sup>7</sup>

*b) Tratamiento médico farmacológico:* se dirige inicialmente a casos menos severos o acompañando a tratamientos de intervención.

Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico [AT] y ácido épsilon-aminocaproico [AAC]) pueden resultar de utilidad para el tratamiento de las epistaxis en casos leves y moderados, o severos en combinación con otros tratamientos.<sup>20</sup> No solo mejoran la hemostasia por su acción antifibrinolítica sino que incrementan los niveles de ENG y ALK 1 favoreciendo la adecuada remodelación vascular.<sup>21</sup> El AT es hasta diez veces más potente que el AAC y tiene mayor permanencia en la biofase. La precaución y contraindicación para el uso de estos fármacos son los eventos y riesgos trombóticos, los cuales son más frecuentes en la población HHT que en la población general.<sup>22</sup> Sin embargo, diversos estudios de eficacia y seguridad han demostrado su utilidad, sin registrar eventos trombóticos.<sup>23,24</sup>

El tratamiento tópico con pomadas de base grasa apli-

cados diariamente está fuertemente recomendado, ya que la lubricación evita el resecaimiento y la ruptura de telangiectasias. El agregado de estrógenos puede resultar de utilidad ya que producen metaplasia escamosa de la mucosa nasal y mejoran la remodelación vascular.<sup>25</sup> Otras alternativas farmacológicas incluyen el tamoxifeno, estrógenos, raloxifeno, danazol, talidomida, bevacizumab (anti-VEGF), tacrolimus y N-acetilcisteína y propranolol.<sup>26-28</sup> El raloxifeno ha demostrado incrementar significativamente los niveles de ENG y ALK 1 y mejorar la angiogénesis (tubulogénesis).<sup>29</sup> El bevacizumab puede ser útil en reducir los sangrados nasales y digestivos. Su aplicación ha sido ensayada en formas tópicas (inyectable, aerosoles) como en forma sistémica en diferentes dosis.<sup>30</sup>

La fragilidad de la mucosa nasal de los pacientes con HHT requiere un especial conocimiento para su cuidado por parte de los pacientes y médicos generales y especialistas. A causa de dicha particularidad se recomienda fuertemente la atención por parte de otorrinolaringólogos especialmente entrenados en esta problemática.

La epistaxis en la HHT no representa una contraindicación absoluta para la anticoagulación o antiagregación cuando están justificadas, a pesar de que pueden incrementar el riesgo de sangrado.<sup>22</sup> En pacientes que deben ser anticoagulados, en nuestro centro realizamos una evaluación nasal previa y eventualmente digestiva para valorar la severidad del sangrado. En las epistaxis moderadas o graves indicamos el tratamiento quirúrgico seleccionado para cada caso, antes o al inicio de la anticoagulación. En caso de encontrarse telangiectasias digestivas recomendamos su tratamiento con argón plasma y la vigilancia del posible sangrado durante la cicatrización y caída de costras.

#### Malformaciones vasculares en el SNC (MVC)

Todos los tipos de malformaciones vasculares cerebrales pueden verse en la HHT; las más típicas son las malformaciones arteriovenosas (MAV), las fístulas piales de alto flujo, las micro-MAV y las telangiectasias. Pueden encontrarse también cavernomas, malformaciones de la vena de Galeno y lesiones mixtas.<sup>7</sup> Hasta el 23% de los pacientes con HHT podrían albergar alguna malformación vascular cerebral.<sup>7</sup> El *screening* y su adecuado abordaje podrían evitar complicaciones devastadoras. El riesgo de sangrado por una MVC en pacientes con HHT ha sido estimado por estudios retrospectivos en 0,5 a 2% anual. Se recomienda el *screening* con imágenes por resonancia magnética (RMI) con contraste y por única vez en adultos, y para niños dentro de los 6 meses de vida mediante RMI y luego antes de los 18 años.<sup>31</sup> El procedimiento diagnóstico de referencia (*gold standard*) lo constituye la angiografía. La mayoría de los síntomas y eventos neurológicos que se presentan en pacientes con HHT se deben a las complicaciones secundarias a las MAV pulmonares (AIT, accidente cerebrovascular [*stroke*], migrañas, hipoxemia, abscesos cerebrales, etc.). Las complicaciones ocasionadas por las

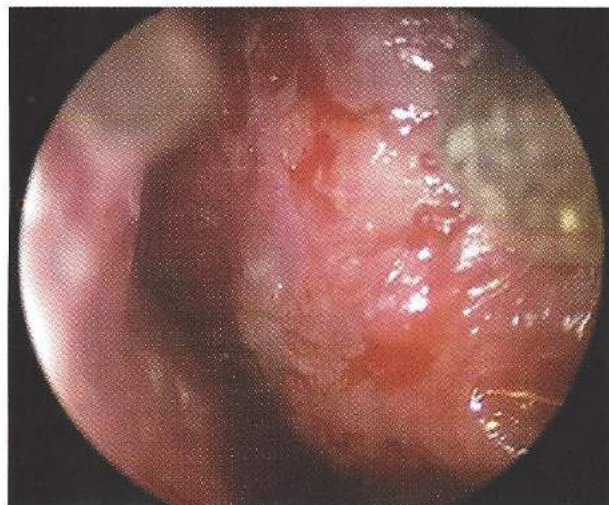


Figura 5. Telangiectasias endonasales. Rinofibroscopia.

MVC incluyen hemorragia, epilepsia, déficit neurológico progresivo y cefalea.<sup>32</sup>

La presencia de más de una MAV en el SNC debe hacer sospechar HHT.<sup>33</sup>

No existen estudios que evalúen la seguridad y eficacia de cualquier forma de tratamiento de MAV asintomáticas en pacientes con HHT de modo que la toma de decisiones desde el *screening* está basada en la experiencia de cada centro y la evidencia actual sobre el manejo de MAV esporádicas (no HHT).<sup>34</sup> Las diferentes estrategias incluyen: embolización, microcirugía, radiocirugía, cirugía estereotáctica o multimodal.

Las MAV espinales son muy infrecuentes. Deben investigarse ante la presencia de síntomas o antes de procedimientos que involucren punciones lumbares (anestesia raquídea, punciones lumbares diagnósticas, etc.). Por ello está recomendado en mujeres de edad fértil pasibles de recibir anestesia raquídea durante el trabajo de parto o cesárea.

#### Malformaciones arteriovenosas pulmonares (MAVp)

Se presentan aproximadamente en un 15-50% de los pacientes con HHT y son responsables de múltiples complicaciones locales y sistémicas.<sup>7,35</sup> Generan *shunts* arteriovenosos entre la circulación pulmonar y la sistémica a través del desarrollo de fistulas en las que se establece una conexión entre uno o más vasos arteriales (dependientes de la arteria pulmonar) y uno o más vasos venosos sin interponerse entre ellos la red capilar. Este defectuoso sistema puede causar hipoxemia, embolias paradójicas sépticas o trombóticas, hemoptisis y hemotórax.<sup>6,36</sup> Hasta el 40-50% de los pacientes con MAVp pueden sufrir alguna de estas complicaciones o bien estar asintomáticos (49%) y pasar inadvertidos durante largos períodos. Más de la cuarta parte de los pacientes con MAVp tendrán alguna complicación neurológica. Entre el 5 y el 12% sufren abscesos cerebrales debido a embolias sépticas, principalmente odontógenas.<sup>37,38</sup> El accidente isquémico transitorio y el accidente cerebrovascular pueden ocurrir hasta en el 27% de los portadores de fistulas arteriovenosas pulmonares. Los hallazgos clínicos pueden incluir disnea, cianosis, ortodeoxia por predominio en las bases pulmonares, policitemia, acropaquia y migrañas (45%), entre otros. La significativa morbimortalidad que agregan estas lesiones y su carácter frecuentemente asintomático justifican su *screening* mediante estudios como el ecocardiograma contrastado con burbujas, la tomografía computarizada (TC), la angiografía, la resonancia magnética (RM) o la angiografía. El ecocardiograma contrastado es el método de elección por su inocuidad y su alto valor predictivo negativo. Existe excelente correlación entre la falta de pasaje de burbujas a cavidades izquierdas luego del tercer latido o un escaso número de ellas (< 20) (grados 0 y 1, respectivamente) con la ausencia de fistulas pulmonares. Por el contrario, un pasaje de burbujas significativo y temprano

predice la existencia de al menos una fistula pulmonar de considerable tamaño.<sup>39,40</sup> La angiografía es un buen método para la visualización de las fistulas (Figs. 6 y 7) y planificar su terapéutica. Debe solicitarse ante un ecocardiograma contrastado con pasaje grado 2 o mayor, ante la presencia de síntomas y para el seguimiento postratamiento. Las MAVp son casi igualmente prevalentes en los niños aunque las complicaciones aumentan con el transcurso de los años.<sup>41</sup> Son más frecuentes en la HHT 1 y en las mujeres.

El tratamiento de elección es la embolización mediante técnica angiográfica (Figs. 8 y 9). La oclusión puede realizarse a través de *coils*, *plugs* vasculares o ambos, cuya eficacia puede ser mayor del 90%.<sup>42</sup> Debe ser cerrada cualquier MAVp si técnicamente es factible (aférenza habitualmente cercana a 2 mm) e indiscutiblemente cuando el diámetro de la arteria aférente sea

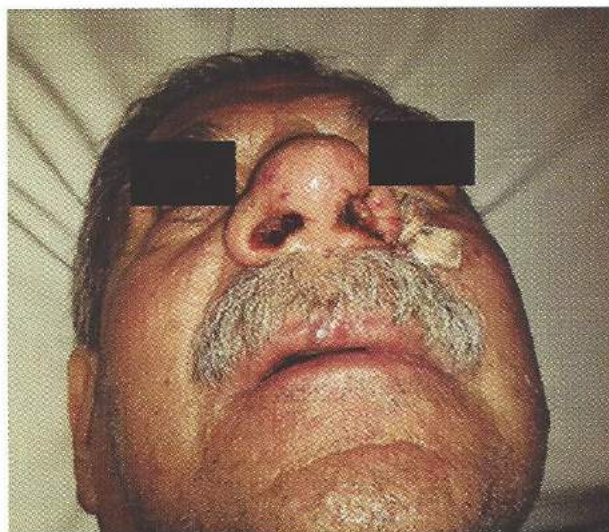


Figura 6. Oclusión nasal. Técnica de Young.

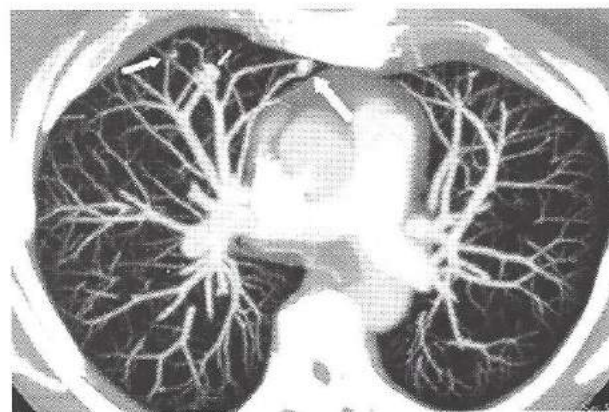
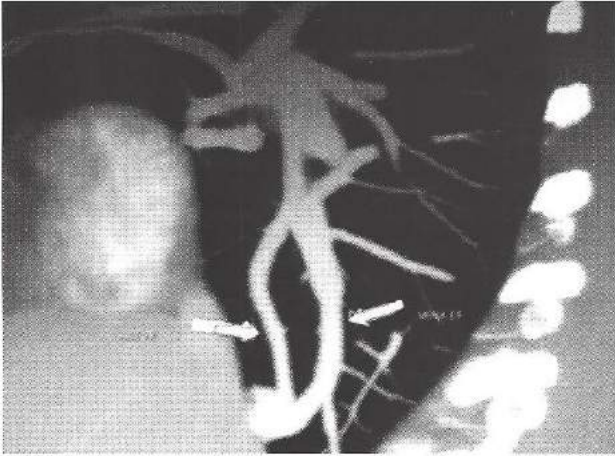
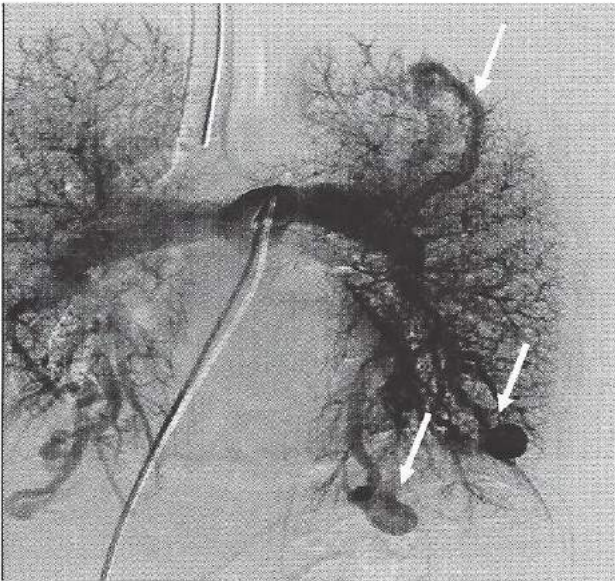


Figura 7. Angiotomografía multislice de tórax mostrando múltiples fistulas arteriovenosas pulmonares simples y complejas. (Las flechas señalan las fistulas y los sacos aneurismáticos)



**Figura 8.** Angiotomografía de torax mostrando fístula arteriovenosa pulmonar simple donde se diferencian sus componentes: arteria aferente, saco aneurismático y vena eferente (flechas).



**Figura 9.** Angiografía pulmonar. Múltiples fístulas arteriovenosas pulmonares predominantemente basales.

de 3 mm o mayor. El tratamiento de las fístulas mediante embolización ha demostrado reducir el riesgo de ACV y de abscesos cerebrales así como también las migrañas, además de mejorar la oxigenación y reducir el riesgo de sangrado.<sup>43,44</sup> Existe una correlación entre el tamaño de las fístulas y la severidad de eventos vinculados a ellas.<sup>43,45</sup> Algunos casos muy seleccionados pueden requerir cirugía convencional y trasplante pulmonar. La tasa de reperfusión es cercana al 15% por lo cual se recomienda una vigilancia periódica mediante tomografía computarizada.

La presencia de MAVp, tratadas o no, constituye una indicación de profilaxis antibiótica previa a la realización de procedimientos invasivos potencialmente bacteriémicos.<sup>7</sup>

Con este propósito se recomiendan una adecuada higiene y salud bucal. También deben tomarse precauciones especiales en la colocación de vías o catéteres como fuente de bacteriemia o de entrada de aire en el torrente venoso. La práctica de buceo se desaconseja fuertemente.<sup>7</sup>

El embarazo predispone al agrandamiento de las MAVp y podría aumentar el riesgo de su ruptura. En esta condición, las mujeres deben ser vigiladas más exhaustivamente y referidas a obstetras y centros que tengan conocimiento acerca de esta entidad.<sup>46,47</sup>

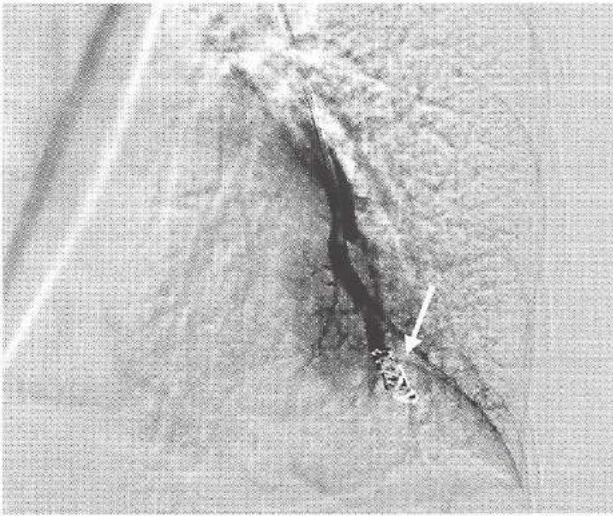
### Telangiectasias y sangrado gastrointestinal

Las telangiectasias gastrointestinales pueden estar presentes hasta en el 80% de los casos; sin embargo, cerca del 25% de ellos presentan sangrados clínicamente significativos.<sup>48</sup> La forma de presentación habitual es la anemia ferropénica y sucede con más frecuencia luego de la quinta década de vida, especialmente en las mujeres.<sup>49</sup> La manifestación más común es la anemia ferropénica con necesidad de aportes de hierro y transfusiones; sin embargo, el sangrado puede ser severo y evidente como melena, hematemesis o hematoquecia. El *gold standard* para el diagnóstico es la endoscopia digestiva. La mayoría de las lesiones se presentan en el tracto digestivo superior. La terapéutica endoscópica, preferentemente con plasma argón, junto al tratamiento de la anemia constituye los pilares del tratamiento de esta complicación. El *screening* de estas lesiones debe hacerse ante pacientes con anemia ferropénica en ausencia de o con escasa epistaxis.<sup>49</sup>

La búsqueda de sangre oculta en materia fecal no se recomienda como método de *screening* de MAV digestivas. Las reiteradas intervenciones endoscópicas están desaconsejadas debido a la baja chance de resolución del sangrado y anemia si no se ha logrado con las primeras 3 intervenciones en los sitios detectados. La videocápsula representa una herramienta útil para la búsqueda de lesiones poco accesibles con la endoscopia alta, la enteroscopia y la colonoscopia. Los sangrados masivos y la presencia de melena deben hacer pensar en causas distintas de las telangiectasias digestivas (úlceras, tumores, etc.). En nuestra Unidad HHT realizamos la endoscopia cuando la anemia ferropénica no está justificada claramente por la severidad o ausencia de epistaxis o bien más allá de los 50 años sumada al *screening* de cáncer colorrectal.

Cuando la terapéutica endoscópica y los aportes de hierro no han logrado mantener estable la hemoglobina y los parámetros ferrocínéticos, podría intentarse el tratamiento farmacológico, el cual es muy similar al utilizado para el tratamiento del sangrado nasal<sup>26</sup> como los antifibrinolíticos (AAC, AT), tamoxifeno, raloxifeno, danacrina, talidomida, estrógenos y antiangiogénicos (bevacizumab). Finalmente, pueden desarrollarse malformaciones arteriovenosas o aneurismas en distintos órganos el tracto digestivo y abdomen, sin constituir un verdadero riesgo de ruptura.





**Figura 10.** Angiografía pulmonar selectiva mostrando fistula adecuadamente ocluida mediante la colocación de coils. (Flecha)



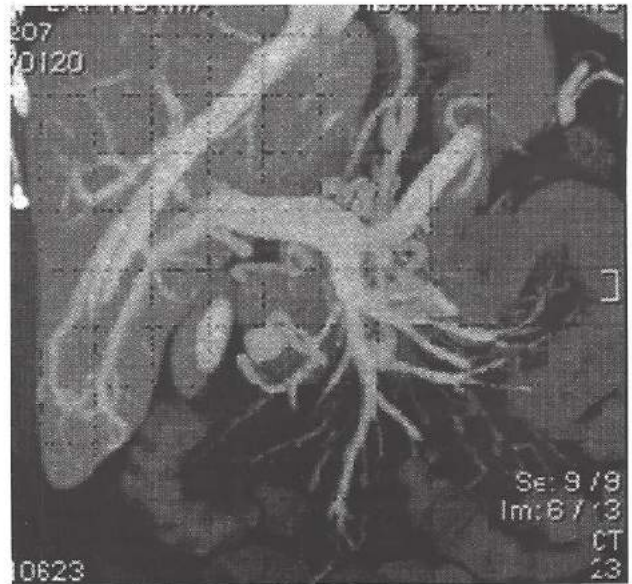
**Figura 11.** Múltiples telangiectasias gástricas. Visión endoscópica.

La falta de respuesta óptima y duradera y la ausencia de *trials* controlados para las distintas opciones terapéuticas del sangrado digestivo por HHT hacen que estas sean un desafío clínico.

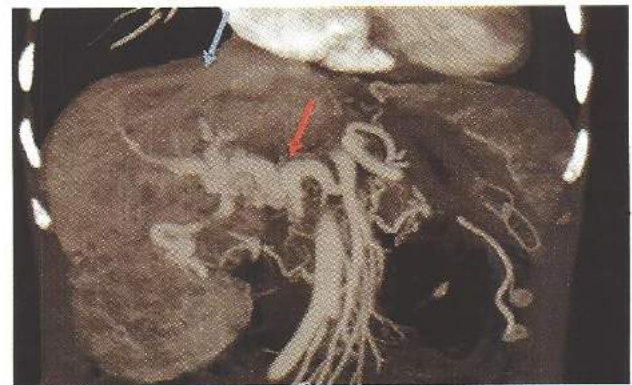
#### Malformaciones vasculares hepáticas

Entre el 32 y el 78% de los pacientes con HHT presentan malformaciones vasculares en el hígado.<sup>51</sup> Sin embargo, aproximadamente solo el 8% de ellos presenta o presentará complicaciones clínicas.

Los métodos diagnósticos para su detección incluyen la ecografía Doppler, la RMI y la TC contrastadas y la angiografía. La ecografía Doppler parece tener un alto valor predictivo positivo para lesiones clínicamente relevantes cuando se buscan los signos característicos, además de ser un método inocuo y económico.<sup>52,53</sup> El espectro de lesiones en este órgano es amplio y complejo. Pueden desarrollarse telangiectasias, trastornos perfusivos, masas vasculares



**Figura 12.** Fistula portovenosa hepática.



**Figura 13.** Hepatopatía severa por HHT, múltiples telangiectasias, y fistulas. Marcada tortuosidad de vasos arteriales e hipervascularización (flecha roja). Nótese la marcada dilatación de venas suprahepáticas y vena cava inferior por hiperflujo (flecha azul).

confluente dilatación y tortuosidad de la arteria hepática y sus ramas, *shunts* arterioportales, arteriovenosos, portovenosos y dilatación isquémica de la vía biliar.<sup>54,55</sup> La hiperplasia nodular focal es un hallazgo frecuente.<sup>56</sup> Las manifestaciones clínicas del compromiso hepático por HHT dependen de las alteraciones vasculares establecidas. La más frecuente es la insuficiencia cardíaca por alto flujo con hipertensión pulmonar secundaria. También pueden desarrollarse síndrome de hipertensión portal, encefalopatía portosistémica, necrosis biliar con dilatación quística y colestasis e isquemia intestinal por robo circulatorio.<sup>51,54</sup> Se ha descrito un solo caso de sangrado peritoneal por ruptura de una fistula hepática por HHT.<sup>57</sup>

Se ha notado una alta prevalencia de depósitos de manganeso en ganglios basales secundario a cualquier tipo de afección hepática y anemia ferropénica. Se encontró una

fuerte asociación entre estos hallazgos y el déficit neurológico específico.<sup>58</sup>

La biopsia hepática debe ser evitada ya que agrega riesgos y no aporta más datos que los estudios por imágenes. La terapéutica mediante embolización angiográfica de las lesiones se asocia a una alta morbimortalidad y queda reservada para pacientes con fracaso del tratamiento médico o para quienes no tienen *shunts* portovenosos o isquemia biliar.<sup>55</sup> El trasplante hepático constituye una terapéutica válida para la enfermedad hepática avanzada y grave fundamentalmente en el grupo de pacientes con necrosis isquémica de la vía biliar, insuficiencia cardíaca o hipertensión portal intratables.<sup>59</sup> En este escenario, el bevacizumab parecería constituir una opción terapéutica válida y segura con reducción significativa del *output* cardíaco y la epistaxis.<sup>60</sup> Hoy no se cuenta con suficiente evidencia que establezca cuál es el protocolo de tratamiento a largo plazo. La terapéutica con bevacizumab actualmente establecida es de 5 mg/kg/dosis cada 14 días durante 3 meses o 6 dosis. Luego de dicho plazo, en quienes recurren los síntomas, podría repetirse un nuevo ciclo o bien una dosis de mantenimiento periódica. Esta opción podría ser útil para prolongar el intervalo libre de síntomas o bien para atenuarlos hasta que el trasplante hepático pueda realizarse. Si bien el trasplante hepático en HHT se asocia a buenos resultados, pueden verse complicaciones perioperatorias o intraoperatorias graves, mayormente vinculadas a sangrados severos.<sup>61</sup> Esto último asociado a los potenciales riesgos de la inmunosupresión a largo plazo hace del tratamiento con bevacizumab una opción atractiva para el ensayo de protocolos terapéuticos más prolongados o periódicos. Se necesitan estudios a largo plazo con mayores casuísticas y comparativos de pacientes con HHT hepática grave trasplantados y tratados con bevacizumab. Nuestra conducta actual consiste en realizar una evaluación para trasplante pero prolongar la indicación de bevacizumab cuando la respuesta a él es favorable.

### Situaciones especiales

**HHT y trombosis:** recientemente se ha descrito un incremento en el riesgo de trombosis en los afectados por HHT que llega hasta el 7%.<sup>5</sup> Este riesgo se ve incrementado especialmente ante situaciones como la postración sobre todo durante la convalecencia por absceso cerebral. Se ha encontrado una relación entre la ferropenia y la trombosis, en la cual estaría involucrado el incremento del Factor VIII.<sup>22</sup> Se recomienda tromboprolifaxis ante situaciones de riesgo conocidas. La aparición de eventos trombóticos debe tratarse mediante anticoagulación con mayor vigilancia y control de los posibles sitios de sangrado (nariz, tubo digestivo, cerebro). Sorprendentemente, la anticoagulación es bien tolerada en casi la mitad de los pacientes con HHT.

**HHT y embarazo:** clásicamente se recomendaba el control preparto de las PMAV donde estaría justificado el tratamiento de estas durante la etapa preconcepcional o prenatal. El embarazo ha sido reconocido como un factor que favorece el crecimiento y por ende la ruptura de PMAV. Esto se atribuye en principio a los cambios circulatorios que acontecen durante dicha etapa. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para avalar el tratamiento de las PMAV durante el embarazo. Se recomienda seguir a las embarazadas por unidades de alto riesgo, educación adecuada y pautas de alarma y un parto o cesárea controlados. Idealmente, las PMAV deben ser tratadas en la etapa preconcepcional. Se descartará la presencia de MAV en columna lumbar antes de cualquier anestesia raquídea o peridural.

**HHT e inmunidad:** a pesar de la predisposición anatómica para las infecciones embólicas, como los abscesos cerebrospinales por el *shunt* pulmonar, existen defectos cualitativos y cuantitativos en la inmunidad.<sup>62,63</sup> La endoglin participa en procesos tales como la activación monocito-macrófago, también en la preeclampsia y en mecanismos vinculados al cáncer.<sup>64</sup>

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### REFERENCIAS

1. Geirdal AØ, Dheyauldeen S, Bachmann-Harildstad G, et al. Quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in Norway: a population based study. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(6):1269-78.
2. Grosse SD, Boulet SL, Grant AM, et al. The use of US health insurance data for surveillance of rare disorders: hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med*. 2014;16(1):33-9.
3. Sabbà C, Pasculli G, Suppressa P, et al. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM*. 2006;99(5):327-34.
4. Franceschini C, Giunta D, Peroni H, et al.

5. Estimación de prevalencia de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria en Argentina [Internet]. Trabajo presentado en: 2do Congreso Internacional de Clínica Médica y Medicina Interna. 2013 nov. 5-8; Buenos Aires, Argentina [Citado: 12/08/2014]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Medicina; [2013]. C-08-06. Disponible en: [http://congreso.sam.org.ar/pdfs/Libro\\_SAM\\_2013.pdf](http://congreso.sam.org.ar/pdfs/Libro_SAM_2013.pdf)
5. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91(1):66-7.
6. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic

- telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2010;24(6):203-19.
7. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011;48(2):73-87.
8. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia. A population-based study on prevalence and mortality among Danish HHT patients]. *Ugeskr Laeger*. 2000;162(25):3597-601.
9. Fernández-LA, Sanz-Rodríguez F, Blanco FJ, Bernabéu C, Botella LM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a vascular

- dysplasia affecting the TGF-beta signalling pathway. *Clin Med Res.* 2006;4(1):66-78.
10. Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TG, et al. SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. *J Med Genet.* 2006;43(10):793-7.
  11. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet.* 2004;363(9412):852-9.
  12. Abdalla SA, Gallione CJ, Barst RJ, et al. Primary pulmonary hypertension in families with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J.* 2004;23(3):373-7.
  13. Fernández-L A, Sanz-Rodríguez F, Zarrabeitia R, et al. Blood outgrowth endothelial cells from Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia patients reveal abnormalities compatible with vascular lesions. *Cardiovasc Res.* 2005;68(2):235-48.
  14. Rimmer J, Lund VJ. A modified technique for septodermoplasty in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 2014;124(1):67-9.
  15. Lennox PA, Hitchings AE, Lund VJ, et al. The SF-36 health status questionnaire in assessing patients with epistaxis secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol.* 2005;19(1):71-4.
  16. Ingrand I, Ingrand P, Gilbert-Dussardier B, et al. Altered quality of life in Rendu-Osler-Weber disease related to recurrent epistaxis. *Rhinology.* 2011;49(2):155-62.
  17. Lund VJ, Howard DJ. A treatment algorithm for the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol.* 1999;13(4):319-22.
  18. Sadick H, Riedel F, Oulmi J, et al. [Argon plasma coagulation and topically applied estril. Long-term results in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia of the nasal mucosa]. *HNO.* 2003;51(2):118-24.
  19. Morais D, Millás T, Zarrabeitia R, et al. Local sclerotherapy with polydocanol (Aethoxysklero<sup>®</sup>) for the treatment of Epistaxis in Rendu-Osler-Weber or Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): 15 years of experience. *Rhinology.* 2012;50(1):80-6.
  20. Pérez del Molino A, Zarrabeitia R, Fernández A, et al. Eficacia del ácido tranexámico en un paciente con telangiectasia hemorrágica hereditaria y epistaxis masiva. *Med Clin (Barc).* 2004;123(3):118-9.
  21. Fernández-L A, Garrido-Martín EM, Sanz-Rodríguez F, et al. Therapeutic action of tranexamic acid in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): regulation of ALK-1/endothelin pathway in endothelial cells. *Thromb Haemost.* 2007;97(2):254-62.
  22. Shovlin CL, Sulaiman NL, Govani FS, et al. Elevated factor VIII in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2007;98(5):1031-9.
  23. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1494-502.
  24. Zaffar N, Ravichakaravathy T, Faughnan ME, et al. The use of anti-fibrinolytic agents in patients with HHT: a retrospective survey. *Ann Hematol.* 2014 Jul 27. [Publicación electrónica en avance].
  25. Sadick H, Bergler WF, Oulmi-Kagermann J, et al. Estril induced squamous metaplasia on the nasal mucosa in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Med Res.* 2005;36(5):468-73.
  26. Zarrabeitia R, Albiñana V, Salcedo M, et al. A review on clinical management and pharmacological therapy on hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(4):473-81.
  27. Albiñana V, Sanz-Rodríguez F, Recio-Poveda L, et al. Immunosuppressor FK506 increases endoglin and activin receptor-like kinase 1 expression and modulates transforming growth factor-β1 signaling in endothelial cells. *Mol Pharmacol.* 2011;79(5):833-43.
  28. Breier G. Propanolol and angiogenesis inhibition in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thromb Haemost.* 2012 Jul;108(1):1-2.
  29. Albiñana V, Bernabeu-Herrero ME, Zarrabeitia R, et al. Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): Effects of raloxifene, on Endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. *Thromb Haemost.* 2010;103(3):525-34.
  30. Chen S 4th, Karnezis T, Davidson TM. Safety of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *Laryngoscope.* 2011;121(3):644-6.
  31. Al-Saleh S, Mei-Zahav M, Faughnan ME, et al. Screening for pulmonary and cerebral arteriovenous malformations in children with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J.* 2009;34(4):875-81.
  32. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD Jr, et al. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke.* 2001;32(4):877-82.
  33. Bharatha A, Faughnan ME, Kim H, et al. Brain arteriovenous malformation multiplicity predicts the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia: quantitative assessment. *Stroke.* 2012;43(1):72-8.
  34. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):614-21.
  35. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Intern Med.* 2000;248(3):255-62.
  36. Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):1186-94. doi: 10.1183/09031936.00061308. Review. PubMed PMID: 19407052.
  37. Kjeldsen AD, Tørring PM, Nissen H, et al. Cerebral abscesses among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(3):192-7.
  38. Gallitelli M, Lepore V, Pasculli G, et al. Brain abscess: a need to screen for pulmonary arteriovenous malformations. *Neuroepidemiology.* 2005;24(1-2):76-8.
  39. Parra JA, Bueno J, Zarauza J, et al. Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1279-85.
  40. Barzilai B, Waggoner AD, Spessert C, et al. Two-dimensional contrast echocardiography in the detection and follow-up of congenital pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Cardiol.* 1991;68(15):1507-10.
  41. Faughnan ME, Thabet A, Mei-Zahav M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in children: outcomes of transcatheter embolotherapy. *J Pediatr.* 2004;145(6):826-31.
  42. Rabellino M, Serra M, Peralta O, et al. Early experience with the AMPLATZER vascular plug IV for the occlusion of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(9):1333-7.
  43. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2008;63(3):259-66.
  44. Shovlin CL, Tighe HC, Davies RJ, et al. Embolisation of pulmonary arteriovenous malformations: no consistent effect on pulmonary artery pressure. *Eur Respir J.* 2008;32(1):162-9.
  45. Angriman F, Ferreyro BL, Wainstein EJ, et al. Pulmonary arteriovenous malformations and embolic complications in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(7):301-4.
  46. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, et al. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG.* 2008;115(9):1108-15.
  47. Shovlin CL, Winstock AR, Peters AM, et al. Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM.* 1995;88(12):879-87.
  48. Ingrassio M, Sabbà C, Pisani A, et al. Evidence of small-bowel involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a capsule-endoscopic study. *Endoscopy.* 2004;36(12):1074-9.
  49. Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(1):59-65.
  49. Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, Pasculli G, D'Ovidio F, Memeo M, Scardapane A, Sabbà C. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs multislice computed tomography study. *J Hepatol.* 2008 May;48(5):811-20. doi: 10.1016/j.jhep.2007.12.022. Epub 2008 Feb 14. PubMed PMID: 18321607.
  50. Causada Calo N, Argüero MJ, González ML, et al. Sa 1887 Gastrointestinal bleeding in patients with hemorrhagic hereditary telangiectasia: a cross sectional study. *Gastroenterology.* 146(5 Suppl 1):S-321.
  51. Buscarini E, Plauchou H, Garcia-Tsao G, et al.

- Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int.* 2006;26(9):1040-6.
52. Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, et al. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs multislice computed tomography study. *J Hepatol.* 2008;48(5):811-20.
53. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia - results of extensive screening. *Ultraschall Med.* 2004; 25(5):348-55.
54. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol.* 2007;46(3):499-507.
55. Garcia-Tsao G, Swanson KL. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: in search of predictors of significant disease. *Hepatology.* 2008;48(5):1377-9.
56. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30(9):1089-97.
57. Dietrich A, Cristiano A, Serra M, et al. Haemoperitoncum with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Lancet.* 2013;381(9870):962.
58. Serra M M, Besada C, Saenz A, Stefani C, Giunta D, Bandi J C, et al. Manganese related central nervous system injury in HHT patients with hepatic involvement: Relationship with iron deficiency anemia hepatic vascular malformations and neurological symptoms. *Hematology Reports [Internet].* 2013 [citado 27/07/2014]; 5 (s1): 5-6. Disponible en: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/hr/article/view/hr.2013.s1/3960>.
59. Hillert C, Broering DC, Gundlach M, et al. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an unusual indication for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7(3):266-8.
60. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA.* 2012;307(9):948-55.
61. Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I, et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl.* 2010;16(3):340-7.
62. Cirulli A, Loria MP, Dambra P, et al. Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) exhibit a deficit of polymorphonuclear cell and monocyte oxidative burst and phagocytosis: a possible correlation with altered adaptive immune responsiveness in HHT. *Curr Pharm Des.* 2006;12(10):1209-15.
63. Sanz-Rodríguez F, Fernández-L A, Zarrabeitia R, et al. Mutation analysis in Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: deficient endoglin up-regulation in activated monocytes. *Clin Chem.* 2004;50(11):2003-11.
64. Aristorena M, Blanco FJ, de Las Casas-Engel M, et al. Expression of endoglin isoforms in the myeloid lineage and their role during aging and macrophage polarization. *J Cell Sci.* 2014;127(Pt 12):2723-35.

# Un caso de amiloidosis localizada

María Lourdes Posadas Martínez y Melisa Blomberg

## RESUMEN

La amiloidosis localizada es el término utilizado para los depósitos de amiloide en los tejidos locales, tales como el árbol traqueobronquial, las vías urinarias o la piel. Estos depósitos se derivan de cadenas livianas monoclonales. Los pacientes con amiloidosis localizada no desarrollan enfermedad sistémica. Presentamos el caso de un hombre de 40 años, quien se presentó con disfonía progresiva desde hacía 8 meses. La tomografía mostró una asimetría subglótica en el lado izquierdo que compromete la luz, sin compromiso de las estructuras óseas adyacentes o grupos linfoides. Se realizó una laringoscopia que mostró una lesión estenótica que comprime las cuerdas vocales y laringe con una masa de crecimiento exofítica. Se conservó la motilidad de las cuerdas. También mostró una luz glótica reducida de aproximadamente 50%. El examen anatomopatológico reveló la presencia de depósitos de proteína amiloide. Se realizaron estudios complementarios descartándose compromiso sistémico. La amiloidosis laríngea es muy infrecuente; sin embargo, se debe considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes con disfunción laríngea. Los pacientes con amiloidosis localizada no requieren quimioterapia. El tratamiento de elección sigue siendo la resección quirúrgica conservadora.

**Palabras clave:** amiloidosis, amiloidosis localizada.

## A CASE REPORT OF LOCALIZED AMYLOIDOSIS

### ABSTRACT

Localized amyloidosis is the term used for amyloid deposits in the local tissues, such as the tracheobronchial tree, urinary tract and skin. These deposits are derived from monoclonal light chains. Patients with localized amyloidosis do not develop systemic disease. This is a case of a 40-year-old who presented with progressive hoarseness for 8 months. The scan showed subglottic asymmetry on the left side compromising the light, without compromise of adjacent bony structures or lymphoid groups. Laryngoscopy was performed showing a stenotic lesion that compresses the vocal cords larynx with a mass of exophytic growth. Motility was preserved. It also showed a reduced glottal light of approximately 50%. Pathological examination revealed the presence of amyloid deposits. Additional studies were performed that discarded systemic involvement. Laryngeal amyloidosis is rare, however, it should be considered in the differential diagnosis of patients with laryngeal dysfunction. Localized amyloidosis does not require chemotherapy. The treatment of choice remains as conservative surgical resection.

**Palabras clave:** amyloidosis, localized amyloidosis.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(2): 51-52.

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis localizada es el término utilizado para los depósitos de amiloide en los tejidos locales, tales como el árbol traqueobronquial, las vías urinarias o la piel. Estos depósitos se derivan de cadenas livianas monoclonales. Los depósitos de amiloide se pueden aislar de un solo órgano, tal como la piel, ojo, corazón, páncreas, tracto genitourinario, lo que deriva en los síndromes específicos. Se presume que la proteína precursora se sintetiza y se procesa en los sitios contiguos a la deposición de amiloide. Los pacientes con amiloidosis localizada no desarrollan enfermedad sistémica ni requieren quimioterapia. La amiloidosis localizada se encuentra más comúnmente en el tracto respiratorio superior (nasofaringe), la vejiga, el colon, la piel y uñas, y la órbita ocular. En la mayoría de estos pacientes, las inmunoglobulinas monoclonales no se

pueden encontrar en suero o en orina, a pesar de que las fibrillas de amiloide son por lo general de cadenas livianas.<sup>1,2</sup>

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un hombre de 40 años, quien cursaba disfonía progresiva desde hacía 8 meses. Se informó que no hubo pérdida de peso y negó el uso de tabaco y el consumo excesivo de alcohol. Como antecedente, el paciente presentaba asma leve intermitente y rinitis alérgica crónica desde la infancia. El examen físico del cuello era normal.

La tomografía mostró una asimetría subglótica en el lado izquierdo que comprometía la luz, pero sin compromiso de las estructuras óseas adyacentes o grupos linfoides.

Se realizó una laringoscopia en la que se observó una lesión estenótica que comprimía las cuerdas vocales y laringe con una masa de crecimiento exofítica. Se conservó la motilidad de las cuerdas. También mostró una luz glótica reducida de aproximadamente 50%.

El examen anatomopatológico reveló una masa con una superficie blanquecina. El microscopio óptico consistía

en material eosinófilo acelular, amorfo, de depósitos de amiloide subepitelial, extracelular-intersticial confirmado con técnicas histoquímicas. La tinción con rojo Congo y tioflavina T reveló la presencia de amiloide. No se observaron signos de malignidad.

Otros exámenes se realizaron para descartar amiloidosis sistémica. La radiografía de tórax fue normal, así como la ecografía abdominal y renal. La ecocardiografía, la electrocardiografía, la sangre periférica, el recuento de glóbulos rojos, el hemograma completo, la velocidad de sedimentación y las pruebas de función hepática estaban dentro de límites normales. Presentó serología negativa para citomegalovirus (CMV), tuberculosis (TBC), virus Coxsackie, virus de Epstein-Barr, parvovirus y herpesvirus 6. El calcio en suero también fue normal. Cadenas livianas

libres en suero e inmunoelectroforesis en orina y suero eran normales. Basándose en estos hallazgos, la amiloidosis sistémica y el mieloma múltiple fueron excluidos como diagnósticos diferenciales. No hubo signos de enfermedad sistémica en nuestro paciente y el diagnóstico se estableció histológicamente. Se procedió a la resección local de la masa como tratamiento.

### CONCLUSIÓN

La amiloidosis laríngea es muy infrecuente; sin embargo, se debe considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes con disfunción laríngea. La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes, aunque se lleven a cabo los intentos de radioterapia. Preservar la función normal del órgano sigue siendo la prioridad.<sup>3</sup>

---

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de intereses.

---

### REFERENCIAS

1. Localized laryngeal amyloidosis: A case report and review of literature (Sonkhya, Mittal, Sonkhya, & Mehta, 2012).
2. Sanchorawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1331-41.
3. Endoscopic management of laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a series of eight patients ("Abstracts of Poster Presentations", 2010).

# Poliposis nasal en un paciente pediátrico con síndrome de Cornelia de Lange

Sebastián Aragón, Elián García Pita y Lourdes Príncipe

## RESUMEN

El síndrome de Cornelia de Lange es un trastorno malformativo múltiple congénito, provocado por diversos tipos de mutaciones genéticas, que se caracteriza por un fenotipo facial distintivo, anomalías en las extremidades superiores y retraso del crecimiento y del aparato psicomotor. El compromiso de la vía aérea superior en este síndrome es frecuente, y generalmente se manifiesta en forma de poliposis nasal. Esta entidad es de muy rara presentación y, a pesar de que la alteración genética por lo general se produce espontáneamente, también puede ser transmitida en forma autosómica dominante. Representa un reto diagnóstico y terapéutico para el médico tratante, por las múltiples alteraciones que los pacientes pueden llegar a presentar y por su difícil manejo.

En el presente trabajo exponemos un caso clínico de poliposis nasal tratado con éxito por vía endoscópica con asistencia de neuronavegador y microdesbridador, en una paciente pediátrica con síndrome de Cornelia de Lange, así como también realizamos una breve descripción de las características de esta enfermedad

**Palabras clave:** Cornelia de Lange, poliposis nasal.

## NASAL POLYPOSIIS IN A PEDIATRIC PATIENT WITH LANGE CORNELIA SYNDROME

### ABSTRACT

Cornelia de Lange syndrome is a multiple congenital malformation disorder, caused by different types of genetic mutation, and is characterized for distinctive facial phenotype, arms abnormalities and growth and psychomotor retardation. Upper airway compromise is also frequent, and is generally manifested through nasal polyposis. This entity is not frequently seen, and although the genetic disturbance is in most cases spontaneous, it can be also transmitted in autosomal dominant way. It represents a diagnostic and therapeutic challenge for the doctor in charge, because of the many disturbances and difficult management.

In this paper, we present a case report with nasal polyposis successfully treated endoscopically, with neuronavegador and microdebrider assistance, in a patient with diagnosis of Cornelia de Lange syndrome, and we describe the main features of this disease.

**Key words:** Cornelia de Lange, nasal polyposis.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(2): 53-56.

## INTRODUCCIÓN

La poliposis nasal se define como una patología inflamatoria crónica de la mucosa de los senos paranasales con formación de pólipos, que obedece a diferentes causas, entre ellas, los fenómenos alérgicos, los irritantes ambientales, los procesos infecciosos, etc. Clínicamente, se presenta con insuficiencia ventilatoria nasal, cefalea, sensación de plenitud o dolor facial y rinorrea anterior y/o posterior como síntomas principales. El síndrome de Cornelia de Lange es una entidad congénita con múltiples manifestaciones sistémicas, y a nivel de la vía aérea superior puede manifestarse con poliposis nasal como hallazgo más frecuente, requiriendo el tratamiento médico y/o quirúrgico correspondiente.

## CASO CLÍNICO

Se presenta a la consulta, en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital Italiano de Buenos Aires, una paciente de 18 años, con diagnóstico previo de síndrome de Cornelia de Lange, mostrando insuficiencia ventilatoria nasal, cefalea, rinorrea mucopurulenta anterior y posterior, de varios meses de evolución, sin respuesta al tratamiento médico adecuado con antibióticos y corticoides nasales. Se procedió a realizar un examen físico otorrinolaringológico completo y se constató la presencia de pólipos nasales en ambas fosas, así como también de puntos sinusales positivos, por lo que se solicitó una tomografía computarizada (TC) de macizo craneofacial sin contraste para completar la evaluación y definir una conducta terapéutica. La imagen mostró una ocupación con material con densidad de partes blandas de ambos senos maxilares y seno frontal derechos, celdillas etmoidales anteriores derechas y fosa nasal homolateral, lesiones de aspecto polipoideo en múltiples sectores del seno maxilar izquierdo, ocupación parcial de la fosa nasal derecha y obliteración del complejo

ostiomeatal del mismo lado. Se decidió realizar un nuevo esquema antibiótico por 15 días junto con corticoides vía oral y nasales. La tomografía computarizada de control solicitada un mes después de finalizar el tratamiento (Figs. 1 y 2) no mostró mejoría alguna, por lo que se decidió adoptar una conducta quirúrgica.

Se realizó un abordaje endoscópico nasal con la asistencia del neuronavegador. Se utilizó microdesbridador y se realizó una polipectomía bilateral, uncinectomía y antróstomía maxilar bilateral, etmoidectomía anterior y posterior derecha y permeabilización del receso y *ostium* frontal derechos (Figs. 3 y 4). En la visión endoscópica, como hallazgos, se observó que los senos maxilares eran hipoplásicos y que las celdas de *aggr nasi* y los senos frontales estaban hiperneumatizados. El material fue enviado a anatomía patológica y posteriormente se informó como pólipos de tipo inflamatorio. La paciente presentó

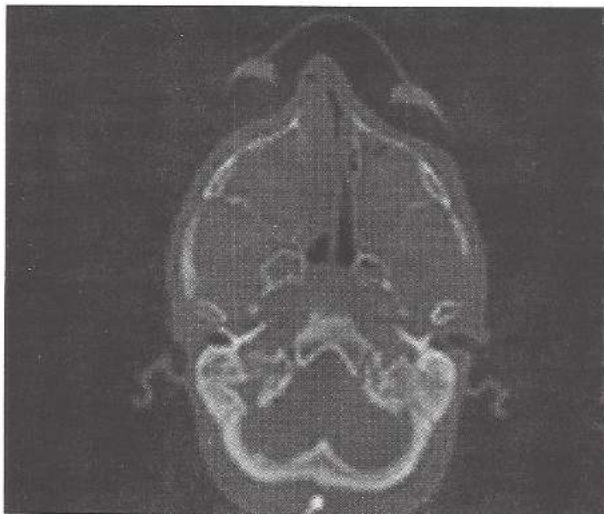


Figura 1. TC: corte axial.

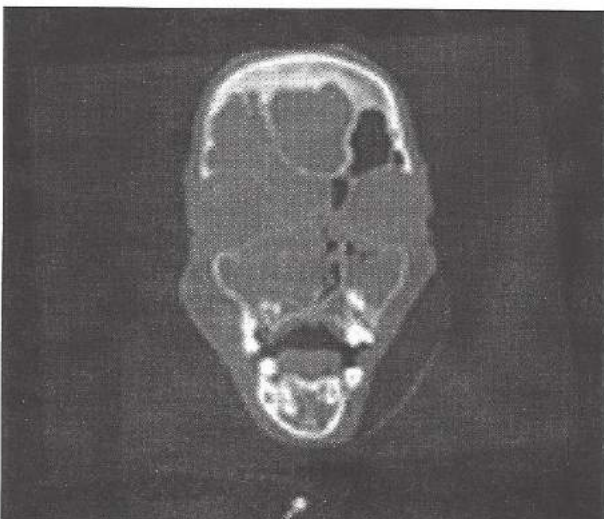


Figura 2. TC: corte coronal.

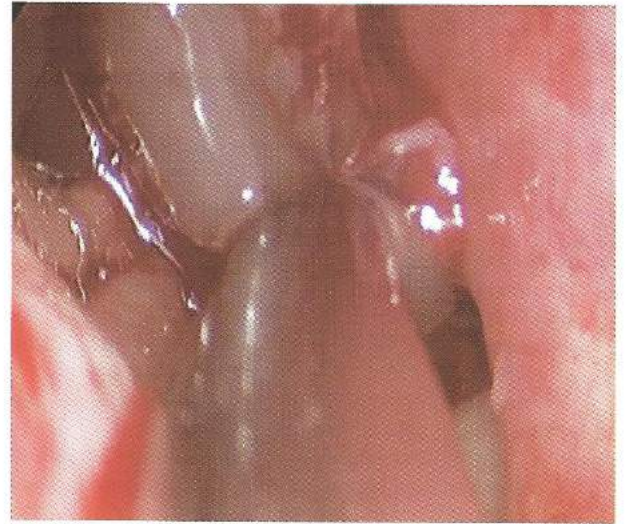


Figura 3. Exéresis de pólipos nasales.



Figura 4. Antróstomía maxilar derecha.

una buena evolución posoperatoria en los controles ambulatorios, sin recidiva de la enfermedad hasta la fecha.

#### DISCUSIÓN

El síndrome de Cornelia de Lange es una alteración genética que conduce a múltiples trastornos del crecimiento y desarrollo. Fue descrita por primera vez en 1933 por la Dra. Cornelia de Lange. Es un trastorno malformativo múltiple congénito que se caracteriza por un fenotipo facial distintivo, anomalías en las extremidades superiores y retraso del crecimiento y del aparato psicomotor. Muchos de los síntomas se pueden presentar en el nacimiento o a muy temprana edad.<sup>1</sup>

Presenta una incidencia estimada en 1 cada 10 000 a 30 000 recién nacidos vivos, y no tiene predominio de sexo.



Con respecto a su etiopatogenia,<sup>3</sup> la gran mayoría de los casos se deben a mutaciones espontáneas de genes, aunque también se encuentra descrita la transmisión autosómica dominante. El gen mutado en alrededor del 50% de los casos es el *NIPBL*, localizado en la región 5p13-14 del cromosoma 5. Está descrito un segundo gen, el *SMC1A*, en la región Xp11.2 del cromosoma X, y un tercero, el *SMC3*, en la región 10q25 del cromosoma 10. Estos dos últimos genes parecen correlacionarse con una forma más suave del síndrome y se encuentran afectados menos frecuentemente. Todos ellos tienen en común el codificar proteínas implicadas en el complejo de cohesinas. Esta máquina proteica parece tener un papel fundamental en la cohesión cromosómica durante la replicación y reparación del ADN, y en la segregación coordinada de las cromátidas hermanas. Su mutación ha dado lugar a un nuevo tipo de enfermedades denominadas "cohesinopatías", que por el momento incluyen este síndrome y el síndrome de Roberts. Entre las características clínicas de la enfermedad se presentan bajo peso al nacer, crecimiento retardado, baja estatura, microcefalia, cejas y pestañas muy largas, nariz pequeña y respingona y labios finos en V invertida.<sup>2</sup> Otras características frecuentes son hirsutismo, reflujo gastroesofágico (90%), convulsiones, retraso mental (de leve a profundo), malformaciones cardíacas (25%), fisura del paladar, anomalías intestinales y genitourinarias, poliposis nasal, pérdida de audición neurosensorial o conductiva (otitis media con efusión -OME- y/o otitis media aguda -OMA-, reiteradas), alteraciones en la vista (miopía, ambliopía, conjuntivitis crónica, ojo seco, estrabismo y nistagmo), así como retraso en el desarrollo y crecimiento prenatal y posnatal. La patología respiratoria ocurre en el 25% de los casos, alguna vez como resultado del reflujo. Las anomalías de los miembros consisten en la ausencia de la parte superior en uno o más de ellos (focomelia) o la falta de un dedo o más de las manos o de los pies (oligodactilia), manos y pies pequeños, unión parcial del segundo y tercer dedo de los pies y un 5º dedo (meñique) curvado. En cuanto a las características conductuales, los pacientes suelen tener comportamientos autolesivos característicos como morderse los dedos, los labios y los brazos, retraso del lenguaje y diferentes problemas de conducta como poca habilidad en las relaciones sociales, comportamiento estereotipado y poca expresión facial de las emociones.

Este síndrome tiene varias formas de presentación: la tipo 1 (o clásica) es la forma más severa y la más frecuentemente asociada a las alteraciones del gen *NIPBL*; la tipo 2, que constituye la forma más leve, y la tipo 3, que presenta una gran variabilidad clínica.

En el desarrollo de estos niños siempre es imprescindible la estimulación temprana y un programa de desarrollo neurológico para el buen funcionamiento de todas las áreas.<sup>4</sup> Es fundamental mantener alrededor del niño un ambiente confortable y eliminar los elementos perturbadores que puedan ac-

tivar la posible tendencia a la excitabilidad, la hiperactividad o al comportamiento autoagresivo. En el recién nacido y el lactante, la dificultad para la alimentación es muy frecuente y se deberá tratarlos tempranamente con métodos médicos habituales y eventualmente, en caso de ser necesario, con un tratamiento quirúrgico. La mayoría de los problemas comunes que presentan los niños pueden ser tratados por un pediatra que tenga experiencia en el desarrollo o en el comportamiento. Respecto de la sordera de grado variable que aparece en el 20% de los casos, el diagnóstico y tratamiento debe ser precoz, pues el retardo del lenguaje estaría condicionado por ella. Los problemas persistentes de comportamiento que no pueden controlarse con medicamentos requieren la atención de un especialista en psicología del comportamiento. Obviamente, todas aquellas alteraciones cardíacas, intestinales, genitourinarias, etc. deben recibir el tratamiento médico y/o quirúrgico correspondiente.

La esperanza de vida de las personas que padecen dicho síndrome es variable. Anteriormente, muchos niños fallecían debido a problemas médicos serios en la infancia que no se detectaban a tiempo. Actualmente pueden vivir mucho tiempo en el ambiente familiar si se les proporcionan buenas terapias y una oportuna atención médica.

La patología polipoidea nasal se define como un proceso inflamatorio crónico de la nariz y los senos paranasales.<sup>5</sup> Cursa con la formación de pseudotumores benignos, generalmente recidivantes, que ocupan dichas cavidades. Su patogenia es de origen desconocido, pero participarían los fenómenos alérgicos, el hábito tabáquico y la contaminación ambiental, entre otros. Puede ocurrir en cualquier edad y sexo. Los síntomas más comunes son: insuficiencia ventilatoria nasal (respiración bucal, ronquidos), alteración o anulación del olfato (anosmia), rinorrea anterior y/o posterior, entre otras. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, la rinofibrolaringoscopia (nos permite ver la localización y extensión de los pólipos) y la tomografía computarizada (ocupación de nariz y senos paranasales con material de densidad de partes blandas que no realza con la administración de contraste yodado). Otro estudio es la resonancia magnética (RM), que no suele solicitarse rutinariamente.

El tratamiento de los pólipos nasales se realiza por dos mecanismos:<sup>6,7</sup>

- 1) Medicamentos: se utilizan los corticoides, en ocasiones asociados con antibióticos. Los corticoides se suelen dar en forma inyectable o en comprimidos. También existen corticoides en forma de aerosol nasal, generalmente con buenos resultados asociados.
- 2) Cirugía: se debe realizar una cirugía "videoendoscópica rinosinusal" para efectuar la exéresis de los pólipos y la apertura de los *ostium* de drenaje de los senos paranasales. Hay distintos grados de poliposis; los casos leves se pueden tratar con medicación exclusivamente. En los casos más avanzados se aconseja la asociación de medicación y cirugía. La cirugía se realiza bajo anestesia general, por

lo común en forma ambulatoria. En aquellos pacientes en los que existen malformaciones o alteraciones del macizo craneofacial producto de cirugías previas o traumatismos, la cirugía se torna más dificultosa como producto de la pérdida de los reparos anatómicos normalmente presentes; en estos casos puede ser útil la navegación intraoperatoria para facilitar el procedimiento quirúrgico.<sup>8,9</sup>

### CONCLUSIONES

El síndrome de Cornelia de Lange es un trastorno malformativo múltiple congénito, de origen genético,

caracterizado por un fenotipo facial distintivo, anomalías en las extremidades superiores y retraso del crecimiento y del aparato psicomotor. Suele comprometerse también la vía aérea superior, generalmente en forma de poliposis nasal, requiriendo un tratamiento médico y/o quirúrgico adecuado. Representa un reto diagnóstico y terapéutico para el médico tratante debido a las múltiples alteraciones que los pacientes pueden llegar a presentar. Creemos necesario que el manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario debido a la complejidad que presentan.

---

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de intereses.

---

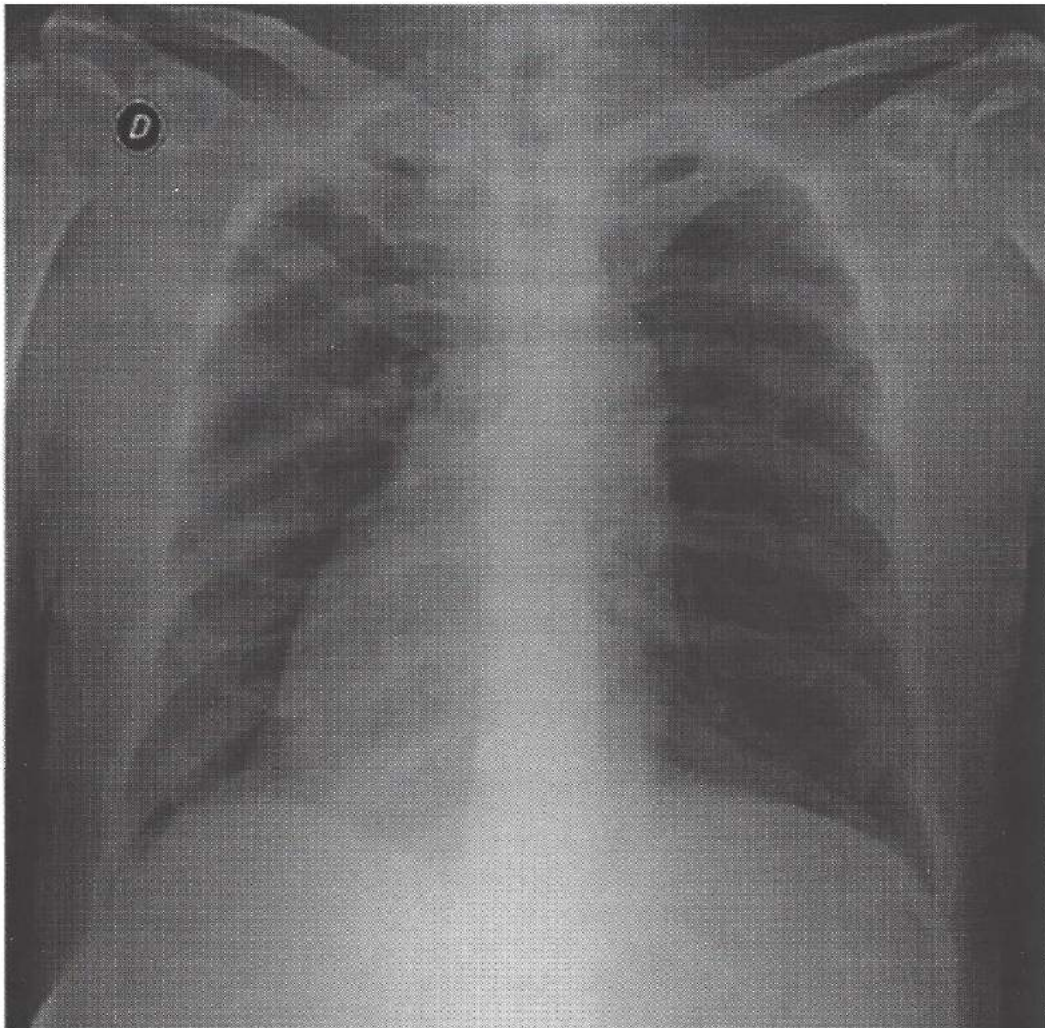
### REFERENCIAS

1. Reddy HB, Neclaveni K, Hari Kumar KV. Cornelia de Lange syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):763.
2. Hei MY, Chen J, Wu LQ, et al. [Cornelia de Lange syndrome: report of a case and the review of literature on 17 cases]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2012;50(8):606-11.
3. Mathlouthi N, Jellouli MA, Ben Temime R, et al. [Cornelia de Lange syndrome]. *Tunis Med.* 2012;90(6):491-2.
4. Johns DA, Bhonsale DL, Shivashanker VY, et al. Aesthetic and functional management of a patient with Cornelia de Lange syndrome. *Contemp Clin Dent.* 2012;3(Suppl 1):S86-91.
5. Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(6):473-8.
6. Berkiten G, Salturk Z, Topaloglu I. Efficacy of systemic steroid treatment in sinonasal polyposis. *J Craniofac Surg.* 2013;24(3):e305-8.
7. Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2013;123(10):2347-59.
8. Burduk PK, Dalke K, Kaźmierczak W. [Intraoperative navigation system in endoscopic sinus surgery]. *Otolaryngol Pol.* 2012;66(4 Suppl):36-9.
9. Cheng L, Cao R, Meng G, et al. [Application of computer assisted navigation system in endoscopic sinus and skull base surgery]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2012p;26(17):796-8.

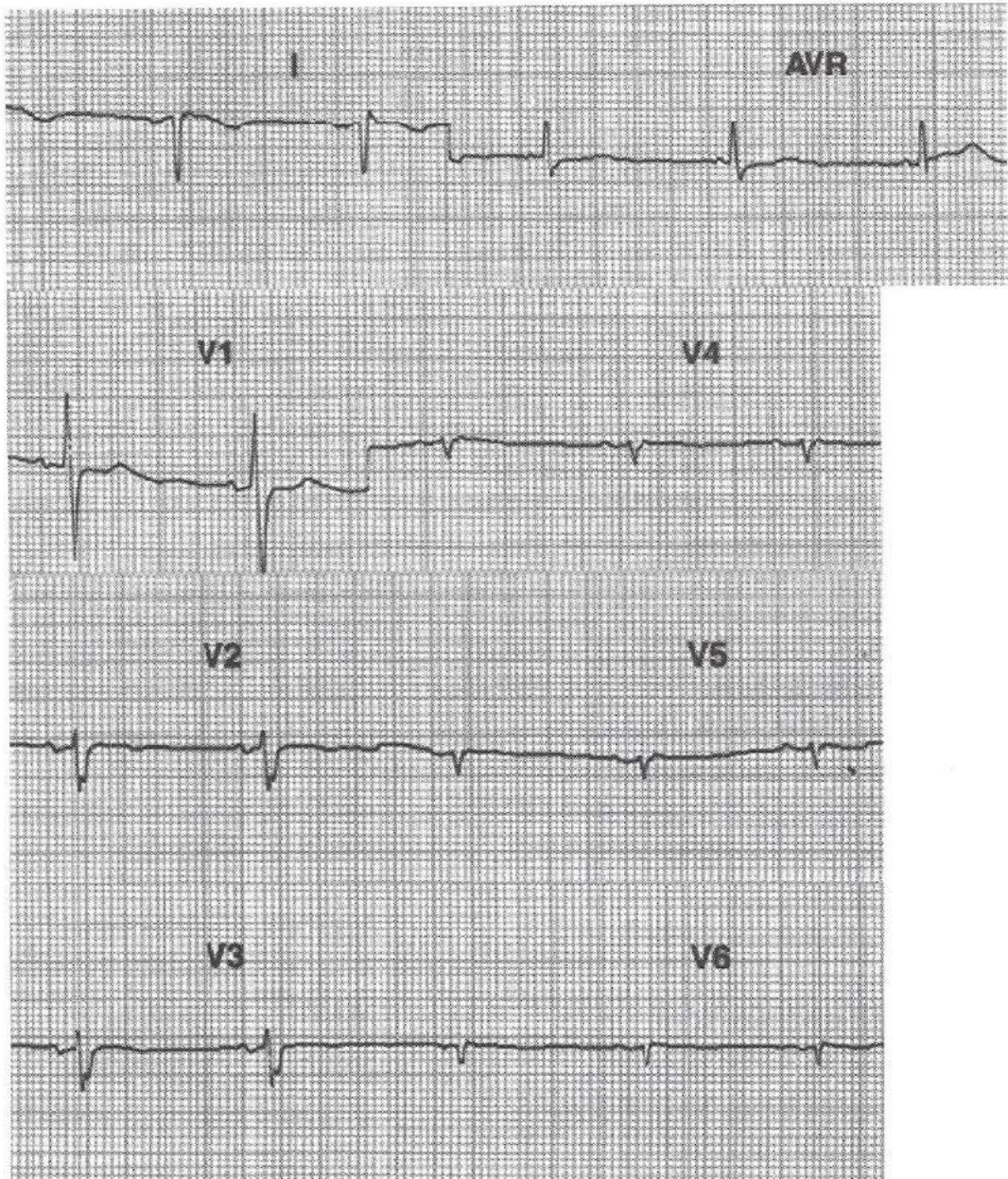
## Dextrocardia

Un hombre de 81 años ingresa con cuadro de colecistitis y tiene antecedentes de aneurisma de aorta abdominal infrarrenal, enfermedad coronaria, insuficiencia renal e hipertensión arterial. La radiografía muestra dextrocardia con "imagen en espejo", donde la posición de las cámaras del corazón y los grandes vasos muestra que están exactamente al revés de la situación normal. El electrocardiograma revela una "imagen en espejo" de un electrocardiograma normal. El ecocardiograma mostró la dextrocardia, con válvulas y cavidades cardíacas normales. En la ecografía abdominal la posición de los órganos era normal.

La dextrocardia es una anomalía cardíaca posicional en la que el corazón se encuentra en el hemitórax derecho con su ápice dirigido hacia la derecha y en sentido caudal. La mala posición no está causada por anomalías extracardíacas. La incidencia es de 1 caso cada 10 000 personas en la población general; afecta por igual a hombres y mujeres. En el *situs*



**Figura 1.** Radiografía que muestra dextrocardia con "imagen en espejo".



**Figura 2.** El electrocardiograma muestra una "imagen en espejo" de un electrocardiograma normal.

*inversus* con dextrocardia o *situs inversus totalis*, la posición cardíaca de las cámaras auriculares y las vísceras abdominales se ubica como una imagen en espejo de la anatomía normal. El síndrome de Kartagener ocurre en el 25% de los pacientes que presentan dextrocardia con imagen en espejo. Se caracteriza por la tríada de *situs inversus*, sinusitis y bronquiectasias. La dextrocardia debe diferenciarse de la dextroversión, que es secundaria a desplazamiento del corazón hacia la derecha por condiciones cardíacas o extracardíacas.

Residencia de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires  
Correspondencia: revista@hospitalitaliano.org.ar

#### **BIBLIOGRAFÍA**

Maldjian PD, Saric M. Approach to dextrocardia in adults: review. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6 Suppl):S39-49.

# Screening de cáncer de pulmón: aportes de una reunión a la discusión interdisciplinaria

Marina Ulla, Raúl Guillermo Espinosa y Karin Kopitowski

## RESUMEN

Si bien la prevención primaria es la principal estrategia destinada a reducir el cáncer de pulmón, la detección precoz por un método complementario capaz de reducir la mortalidad por esta enfermedad resulta cada vez de mayor interés. Si la detección con tomografía computarizada de baja dosis (TCBD) se convierte en rutina, deberá conocerse y evaluar el riesgo por los posibles daños e identificar las estrategias para limitarlos.

**Palabras clave:** *screening*, cáncer, pulmón.

## LUNG CANCER SCREENING: CONTRIBUTIONS FROM ONE MEETING TO THE INTERDISCIPLINARY DISCUSSION

### ABSTRACT

While primary prevention is the main strategy to reduce lung cancer, early detection by a complementary method capable of reducing mortality from this disease is increasingly of interest. If detection with Low-Dose Computed Tomography (TCBD) becomes routine, the risk for damage and identification of strategies for limiting it must be assess.

**Key words:** screening, cancer, lung.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(2): 59-64.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de pulmón se produjo en aproximadamente 1,8 millones de pacientes en 2012 y causó un estimado de 1,6 millones de muertes.<sup>1</sup> Es la causa más común de muerte por cáncer en los hombres desde 1953, y en 1985 se convirtió en la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres.

El tabaquismo aparece como el factor etiológico principal al punto de que la incidencia de cáncer de pulmón en una población refleja en gran medida la prevalencia del tabaquismo. El tabaquismo es la principal causa de enfermedad y muerte prevenible en el mundo. Se considera que ocasionó más de 6 millones de muertes en 2010 a nivel global, incluyendo el tabaquismo pasivo. En la Argentina es responsable de una importante cantidad de muertes, enfermedad y costos sanitarios altísimos. Genera el 13,6% de todas las muertes que se producen en el país (cáncer de pulmón, enfermedades cardiovasculares y enfermedad pulmonar obstructiva crónica[EPOC]).

La Organización Mundial de la Salud estima que, en el año 2025, la mortalidad atribuida al cáncer pulmonar habrá

aumentado 2 o más veces en todo el mundo, fundamentalmente a expensas de los países menos desarrollados y debido primordialmente a la globalización en el consumo de tabaco.

En los no fumadores, los factores de riesgo importantes para el cáncer de pulmón son la exposición al humo de otros fumadores, la exposición al radón y la exposición ocupacional a agentes carcinógenos pulmonares, como el asbesto. El consumo de cigarrillos suele interactuar con estos otros factores. Luego del diagnóstico, la tasa de supervivencia global del cáncer de pulmón es inferior al 10%.

Las estrategias destinadas a reducir el tabaquismo son las más eficaces para prevenir el cáncer de pulmón (prevención primaria). Desde hace tiempo, ha habido interés creciente en estrategias de prevención secundaria destinadas a ver si la detección precoz por algún método complementario era capaz de reducir la mortalidad por esta enfermedad.

El 26 de junio del año 2014 se realizó en el Hospital una reunión multidisciplinaria sobre *Screening* de Cáncer de pulmón con TC de baja dosis (TCBD) en pacientes tabaquistas de alto riesgo. En ella se discutieron beneficios, riesgos, costos y si resultaría útil y factible de desarrollar en nuestro hospital.

Así como en el resto del mundo y en diferentes sociedades científicas de reconocimiento internacional, este importante tema es generador de controversia.

Con posterioridad recibimos la invitación del director de la Revista para escribir una revisión de este tema.

Recibido: 26/08/2014

Aceptado: 4/09/2014

Sección Tomografía Central (M.U.), Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria (R.G.E, K.K.), Hospital Italiano de Buenos Aires  
Correspondencia: marina.ulla@hospitalitaliano.org.ar

Nuestro objetivo es ofrecer una revisión exhaustiva de la evidencia disponible sobre las fortalezas y debilidades en la implementación de un programa de *screening* (cribado) de cáncer de pulmón con TCBD.

### ¿Por qué y cómo surge en el mundo el *screening* de cáncer de pulmón con TCBD?

En agosto de 2011, el Instituto Nacional del Cáncer publicó en *The New England Journal of Medicine* los resultados de su *National Lung Screening Trial* (NLST). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en el que se estudiaron fumadores de alto riesgo en dos ramas: con TC de dosis baja (TCBD) o con una radiografía de tórax convencional. El hallazgo clave del estudio que generó y despertó el debate fue su conclusión: una reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón en un 20% en la población estudiada con TCBD y de un 6,7% por otras causas en comparación con el grupo de la radiografía.<sup>2</sup>

El estudio también plantea otras formas de interpretación de los resultados presentados y cuestiones que merecen ser revisadas y tenidas en cuenta. En particular la conducta ante eventuales hallazgos indeterminados o sospechosos en la TCBD y, en menor medida, el potencial daño por radiación.

### ¿Qué dicen o recomiendan y hacen otras sociedades científicas?

Varias sociedades comenzaron entonces a revisar –y aún están revisando y evaluando– la evidencia del NLST con

el propósito de elaborar guías para la detección temprana del cáncer de pulmón.

• *The US Preventive Services Task Force* (USPSTF) es un panel independiente (no federal) de expertos en prevención y medicina basada en la evidencia. Está compuesto por proveedores primarios de salud (internistas, pediatras, médicos de familia, etc.) que revisan un tema determinado con el fin de elevar recomendaciones. Estas se basan en el análisis de los eventuales beneficios y daños en la realización de un *screening*, sin tener en cuenta los aspectos económicos. Es norma en los Estados Unidos que una recomendación de grado B de la USPSTF debe ser cubierta por las aseguradoras de salud privadas sin necesidad de copago (Cuadro 1).

Según la USPSTF, el *screening* de cáncer de pulmón con TCBD tiene un –grado B moderado de beneficio– en pacientes de alto riesgo (mejoró un 16% la mortalidad por cáncer de pulmón y 6% la mortalidad general)(véase Cuadro 1).<sup>3</sup>

La recomendación de la USPSTF es:

- realizar un *screening* anual con TCBD a la población entre 55 y 80 años de fumadores actuales o hasta hace 15 años (si cumple 15 años sin fumar durante el *screening*, este cesa) de más de 30 paquetes/año, sin otra patología que limite su vida o impida una cirugía pulmonar (si aparecen estas patologías durante el *screening*, este cesa).<sup>3</sup>
- tener en cuenta que, si bien el beneficio del *screening* es la detección precoz del cáncer de pulmón, los problemas son: 1) no previene todas las muertes por cáncer, 2)

**Cuadro 1.** Muestra lo que significa cada “grado” o recomendación de la USPSTF y su implicación clínica. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/grades.htm>

Grado	Definición	Sugerencia en la práctica
A	La USPSTF lo recomienda. Existe alta certeza de que el beneficio neto es sustancial.	Ofrecer o proveer la práctica.
B	La USPSTF lo recomienda. Existe alta certeza de que el beneficio neto es moderado o existe certeza moderada de que el beneficio neto es moderado a sustancial.	Ofrecer o proveer la práctica.
C	La USPSTF recomienda ofrecer o proveer selectivamente el servicio a pacientes específicos basándose en la justificación profesional y las preferencias del paciente. Existe al menos moderada certeza de que el beneficio neto es pequeño.	Ofrecer o proveer la práctica a pacientes seleccionados dependiendo de cada circunstancia individual.
D	La USPSTF no lo recomienda. Existe moderada o alta certeza de que no hay beneficio o que los daños superan los beneficios.	Rechazan el uso de la práctica.
E	La USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para establecer un balance entre los beneficios y los daños de la práctica. Falta evidencia, o es de poca calidad o conflictiva.	Leer las consideraciones clínicas de la USPSTF. Si la práctica es ofrecida, el paciente debe entender la falta de certeza entre los beneficios y los daños.

no debe reemplazar a la cesación tabáquica sino ser un complemento.<sup>3</sup>

- tener en cuenta los daños potenciales del *screening*: falsos positivos (95% de los nódulos detectados no llevan a cáncer de pulmón), requerimiento de métodos invasivos y –disponibilidad– hospitalaria a esta demanda, estrés psicológico para el paciente, falsos negativos, –sobrediagnóstico– y daño por radiación (dependiendo de la edad de comienzo y el número de TC realizadas).<sup>3</sup>

- la decisión de entrar en el *screening* debe ser compartida entre médico y paciente. Deben darse a conocer y explicar los beneficios y posibles daños, dejando en claro que no todos los cánceres detectados van a ser curados con seguridad ni que todos los cánceres encontrados por rastreo habrían evolucionado hasta hacerse clínicamente importantes.<sup>3</sup>

• **La American Lung Association (ALA)** creó un Comité de *Screening* de Cáncer de pulmón cuyas recomendaciones (en constante revisión) son las siguientes:

-La mejor manera de prevenir el cáncer de pulmón causado por el consumo de tabaco es no iniciar el hábito o dejar de fumar.<sup>4</sup>

-El *screening* con TCBD debe ser recomendado para aquellas personas que cumplan con los criterios del NLST: fumadores actuales o anteriores, de entre 55 y 74 años, con historia de tabaquismo de al menos 30 paquetes/año, sin antecedentes de cáncer de pulmón.<sup>4</sup>

-Las personas no deben realizarse una radiografía de tórax para la detección del cáncer de pulmón.<sup>4</sup>

-El *screening* con TCBD no debe ser recomendado para todo el mundo.<sup>4</sup>

La ALA reconoce la necesidad de desarrollar materiales educativos de salud pública que describan el proceso de detección de cáncer de pulmón para ayudar a los pacientes y médicos a hablar entre sí. Estos materiales educativos deben incluir información que explique y aclare: la diferencia entre un proceso de *screening* y el de un examen de diagnóstico; los beneficios, riesgos y costos (emocional, físico y económico) y que no todos los cánceres de pulmón se detectan a través del uso de la TCBD.<sup>4</sup>

• Más de 40 sociedades médicas han solicitado proporcionar cobertura nacional de *Medicare* para el *screening* del cáncer de pulmón, entre ellas: *Lung Cancer Alliance*, *Society of Thoracic Surgeons*, *American College of Radiology (ACR)*, *American Thoracic Society (ATS)*, *American College of Chest Physicians*, *American Society of Clinical Oncology*, *American Cancer Society*, *National Comprehensive Cancer Network*.

*Medicare* es el programa de seguro de salud del gobierno de los Estados Unidos para personas mayores de 65 años. Algunas personas menores de 65 años también pueden reunir los requisitos para *Medicare*, incluidas aquellas con discapacidades, insuficiencia renal permanente o esclerosis lateral amiotrófica. *Medicaid* es un seguro médico

disponible para ciertas personas y familias con ingresos y recursos limitados.

El 10 de noviembre pasado *Medicare* y *Medicaid* propusieron que la evidencia es suficiente para incluir la cobertura una vez al año con TCBD en el *screening* de cáncer de pulmón con el adecuado asesoramiento y toma de decisión compartida, y para los beneficiarios apropiados, que cumplan con los criterios de elegibilidad que ellos describen.<sup>5</sup>

### ¿Qué tengo que saber para educar y transmitir a mis pacientes en consultorio?

Se deben conocer entonces los riesgos, potenciales daños y/o beneficios, y tomar en conjunto con el paciente una decisión basada en información. Todo *screening* conlleva un riesgo. Pero es la cesación tabáquica el método más importante para reducir la morbilidad y mortalidad de cáncer de pulmón. Para los fumadores y exfumadores, el beneficio absoluto en términos de reducción de la mortalidad parecería superar los daños del rastreo. No hay otra forma comprobada para buscar y detectar el cáncer de pulmón en un estadio temprano, cuando es tratable y hasta curable.

### ¿Cuáles son los potenciales daños?

Resulta fundamental entender el daño potencial para transmitir y poner en foco la expectativa del paciente.

- **Falsos positivos**, que pueden dar lugar a procedimientos invasivos aumentando la carga económica y psicológica. Para hacer frente a este daño potencial se han generado mejoras en los protocolos (*Lung-RADS Version 1.0 Assessment Categories Release date: April 28, 2014*) y ajustes en el umbral de tamaño del nódulo reduciendo significativamente las tasas de falsos positivos. En el NLST, un 1,2% de los pacientes en los que no se encontró cáncer de pulmón fueron sometidos a un procedimiento invasivo como una biopsia o broncoscopia, y un 0,7% de los pacientes sin cáncer fueron tratados con toracoscopia, mediastinoscopia o toracotomía.<sup>6</sup>

- **Sobrediagnóstico y hallazgos incidentales**: en el *screening* también pueden detectarse otros tumores o afecciones indolentes (hallazgos incidentales) que de otra manera no causarían síntomas clínicos, pero cuyo descubrimiento lleva al paciente en una cascada diagnóstica que suele requerir más estudios a fin de aclarar la naturaleza del hallazgo. En la literatura, el porcentaje descrito de tomografías adicionales realizadas en la población que se realizó el *screening* va del 1 al 44,6%.<sup>7-8</sup> O también pueden detectarse cánceres de pulmón que por su lento crecimiento no hubieran afectado la vida de los pacientes si no se trataran. Esto generaría: costos adicionales por indicación de prácticas adicionales, ansiedad y complicaciones asociadas a procedimientos y tratamientos invasivos innecesarios. El sobrediagnóstico no es un problema de diagnóstico, es un problema de pronóstico. En el paciente individual, el hallazgo de un cáncer de pulmón amerita que se trate acor-

de con los protocolos existentes. Es imposible determinar en el paciente individual si ese cáncer es o no un caso de sobrediagnóstico. La evidencia de sobrediagnóstico surge de datos epidemiológicos. Dicho de otro modo, hay pacientes que podían sentir que –gracias al rastreo– han salvado su vida por el hallazgo de un pequeño e incipiente tumor, cuando en realidad solo le hemos hecho un diagnóstico que no necesitaba porque jamás le habría traído consecuencias.

- **Radiación:** los rayos X (utilizados en tomografía computarizada y radiología) forman parte (junto con los rayos gamma y cósmicos) de la radiación ionizante. Tienen el potencial de ser perjudiciales o beneficiosos para los seres humanos.

Existen varias definiciones de dosis de radiación. La que pondera la susceptibilidad de daño de los diferentes tejidos es la dosis efectiva (E). Su unidad de medida es el mSv y su fórmula es la siguiente:  $E = FC \times Dose \text{ Length Product}$  o DLP. Es el producto de un factor de conversión (FC) establecido para cada tejido a una edad determinada por el DLP. Este último parámetro (DLP) lo brinda el tomógrafo.<sup>9</sup> La exposición a la radiación es un riesgo pero debemos saber cuánto y cuál es el riesgo para poder transmitirlo a nuestros pacientes. La dosis E promedio en una TC de tórax común es de 6-8 mSv, en una TCBD se reduce a 1,5 mSv. Con el nuevo tomógrafo de 320 filas de detectores recientemente instalado en el Hospital Central ya se han realizado TCBD con dosis E de 0,6 mSv. La dosis E promedio anual para el cuerpo entero proveniente de fuentes naturales en Estados Unidos es de 3 mSv por año. Esta dosis es inevitable de absorber, todos estamos expuestos a la radiación proveniente del medioambiente. Solo se menciona para conocimiento de los lectores.<sup>10</sup> Los límites legales anuales en nuestro país para los trabajadores de la salud son: 20 mSv para cuerpo entero, 500 mSv para manos, 2 mSv para el período de gestación en embarazadas, mientras que las recomendaciones internacionales fijan en 20 mSv el límite anual para el cristalino. El riesgo de desarrollar un tumor por exposición a estudios radiológicos disminuye progresivamente con la edad. Después de exámenes radiológicos repetidos se observó una inducción al cáncer con dosis superiores a los 500 mSv.<sup>11</sup>

## CONCLUSIONES

La decisión de realizar una TCBD para *screening* de cáncer de pulmón debe ser compartida entre médico y paciente basada en información.

Para implementar un programa de *screening* se necesitan más investigaciones que permitan:

-dirigir el *screening* con TCBD a las personas con mayor riesgo de enfermedad (¿cuál sería la cantidad de personas elegibles para una TCBD?). Existen y se están validando reglas de predicción a fin de seleccionar la población de mayor riesgo basal y por lo tanto más pasible de ser beneficiada con el rastreo.

-mejorar la diferenciación entre los nódulos pulmonares benignos y malignos.

-hallar indicadores tempranos de la agresividad la enfermedad.

-conocer valores de costo-efectividad locales.

No es menor considerar que los resultados del NLST se registran en centros de excelencia norteamericanos con una tasa de complicaciones que es la mitad de la que tienen en otros centros del mismo país. ¿Pueden “extrapolarse” a nuestro entorno?

Si la detección con TCBD se convierte en rutina, deberá evaluarse el riesgo de los daños e identificar los métodos para limitarlos. También es importante seguir evaluando las consecuencias psicosociales en los pacientes que se someten a la detección. Las respuestas psicológicas al *screening* y a los resultados anormales o normales pueden ser diferentes entre los pacientes que participan en los estudios de investigación y la población general. Ante una TC normal el fumador: ¿deja de fumar? ¿o fuma hasta que en alguna TC aparece una imagen sospechosa?

Teniendo en cuenta el elevado número de fumadores antiguos y actuales en la población de riesgo para el cáncer de pulmón, se espera que la identificación y el tratamiento del cáncer de pulmón en una etapa temprana, derivados del *screening*, aclaren el equilibrio entre los beneficios y los daños asociados con el cribado. Por otra parte, las acciones de salud pública para reducir el tabaquismo siguen siendo el método más importante para reducir la morbilidad y la mortalidad por cáncer de pulmón y de otras causas de muerte en fumadores (otros cánceres y la enfermedad cardiovascular).

**Agradecimiento:** Por sus valiosas opiniones y colaboraciones agradecemos a los Dres. Juan Arturo Precerutti, Javier Pollán, Hernán Michelangelo, Lisandro Paganini y Alberto Seehaus.



## REFERENCIAS

1. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. En: Stewart BW, Wild CP (eds). World cancer report. Lyon: World Health Organization; 2014.
2. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
3. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):330-8.
4. American Lung Association. Providing guidance on lung cancer screening to patients and physicians: April 23 2012. [Internet]. Chicago, IL: the Association; 2012. [Citado: 23/08/2014]. Disponible en: <http://www.lung.org/lung-disease/lung-cancer/lung-cancer-screening-guidelines/lung-cancer-screening.pdf>
5. Centers for Medicare and Medicaid Services. Proposed decision memo for screening for lung cancer with low dose computed tomography (LDCT) (CAG-00439N) [Internet]. Baltimore, MD, CMS; [2014]. [Citado: 2/12/2014]. Disponible en: <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-proposed-decision-memo.aspx?NCAId=274&NcaName=Screening+for+Lung+Cancer+with+Low+Dose+Computed+Tomography+%28LDCT%29&ExpandComments=n&bc=AiAAAAAAAgAAAA%3D%3D&>
6. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012;307(22):2418-29. Errata en : *JAMA*. 2012;308(13):1324. *JAMA*. 2013;309(21):2212.
7. Veronesi G, Bellomi M, Mulshine JL, et al. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: a non-invasive diagnostic protocol for baseline lung nodules. *Lung Cancer*. 2008;61(3):340-9.
8. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):911-20.
9. McNitt-Gray MF. AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Topics in CT. Radiation dose in CT. *Radiographics*. 2002;22(6):1541-53.
10. Mettler FA Jr, Huda W, Yoshizumi TT, et al. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology*. 2008;248(1):254-63.
11. Tubiana M. Computed tomography and radiation exposure. *N Engl J Med*. 2008;358(8):850; author reply 852-3.

## ANEXO

A continuación se anexa una serie de "herramientas" para compartir con los pacientes y para el médico que puede ayudar a tomar la decisión de realizar el *screening*:

### Material para compartir entre el paciente y el médico:

Véase el siguiente folleto: ([http://cancer.dartmouth.edu/lung\\_thoracic/documents/NCCC\\_\\_Decision\\_Lung\\_Cancer\\_Screening.pdf](http://cancer.dartmouth.edu/lung_thoracic/documents/NCCC__Decision_Lung_Cancer_Screening.pdf))

1) ¿Qué es el *screening* (cribado) de cáncer de pulmón?

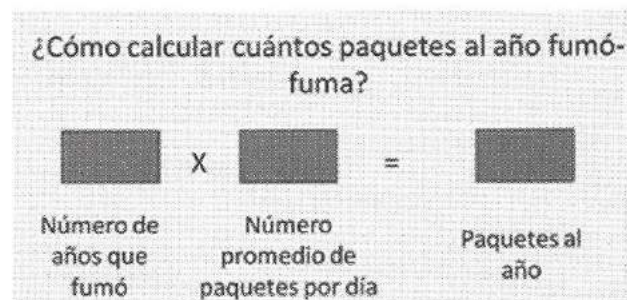
El *screening* de cáncer de pulmón busca signos de la enfermedad antes de la aparición de síntomas en los pacientes que están en alto riesgo.

2) ¿Usted está considerado como paciente de alto riesgo para padecer cáncer de pulmón?

-Está incluido en el grupo de alto riesgo del NLST (55-74 años, fumador o exfumador de 30 paquetes/año)

-Genética.

-¿Historia como fumador? ¿Paquetes por año?



-¿Otro tipo de exposición? ¿Ocupacional?

3) ¿Cuál es su estado de salud actual? ¿Tiene comorbilidades como la EPOC?

4) ¿Cuáles son sus opciones de *screening*? (El médico debe eliminar la radiografía de tórax).

5) ¿Dónde realizar la TCBD? En centros médicos con acceso a programas multidisciplinares de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón.

### Riesgos:

1) ¿Cuáles son algunas de las complicaciones de este procedimiento de diagnóstico?

-Falsos positivos

-Falsos negativos

2) ¿Cuál es la exposición acumulativa a la radiación?

3) ¿Cuáles son las incógnitas?

**Costos:**

- 1) ¿Mi cobertura médica cubre una TC?
- 2) ¿Cuánto cuesta una TC? ¿Qué pasa con el costo de procedimientos que se originen a partir de probables hallazgos en la TC?
- 3) ¿Cómo van a afectar los resultados de un *screening* mi calidad de vida? (¿si es diagnóstico indeterminado?)

**Material para el médico: ¿Debo hacerle *screening* a mi paciente?**

Puntos para recordar:

1) **No ofrecer una RX como opción para el *screening*.**

2) Derivar a los pacientes solo a los centros calificados, los que proporcionan TCBD y un equipo multidisciplinario para el seguimiento.

**Antes de la consulta:** preguntas para reflexionar

- 1) ¿Mi paciente cumple con los criterios del NLST u otro perfil de alto riesgo que lo hacen un buen candidato para el *screening* con TCBD?
- 2) ¿Cuáles fueron los resultados del NLST? La reducción en un 20% de la mortalidad por cáncer de pulmón.
- 3) ¿Cuáles son los beneficios/riesgos para mi paciente si se hace el *screening*?

**Durante la consulta:**

- 1) Realizar una historia clínica completa y determinar comorbilidades posibles (¿conducta espirometría?).
- 2) Incentivar y defender la cesación tabáquica.
- 3) Educar sobre los síntomas de la enfermedad pulmonar subyacente.
- 4) Hablar sobre los beneficios/riesgos y posibles asociados con el proceso de *screening*.
- 5) Si deciden realizar el *screening*:
  - disponibilidad
  - solicitar TCBD
  - seguimiento multidisciplinario.

# Arte y naturaleza humana XVI

Carlos G. Musso y Paula A. Enz

## RESUMEN

La capacidad de crear algo y de transmitirlo a las generaciones venideras es un rasgo que caracteriza a nuestra especie. La creatividad, en definitiva, es producto de una mayor conectividad, tanto en el plano individual (encefálico) como grupal (social). Arnold Schönberg, que con su creatividad revolucionó la concepción de la composición musical occidental, lo hizo basándose precisamente en un principio de la creatividad: la conectividad, al jerarquizar la relación entre los tonos (música atonal) por sobre la preponderancia de un tono sobre los otros (música tonal).

**Palabras clave:** creatividad, Noche transfigurada, Schönberg.

## ART AND HUMAN NATURE XVI

### ABSTRACT

The ability to create something and to pass it to the future generations is a feature that characterizes our species. Creativity is ultimately a result of increasing connectivity, both at individual level (brain) and group (social). Arnold Schönberg, whose creativity revolutionized the conception of Western musical composition, he did it precisely based on the principle of creativity: connectivity, as he gave priority to the relationship between tones (atonal music) over the preponderance of a tone on the others (tonal music).

**Key word:** creativity, Transfigured night, Schönberg.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(2): 65-66.

En esta oportunidad analizaremos la obra musical *Noche transfigurada* de Arnold Schönberg (1874-1951), con el fin de explorar otro de los aspectos de la naturaleza humana: la creatividad.

### DESCRIPCIÓN DE LA OBRA

Se trata de una pieza musical basada en un poema de Richard Dehmel, el cual relata cómo, en la profundidad de un bosque de robles y bajo una luna resplandeciente, una mujer completamente enamorada de un hombre al que recientemente ha conocido le confiesa con dolor que está embarazada de un extraño. El hombre, influenciado por el resplandor lunar que los atraviesa, le pide que no sufra, pues la magia de esa luz que los inunda transfigurará al niño haciéndolo propio.

### La noche transfigurada y el amanecer de la música atonal

De la misma manera que, en el poema de Dehmel, la luz transfigura la identidad del niño por nacer; Schönberg transfiguró con la luz de su creatividad la música occidental, al conseguir superar la ley de la tonalidad. A diferencia de la música convencional que se estructura en torno a un

tono conductor (música tonal), en la creación schoenbergiana (música atonal) no hay un tono predominante sino que toda la composición se estructura en múltiples tonos que se suceden sin que ninguno sea el principal.

### La creatividad y la transfiguración de lo real

La capacidad de crear algo, y de tender a transmitirlo a las generaciones venideras a fin de influenciarlas (transfi-

*Noche transfigurada* (Verklärte nacht) - Opus 4, compases 41 a 45.

gurarlas), es un rasgo que pertenece al acervo de nuestra especie. Si bien nuestra línea evolutiva data de hace unos 6 millones de años, la evidencia científica (hallazgo de herramientas y utensilios) señala la aparición de la capacidad creativa humana desde hace unos 200 000 años; esta se considera el resultado de una compleja mezcla de factores biológicos y sociales. Entre los primeros se estima decisivo el desarrollo de un importante número y tipo de interconexiones neuronales (dopaminérgicas) que permitió el uso simultáneo del pensamiento asociativo (el que esboza la idea original) y analítico (el que define la idea final). Por otro lado, entre las causas sociales se destaca el factor demográfico, en el cual un aumento en el número de miembros de una comunidad condujo a un incremento en la probabilidad de surgimiento e intercambio de nuevas y mejores ideas. Es decir que la creatividad en definitiva es producto de una mayor conectividad, tanto en el plano individual (encefálico) como grupal (social). Arnold Schönberg, que con su creatividad revolucionó el

concepto de la armonía musical, basó su nueva concepción de la música en los principios que rigen la creatividad, justamente al jerarquizar la relación (conectividad) entre los tonos (música atonal) por sobre la preponderancia de un tono sobre los otros (música tonal). La creatividad es diálogo, aun entre individuos extemporáneos que se hablan más allá de la muerte, a través de los mensajes que entrañan sus obras. De modo que entonces, entre los ingredientes de la mismísima música de Schönberg, hay algo de la composición de Haydn, Mozart y Brahms, así como también del cromatismo de Wagner y del impresionismo de Debussy.

Concluimos, pues, que la obra musical *Noche transfigurada* de Arnold Schönberg representa, a través de la armonía que sustenta su composición, una excelente representación del principio que rige la creatividad humana.

**Agradecimiento:** al Dr. Sergio Terrasa por su valiosa colaboración en la transcripción de la partitura.

---

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de intereses.

---

## BIBLIOGRAFÍA

- Buber M. Yo y tú. Buenos Aires: Nueva Visión; 1994.
- Buch E. El caso Schönberg. Nacimiento de la vanguardia musical. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica; 2006.
- Burke J. Connections. 1978. (Serie de televisión).
- Falk D. Hominin paleoneurology: where are we now? Prog Brain Res. 2012;195: 255-72.
- Tapiola Sinfonietta. Verklärte Nacht. 1994. (opus 4).
- Wadley L, Sievers C, Bamford M, et al. Middle Stone Age bedding construction and settlement patterns at Sibudu, South Africa. Science. 2011;334(6061):1388-91.

# Sobre medicalización. Orígenes, causas y consecuencias Parte I

Ricardo La Valle

## RESUMEN

La medicalización es el proceso social que pretende convertir situaciones que han sido siempre normales en cuadros patológicos y resolver, mediante la medicina, situaciones que no son médicas, sino sociales, profesionales o de las relaciones interpersonales. *Disease mongering* es la ampliación de las fronteras de la enfermedad a fin de acrecentar los mercados para aquellos que venden y proveen tratamientos.

El proceso de la medicalización, según Foucault, comenzó en el siglo XVIII con la constitución del primer Estado moderno, Prusia, y la aparición de la Medicina del Estado, que no es el resultado de la medicina privada sino de una medicina social.

A fines del siglo XX se producen cambios sociales que influyen en el proceso de medicalización: la Revolución Industrial, el crecimiento de las ciudades, la urbanización de la población, el liberalismo económico, las guerras mundiales, etc. Durante la Revolución Industrial se desarrolla la industria química que a su vez originó la farmacéutica, complemento de la medicina científica que aparece en el siglo XVIII. En el siglo XX, la medicina adquiere la capacidad de matar por su propia actividad, "iatrogenia positiva", y avanza sobre el hombre no enfermo arrogándose un poder normalizador. Durante la segunda mitad del siglo XX, la caída del Acuerdo de Bretton Woods, el neoliberalismo y la posmodernidad posibilitan la transformación de la medicina en un objeto de mercado que, con la educación médica flexneriana, constituye el caldo de cultivo ideal del proceso y de la medicalización indefinida con el mezquino fin de maximizar el lucro obscuro obtenido de la medicina como mercancía.

**Palabras clave:** medicalización, prevención cuaternaria, cambio social, mercantilización, iatrogenia.

## ABOUT MEDICALIZATION. ORIGIN, CAUSES AND CONSEQUENCES. PART I

### ABSTRACT

Medicalization is the social process that aims to turn situations usually considered as normal into pathological conditions, and to resolve through medicine situations that are not strictly medical but social, professional or of personal relationships. *Disease mongering* is expanding the boundaries of what is considered as disease, in order to increase the markets for those who sell and provide treatments.

The process of medicalization, according to Foucault, began in the eighteenth century with the establishment of the first modern state, Prussia, and the emergence of Medicine of the State, which is not the result of private medicine but a social medicine.

In the late twentieth century social changes that influence the process of medicalization occur: the Industrial Revolution, the growth of cities, urbanization of the population, economic liberalism, World Wars, et cetera. During the Industrial Revolution, the chemical industry developed, which in turn led to pharmaceutical development, which served as the scientific complement for medicine during the eighteenth century. In the twentieth century, medicine acquires the ability to cause death as the result of its own activity—"positive iatrogenia"—and moves toward the non-sick man arrogating a normalizing power. During the second half of the twentieth century, the fall of the Bretton Woods Agreement, neoliberalism and postmodernism enable the transformation of medicine into a market object which, together with Flexnerian medical education, results the perfect breeding ground for this process and paves the road to indefinite medicalization with the petty objective of maximizing an obscene profit from medicine as a commodity.

**Key words:** medicalization, quaternary prevention, social change, mercantilization, iatrogenic disease.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2014; 34(2): 67-72.

## INTRODUCCIÓN

El sistema de salud y la concepción misma de la salud han dejado de ser saludables para transformarse en una maquinaria comercial al servicio de intereses espurios que se ha vuelto en contra de las personas a las que proclama servir y de los miembros del equipo de salud.

Si a alguien le caben dudas, basta con intentar acceder al sistema de asistencia; allí se enfrentará con una formidable barrera burocrática o el riesgo de verse sometido a cantidad de exámenes innecesarios o de ser catalogado como portador de alguna enfermedad imaginaria y condenado a recibir algún medicamento de por vida.

Para tratar de comprender esta problemática que nos afecta comenzaremos por ocuparnos del Proceso de Medicalización que ha sufrido la sociedad y del, así denominado por los anglosajones, "Disease Mongering".

Para abordar su historia nos referiremos a su historia interna, donde solo se consideran los acontecimientos producidos dentro del ámbito de la disciplina, y a su historia externa, donde se relaciona con los acontecimientos de la época. Empezaremos la historia de la medicalización relacionando este proceso con algunos acontecimientos de los contextos sociales y económicos que creemos cruciales para la comprensión de sus condiciones de posibilidad de surgimiento y sus consecuencias. Estos son: el consenso de Washington, la posmodernidad y el Modelo Médico Hegemónico.

### DEFINICIONES

Medicalización y *Disease Mongering* (venta de enfermedades según una traducción literal) son términos que parecerían ser sinónimos, comparten características pero no significan lo mismo. La definición de cada uno es la siguiente:

*Entendemos por medicalización el proceso de convertir situaciones que han sido siempre normales en cuadros patológicos y pretender resolver, mediante la medicina, situaciones que no son médicas, sino sociales, profesionales o de las relaciones interpersonales.*<sup>1</sup>

*In our view, disease mongering is the selling of sickness that widens the boundaries of illness and grows the markets for those who sell and deliver treatments (...) In this theme issue and elsewhere, observers have described different forms of disease mongering: aspects of ordinary life, such as menopause, being medicalised; mild problems portrayed as serious illnesses, as has occurred in the drug-company-sponsored promotion of irritable bowel syndrome (see pp. 156...174 in [2]; [4]) and risk factors, such as high cholesterol and osteoporosis, being framed as diseases*<sup>1</sup> La traducción de esta afirmación podría ser: *Según nuestro punto de vista, disease mongering es la venta de aquellas enfermedades que amplían las fronteras de la enfermedad y acrecientan los mercados para aquellos que venden y proveen tratamientos (...) Acerca de este asunto, los observadores han descrito diferentes formas de disease mongering: aspectos de la vida ordinaria, como la menopausia, son medicalizados; problemas moderados que se presentan como serios padecimientos, como ha ocurrido con la propaganda financiada por las compañías farmacéuticas sobre el colon irritable y factores de riesgo, como el colesterol elevado y la osteoporosis que son presentados como enfermedades.*

La medicalización hace referencia a un proceso social, un cambio, una transformación que convierte a la medicina en una estrategia biopolítica proveyendo una tecnología específica para el control del cuerpo social.<sup>3</sup> Pretender abordar este concepto solamente desde la medicina constituye un reduccionismo ya que, como la sociedad misma, la medicalización es atravesada por factores culturales, económicos, políticos, etcétera.

La expresión *disease mongering* hace referencia a las consecuencias socioeconómicas de la medicalización. La medicalización de la sociedad y la vida es la que prepara el terreno para el despliegue del *disease mongering*, cuyo objetivo final es la explotación económica de esta situación principalmente a través de la industria farmacéutica.

### HISTORIA DE LA MEDICALIZACIÓN

La preocupación por la descripción y la conceptualización del proceso social denominado medicalización data de, por lo menos, la segunda mitad del siglo XX, aunque no nos ha sido posible dar cuenta del momento en que empezó a usarse el término "medicalización".<sup>4</sup> Podemos reconocer distintas corrientes que intentan explicar este concepto como la sociología norteamericana, a través de autores como Peter Conrad,<sup>5</sup> Adele Clarke,<sup>6</sup> Nikolas Rose,<sup>7</sup> y la de la historia de la ciencia francesa en la que nos centraremos. La medicalización del hospital

Durante la Antigüedad y en la Edad Media, la medicina era un ejercicio profundamente individualista en el cual los saberes se transmitían de maestro a alumno y eran avalados por la Corporación Médica. La cosmovisión de la época giraba en torno del concepto de crisis: la enfermedad evolucionaba hasta que llegaba a un clímax en el que se resolvía el destino del enfermo hacia la vida o la muerte. La crisis era el momento en que el médico intervenía tratando de inclinar la balanza apoyando la naturaleza hacia el lado de la vida. Era una especie de batalla entre la naturaleza, la enfermedad y el médico; era, por lo tanto, una relación individual que no requería el seno de un hospital para que ocurriera y por eso este no figuraba dentro de los recursos de la práctica médica.

La institución hospitalaria surge durante la Edad Media creada por instituciones monacales. El hospital no era una institución médica sino religiosa, destinada a la asistencia de los pobres (que no podían pagar asistencia médica), esencialmente asistencia espiritual ya que, prácticamente, era un lugar para ir a morir. El hospital era un lugar de separación y exclusión porque los pobres que eran portadores de enfermedades constituían un riesgo y un lugar para la salvación, salvación de las almas de los que brindaban asistencia y de los enfermos cuyo mal se originaba en sus pecados. En suma, el hospital: "Ejercía una función en la transición de la vida a la muerte, en la salvación espiritual más que en la material, unida a la función de separar los individuos peligrosos para la salud general de la población".<sup>8</sup> Hasta el siglo XVIII, el hospital y la medicina fueron campos independientes.

La transformación, es decir, la medicalización del hospital y la aparición de la medicina hospitalaria no ocurrió por motivos humanitarios ni sanitarios. Una de las causas fue la mercantilización, por eso los primeros hospitales modernos surgen en los puertos en el siglo XVII, ya que eran necesarios para evitar el contrabando (el traficante fingía

estar enfermo y al desembarcar lo llevaban al hospital, donde escondía las mercancías eludiendo el control de la aduana) y para realizar la cuarentena de las personas enfermas que desembarcaban. La hospitalización en estas instituciones no era por cuestiones de salud sino para impedir el desorden económico o médico.

La otra causa fue la valorización de la vida humana, específicamente de los hombres; los hospitales para mujeres aparecieron después y los de niños mucho después. El hecho desencadenante para esta valorización fue la introducción del fusil en los ejércitos del siglo XVII. El uso del fusil implica la necesidad de entrenamiento del soldado para disparar con la mayor eficiencia, es decir, con la mayor velocidad posible para cargar y disparar, y la introducción de la tecnología de la disciplina que cambió para siempre el escenario de los campos de batalla. El soldado adquiere un valor económico del que carecía hasta entonces dada la abundancia de pobres, vagabundos y desocupados que eran reclutados mediante levas para reemplazar las pérdidas ya que no se requerían más cualidades que su fuerza y habilidad en el combate para las luchas con armas blancas. Los hospitales marítimos y los militares se convirtieron en el modelo y punto de partida de reorganización de estas instituciones. Los médicos empezaron a visitar los hospitales hasta que se quedaron y reemplazaron a la dirigencia eclesiástica en la organización administrativa y política. El reordenamiento de estos establecimientos no se hizo a partir de la técnica médica que, como ya dijimos, solo consideraba situaciones individuales, sino a partir de una tecnología política: la disciplina.

La disciplina es una tecnología de ejercicio del poder que existía desde muy antiguo pero fue reelaborada durante los siglos XVII y XVIII; es en esta época cuando el poder disciplinario se perfecciona como una nueva técnica de gestión del hombre. Los espacios del hospital moderno se diseñan sobre la base de la disciplina siguiendo el concepto del Panóptico de Bentham, ya que la disciplina es, ante todo, un análisis del espacio para distribuir, clasificar, combinar y controlar los cuerpos.

Este desarrollo no es casual: la disciplina se aplicó a otros ámbitos como el ejército, la escuela, el Estado moderno, etc. y fue funcional a la Revolución Industrial para producir un hombre adecuado a esta nueva forma de organización social que necesitaba un hombre moderno, cartesiano, mecanicista, urbano y positivista como fuerza laboral.

En este contexto, la enfermedad se concibe como un fenómeno natural que obedece a leyes naturales y donde cobran importancia el medio, el aire, el agua, la temperatura ambiente, la alimentación, etc., y cambia la función del médico, que ya no espera la crisis para intervenir; la medicina se convierte en una medicina del medio (controlada con la tecnología de la disciplina). Este desplazamiento de la función médica y la aplicación de la disciplina en el espacio hospitalario son las causas fundamentales de la

aparición del hospital moderno, es decir, la medicalización del hospital.

### LA MEDICINA SOCIAL: EL GRAN CAMBIO

En los siglos XVIII y XIX, el capitalismo socializó un primer objeto, el cuerpo, en función de la fuerza laboral como ya hemos mencionado. Foucault sostiene que: “con el capitalismo no se pasó de una medicina colectiva a una privada, sino precisamente lo contrario”,<sup>9</sup> aparece la medicina social. El control de los individuos no se ejercía solamente por la ideología sino también mediante el control del cuerpo. Para la sociedad capitalista lo importante era lo biológico, lo somático. El cuerpo es un ente biopolítico y la medicina es una estrategia biopolítica.

Además de la valorización de la vida humana, durante el siglo XIX se valorizó el cuerpo de las personas pensadas como fuerza de trabajo. Este proceso de medicalización, la medicina social, se originó con la formación del Estado moderno. Siguiendo a Foucault, podemos reconocer tres etapas en la configuración de la medicina social: medicina del Estado, medicina urbana y medicina de la fuerza laboral.

### MEDICINA DEL ESTADO

El concepto moderno de Estado, con sus funcionarios, su saber y su aparato, se desarrolló en Alemania a comienzos del siglo XVIII. Las condiciones de posibilidad de este desarrollo, que ocurrió antes que en otras naciones más poderosas como Francia o económicamente más desarrollados como Inglaterra, respondían a que todavía no se había producido la unificación alemana y que los territorios que componían la futura unidad eran pobres, sin poder político ni desarrollo económico. El primer Estado moderno que surgió fue Prusia y se convirtió en modelo. Los antecedentes y el contexto para este proceso son: el final de la Edad Media en el siglo XV, el nacimiento de la ciencia moderna en el siglo XVI, la declinación del feudalismo y el crecimiento de la burguesía con un gran aumento del comercio (mercantilismo), el desplazamiento del flujo del comercio del Mediterráneo al Atlántico, la inversión de capitales, la aparición de los bancos y las migraciones del campo hacia las ciudades. Progresivamente se produce el cambio de una sociedad rural, cuya garantía de verdad estaba dada por la religión, regida por el tiempo solar y de bajas velocidades, a otra urbana, secularizada, cuya garantía de verdad pasa a ser la ciencia, regida por el tiempo y el espacio mecánico y de crecientes velocidades. Durante la modernidad se crea el individuo (individuo cartesiano, *cogito ergo sum, res cogitans*) y todo se ordena a partir de él desplazando a la religión del centro de la vida social y política. La libre competencia, la acumulación de capitales, el realismo calculador que desencanta al mundo y que pone la inteligencia y la razón al servicio de fines exteriores a la persona son los nuevos valores vigentes.

Con este contexto, a fines del siglo XVI y comienzos del XVII, en un clima político, económico y científico dominado por el mercantilismo, todas las naciones europeas se preocupan por la salud de su población. En Francia, Inglaterra y Austria comienzan las estadísticas de natalidad y mortalidad, los recuentos de población a fin de establecer su crecimiento y los índices de salud sin ninguna intervención eficaz y organizada para mejorar su estado sanitario. En Alemania, en cambio, se desarrolló una práctica médica concentrada en el mejoramiento de la salud de la población. Entre 1750 y 1770 se idearon programas que llevaron a la creación de la policía médica del Estado. El concepto de *Medizinischepolizeise* apareció en 1764 e implicó más que el mero recuento de la mortalidad o natalidad.

La *policía médica del Estado* consistía en:

**1. Sistema de observación** de la morbilidad (mucho más complejo que las simples tablas de natalidad y mortalidad) basado en la información pedida a los hospitales y los médicos y registro de los diferentes fenómenos epidémicos o endémicos observados.

**2. Normatización de la práctica y del saber médico:** se realizó al dejar en manos de la Universidad y, sobre todo, de la propia corporación de los médicos, la decisión sobre la formación médica y la concesión de los títulos. La medicina y el médico son el primer objeto normatizado en Alemania. En Francia se normatizaron la producción de cañones y fusiles y la educación (escuela normal).

**3. Una organización administrativa para controlar la actividad de los médicos.** Estaba encargada de reunir la información que los médicos transmitían. Subordinación de la práctica médica a un poder administrativo superior.

**4. La creación de funcionarios médicos nombrados por el gobierno que asumen responsabilidades de una región.** Se crea una pirámide de médicos en función de su poder. *Aparece el médico como administrador de salud.*

“La organización de un saber médico estatal, la normatización de la profesión médica, la subordinación de los médicos a una administración general y, por último, la integración de varios médicos en una organización médica estatal, llevan aparejados una serie de fenómenos enteramente nuevos que caracterizan lo que podría denominarse *medicina de Estado*.”<sup>10</sup>

Esta medicina de Estado *es anterior a la “medicina científica”* de Morgagni y Bichat. No tuvo por objeto la formación de una fuerza laboral adaptada a las necesidades de las industrias. No interesa el cuerpo del trabajador: lo que interesa es el propio cuerpo de los individuos que en su conjunto constituyen el Estado.

## MEDICINA URBANA

En Francia, a fines del siglo XVIII, surge una medicina social, sin apoyo del Estado, como consecuencia del fenómeno de la *urbanización*.

Una gran ciudad de Francia entre 1750 y 1780 era una multiplicidad enmarañada de territorios heterogéneos y

poderes rivales. París no formaba una unidad territorial, estaba gobernada por un conjunto de poderes señoriales ejercidos por seculares, por la Iglesia, por comunidades religiosas y corporaciones, poderes con autonomía y jurisdicción propias; además, existían los representantes del poder estatal: el representante del rey, el intendente de policía, los representantes de los poderes parlamentarios. En la segunda mitad del siglo XVIII se planteó el problema y la necesidad de la unificación del poder urbano por razones económicas y políticas.

El crecimiento de las ciudades tuvo como consecuencia su transformación en un centro económico. La aparición de la industria y de una población obrera pobre, que en el siglo XIX se convierte en el proletariado, aumenta la tensión social en el interior de las ciudades. En el siglo XVII, en Europa, el peligro social estuvo en el campo: los campesinos paupérrimos, al tener que pagar más impuestos, empuñaban la hoz e iban a atacar los castillos o las ciudades. A fines del siglo XVIII, las revueltas campesinas comienzan a ceder por la elevación del nivel de vida de los campesinos, y los conflictos urbanos, por la formación de una plebe en vías de proletarizarse, se hacen cada vez más frecuentes. Surge una actitud de temor, de angustia, frente a la ciudad. Surge el temor urbano, el miedo a la ciudad, con ciertas características: miedo a los talleres y fábricas que se están construyendo, al hacinamiento de la población, a la excesiva altura de los edificios, y también a las epidemias urbanas, miedo a las cloacas. La respuesta de la burguesía, que no ejercía el poder, fue el *modelo médico y político de la cuarentena*, un modelo de intervención muy bien establecido durante la Edad Media pero raramente utilizado.

Ese plan de cuarentena fue el ideal de buena organización político-sanitaria en las ciudades del siglo XVIII. Hubo dos grandes modelos de organización médica en la historia occidental: uno suscitado por la lepra y otro por la peste. En el caso de la lepra, el individuo era expulsado del espacio común de la ciudad, así se purificaba el espacio urbano. Medicalizar al individuo significaba separarlo y, de esta manera, se purificaba a los demás; era una Medicina de exclusión que se aplicaba a dementes, malhechores, etcétera. En el caso de la peste, el poder político de la medicina consistía en distribuir a los individuos unos al lado de otros, aislarlos, individualizarlos, vigilarlos uno a uno, verificar su estado de salud, comprobar si vivía o había muerto y en mantener así a la sociedad en un espacio dividido, inspeccionado, constantemente vigilado y controlado por un registro lo más completo posible de todos los fenómenos ocurridos.

La medicina urbana fue un perfeccionamiento del esquema político-médico de la cuarentena de la Edad Media y los siglos XVI y XVII. Sus objetivos eran:

1. Analizar los lugares de acumulación y amontonamiento de todo lo que en el espacio urbano podía provocar enfermedades.



1.1. Cementerios. En 1780 fueron llevados a la periferia de las ciudades. Apareció el cementerio individualizado, el ataúd individual y tumba individualizada para proteger a los vivos contra la influencia nefasta de los muertos.

1.2. Mataderos. Fueron llevados a la periferia de las ciudades.

2. Control de la circulación de las cosas o elementos, esencialmente agua y aire. Se organizaron corredores de aire, avenidas, y agua, ríos y arroyos como la organización de los márgenes e islas del Sena en 1767.

3. Organización de distribuciones y secuencias. En 1742 se elaboró el primer plan hidrográfico de París. El objetivo era evitar que se extrajera agua para beber de lugares contaminados por las cloacas.

La medicalización de la medicina social urbana en el siglo XVIII es importante por varias razones:

1. La inserción de la práctica médica en un cuerpo de ciencia físico-química se hizo a través de la urbanización. Por intermedio de la medicina social, la práctica médica se puso directamente en contacto con otras ciencias afines, fundamentalmente la química, a través del análisis del aire, de sus corrientes y del estudio del agua. No se pasó a una medicina científica a través de la medicina privada, individualista: la introducción de la medicina en el funcionamiento general del discurso y del saber científico se hizo a través de la socialización de la medicina, del establecimiento de una medicina colectiva, social, urbana.

2. La medicina urbana no es realmente una medicina del hombre, del cuerpo, del organismo sino una medicina de las cosas, del aire, del agua, de las descomposiciones, de los fermentos; es una medicina de las condiciones de vida del medio de existencia. La relación entre organismo y medio se estableció simultáneamente en las ciencias naturales y la medicina por intermedio de la medicina urbana.

3. Aparece, poco antes de la Revolución francesa, la noción de salubridad que es tomada por esta. La salubridad es la base material y social capaz de asegurar la mejor salud posible de los individuos. Salubridad e insalubridad significan el estado de las cosas y del medio por cuanto afectan a la salud: la higiene pública es el control político-científico de este medio. Esta medicina distaba mucho de la medicina del Estado, pues se encontraba mucho más cerca de las pequeñas comunidades, las ciudades y los barrios y al mismo tiempo no contaba con ningún instrumento de poder. El problema de la propiedad privada, principio sagrado, impidió que esta medicina fuera dotada con poder fuerte. Gran parte de la medicina científica del siglo XIX tuvo su origen en la experiencia de esta medicina urbana que se desarrolló a fines del siglo XVIII.

#### **MEDICINA DE LA FUERZA LABORAL**

La tercera dimensión de la medicina social, la medicina de los pobres y de la fuerza laboral, fue la última meta de la medicalización. Esta fue la última meta por varias

razones: el hacinamiento en las ciudades no era todavía tan grande como para que la pobreza representara un peligro. Los pobres de la ciudad tenían una función clara: hacían diligencias, repartían cartas, recogían la basura, retiraban de la ciudad muebles, ropas y trapos viejos que luego redistribuían o vendían. Formaban parte de la instrumentación de la vida urbana. En esa época, las casas no estaban numeradas, no había servicio postal y nadie mejor que los pobres conocía la ciudad con todos sus detalles e intimidades y se ocupaba, además, de una serie de funciones urbanas fundamentales como el acarreo de agua o la eliminación de desechos. Eran útiles. Los pobres formaban parte del paisaje urbano, desempeñaban una función indiscutible y no podían ser considerados como un peligro.

Los pobres se transformaron en un peligro en el segundo tercio del siglo XIX por varias razones:

1. Razón política. La población necesitada se convirtió en una fuerza política capaz de rebelarse durante las grandes agitaciones sociales de comienzos del siglo XIX.

2. Se sustituyeron algunos servicios prestados por los pobres: aparecieron el sistema postal y un sistema de cargadores, lo que provocó disturbios populares por la pérdida de esas fuentes de trabajo.

3. Con la epidemia de cólera en París en 1832 se cristalizaron una serie de temores políticos y sanitarios con respecto a la población proletaria o plebeya. A partir de esa época se consideró que la convivencia de pobres y ricos en un medio urbano entrelazado constituía un peligro sanitario y político para la ciudad; ello originó el establecimiento de barrios pobres y ricos con viviendas para pobres y de ricos. En Inglaterra, el país con el desarrollo industrial y del proletariado más rápido e importante, aparece esta nueva forma de medicina social. Es esencialmente la *Ley de pobres* lo que convierte a la medicina inglesa en medicina social. Esa ley implicaba un control médico del necesitado, el pobre se beneficia del sistema de asistencia y queda obligado a someterse a varios controles médicos.

Con esta ley surge la idea de una asistencia fiscalizada, de una intervención médica que constituyera un medio de ayudar a los más pobres a satisfacer ciertas necesidades de salud que por su pobreza no podrían atender, y que al mismo tiempo permitiera mantener un control por el cual las clases adineradas, o sus representantes en el gobierno, garantizaban la salud de las clases necesitadas y, por consiguiente, la protección de la población más privilegiada. Este dispositivo configura un cordón sanitario autoritario en el interior de las ciudades entre ricos y pobres: los pobres y sus enfermedades reciben tratamiento gratuito o sin mayores gastos y los ricos se liberan de ser víctimas de fenómenos epidémicos originados en la clase pobre.

La ley de pobres fue solo el primer elemento de un complejo sistema; más tarde, alrededor de 1870, aparecen otros elementos de este sistema con lo que los grandes fundadores de la medicina social inglesa, principalmente

John Simon, completaron la legislación médica de un servicio autoritario, no de los cuidados médicos, sino de control médico de la población. Son los sistemas de *health service*, de *health offices*, que comenzaron en 1875 (a fines del siglo XIX eran aproximadamente 1000) con las siguientes funciones:

1. Control de la vacunación.
2. Organización del registro de las epidemias y enfermedades capaces de convertirse en epidemias, haciendo obligatoria la declaración de enfermedades peligrosas.
3. Identificación de lugares insalubres y destrucción de esos focos de insalubridad.

El objetivo de estos sistemas era el control de la salud y del cuerpo de las clases más necesitadas, lo que dio origen a una serie de reacciones violentas de la población, de resistencia popular, de pequeñas insurrecciones antimédicas.

Esa fórmula de la medicina social inglesa fue la que tuvo futuro por sobre la medicina del Estado y la urbana. El sis-

tema inglés de Simon y sus sucesores permitieron vincular tres cosas: la asistencia médica al pobre, el control de la salud de la fuerza laboral y un control general de la salud pública para proteger a las clases más ricas de los peligros generales. Por otro lado, permitió la realización de tres sistemas médicos superpuestos y coexistentes: una medicina asistencial dedicada a los más pobres, una medicina administrativa encargada de problemas generales como la vacunación, las epidemias, etc. y una medicina privada que beneficiaba a quienes tenían medios para pagarla.

El sistema alemán de la medicina del Estado era oneroso y la medicina urbana francesa era un proyecto general de control sin instrumento preciso de poder; el sistema inglés, por el contrario, hizo posible la organización de una medicina con facetas y formas de poder diferentes según se tratara de la medicina asistencial, administrativa o privada de sectores bien delimitados. Este es el modelo que perdura hasta la actualidad, aunque los tres sectores puedan estar articulados de manera diferente.

---

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

---

## BIBLIOGRAFÍA

Althusser, Louis. Ideología y aparatos ideológicos del Estado. Freud y Lacan. Nueva Visión, Buenos Aires, 1988.  
 Díaz, E. (editora). "La producción de los conceptos científicos". Buenos Aires. Biblos. 1994.  
 Díaz, E. (editora). "La ciencia y el imaginario social". Buenos Aires. Biblos. 1996.

Foucault M. Historia de la medicalización. Educ Med Salud 1977;11(1):3-25.  
 Foucault M. Incorporación del hospital en la tecnología moderna. Educ Med Salud 1978;12(1):20-35.  
 Foucault M. La crisis de la medicina o la crisis de la antimedicina. Educ Med Salud 1976;10(2):152-170.

Foucault Michel. Vigilar y Castigar. Nacimiento de la prisión. 31º ed. México; Siglo XXI: 2001.  
 Galbraith J. K. La sociedad opulenta; Barcelona, Planeta-Agostini: 1985.  
 Lipovetsky G. La era del vacío. Ensayos sobre el individualismo contemporáneo. 12º ed. Barcelona; Anagrama: 2000.

## REFERENCIAS

1. Orueta Sánchez R, Santos Rodríguez C, González Hidalgo E, et al. Medicalización de la vida (I). Rev Clín Med Fam. 2011;4(2):150-61.  
 2. Moynihan R, Henry D. The fight against disease mongering: generating knowledge for action. PloS Medicine 2006;3(4):425.  
 3. Germain M. Elementos para una genealogía de la medicalización. Revista Cátedra Paralela 2007;(4):6-22.

4. Germain M. op. cit.  
 5. Conrad P. The shifting engines of medicalization. J Health Soc Behav. 2005;46(1):3-14.  
 6. Clarke A, Shim J, Mamo L, Fosket J, Fishman J. Technoscientific transformations of health, illness, and U.S. biomedicine. Am Sociol Rev. 2003;68(2):161-94.  
 7. Rose N. Beyond medicalisation. Lancet 2007; 369(9562):700-1.

8. Foucault M. Incorporación del hospital en la tecnología moderna. Educ Med Salud. 1978;12(1):20-35.  
 9. Foucault M. Historia de la medicalización. Educ Med Salud. 1977;11(1):5.  
 10. Foucault M. Historia de la medicalización. Educ Med Salud. 1977;11(1):10.  
 11. Foucault M. La crisis de la medicina o la crisis de la antimedicina. Educ Med Salud. 1976;10(2):156.

**SERVICIO DE ONCOLOGIA  
RADIANTE**



**HOSPITAL ITALIANO**  
de Buenos Aires



## **EXCELENCIA Y PRESTIGIO EN ONCOLOGIA RADIANTE**

### **Tratamientos del Centro Médico**

Acelerador lineal de electrones  
Planificación tridimensional conformada  
Tratamientos hiperfraccionados  
Radiocirugía  
Braquiterapia de alta tasa de dosis  
Braquiterapia prostática  
Roentgenterapia: radioterapia superficial  
Betaterapia  
Irradiación corporal total  
Irradiación de piel total con electrones  
Intensidad modulada

### **Centros Periféricos**

Barrio Norte - C.A.B.A.  
Pacheco de Melo 3061

San Justo - Pcia. de Buenos Aires  
Perón 2231

Lomas de Zamora - Pcia. de Buenos Aires  
Acevedo 365

Avellaneda - Pcia. de Buenos Aires  
Colón 980

### **Central**

Tte. Gral. J. D. Perón 3931/3937 (C1198AAW)  
Ciudad de Buenos Aires - Argentina  
Tel./fax. 4958-1213 líneas rotativas  
info@mevaterapia.com.ar

[www.mevaterapia.com.ar](http://www.mevaterapia.com.ar)



Certificación de calidad  
ISO 9001:2000

