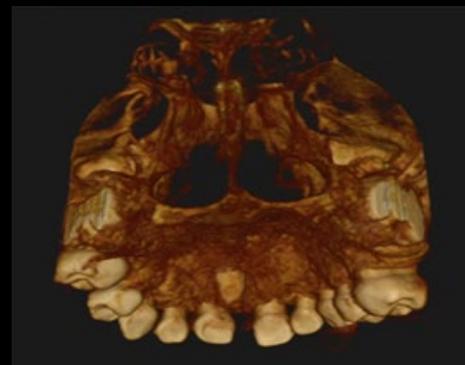
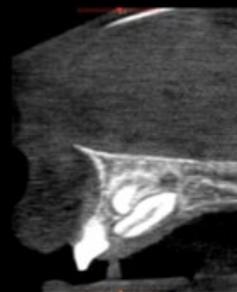


# Revista Científica

CMDLT



Título: Revista Científica CMDLT  
Publicación científica oficial del Centro Médico Docente La Trinidad

Título clave: Revista Científica CMDLT  
Título clave abreviado: Rev Cien. CMDLT  
ISSN: 2790-8305  
Frecuencia: Semestral en formato de publicación continua

**Revista**  
**Científica**  
**CMDLT**

Licencia de Creative Commons CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>)  
Se debe dar crédito de manera adecuada al utilizar cualquier material publicado en la revista, no se puede hacer uso del material con fines comerciales. El contenido de cada artículo es de responsabilidad de los autores y no compromete la opinión de la Revista.

Página web: <https://www.cmdlteditorial.org/>  
Contacto: [editor@cmdlteditorial.org](mailto:editor@cmdlteditorial.org)

La Revista Científica CMDLT fue creada inicialmente con el nombre de Proyección Docente como boletín informativo de la Dirección de Educación e Investigación del CMDLT, en circulación desde 2007. Desde 2020 se realiza el cambio de título y se adopta el formato de publicación digital en 2022 utilizando la plataforma OJS (Open Journal Systems)

CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD

#### **EDITOR EN JEFE:**

***A. Carolina Medina Díaz***

Centro Médico Docente La Trinidad,  
Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

#### **EDITORES EJECUTIVOS:**

***Herman Scholtz***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

***Luisa Mariana Pulido***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

***Jorge Rísquez Thielen***

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

#### **EDITOR HONORARIO:**

***Pablo Pulido***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

#### **EDITOR ACADÉMICO:**

***Paul Camperos***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

#### **EDITOR ADJUNTO:**

***Fernando Carrera***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

#### **EDITORES DE SECCIÓN**

##### **Ciencias Quirúrgicas:**

***Carlos Anderson***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

***Sergio Martínez***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

##### **Ciencias Clínicas:**

***Daniel Foldats***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

***Alejandro Alfonzo***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

##### **Pediatría:**

***Alejandro Mondolfi***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

***Tamara Salmen***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

##### **Odontología:**

***José Carlos De Oliveira***

Centro Médico Docente La Trinidad, Universidad Santa  
María, Caracas, Venezuela.

##### **Educación y Tecnología:**

***Victoria García de Barriola***

Centro Médico Docente La Trinidad, Venezuela

***Francisco Márquez***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

##### **Investigación Básica:**

***Mary Lares***

Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

## Contenido

### Editorial

La Cirugía: Innovación, educación y tratamiento de vanguardia.

*Carlos Anderson.*

e-217193

### Ciencias Clínicas: Investigación

Confiabilidad del ganglio centinela en carcinoma de células escamosas de cavidad oral T1 / T2 N0.

*Alirio J. Mijares B, Carmen María Suarez, Alexandra B. Franco Y.*

e-211022

Enfermedad de Cushing: análisis de morbilidad asociada en pacientes del Centro Médico Docente la Trinidad.

*Valentina Balaustren, Jesús Jaspe, Gestne Aure, Paul Camperos.*

e-201124

Sistema epidemiológico de registro de tumores de hipófisis en el Centro Médico Docente La Trinidad

*José Orozco, Jhoskar Natera, Paul Camperos.*

e-201166

### Ciencias Quirúrgicas: Casos Clínicos

Solidarización clavo-placa-guayas como tratamiento de fractura peri-implante de fémur proximal. A propósito de un caso

*Elias Aguilera, Rafael Romero, Rolando Hurtado, Amel Pepin, Leonardo Pinto.*

e-202059

### Odontología: Casos Clínicos

Tratamiento de molares primarios severamente anquilosados.

Reporte de caso

*Rosvely Barrera, Aida Carolina Medina.*

e-214032

### Educación y Tecnología en Salud: Revisión de la Literatura

Inteligencia artificial en la detección del cáncer de mama por tomosíntesis, ¿hacia dónde vamos? Revisión Narrativa

*Manuel Antonio Fernandez De Freitas, Alcira Capecchi.*

e-211066

## Editorial

### La Cirugía: Innovación, educación y tratamiento de vanguardia

Carlos Anderson.<sup>1</sup> 

En el presente, son muchos los cambios que se han dado en el desarrollo del ejercicio quirúrgico en el Centro Médico Docente La Trinidad. El esquema organizativo de la institución, ha permitido el desarrollo de actividades educativas e investigación, basadas en el trabajo de todos los días, que logran los mejores tratamientos para nuestros pacientes. Nos afanamos constantemente en hacernos cada vez más eficaces, en agudizar nuestras destrezas aun en circunstancias difíciles, como lo ha sido la pandemia de COVID-19, en donde una vez más, la interacción interdisciplinaria fue crucial para ayudar a nuestros pacientes, y de la cual hoy en día debemos sentirnos orgullosos.

La tradición educativa y la búsqueda constante de los mejores tratamientos, es uno más de los oficios en los que los médicos nos vemos comprometidos todos los días. Para los que hacemos vida en el Centro Médico Docente La Trinidad, esta tarea la hacemos en conjunto con una institución en constante desarrollo en todos sus ámbitos. Tanto desde el punto de vista gerencial, como desde el punto de vista médico, “La Trinidad” ha dado pasos hacia adelante que cada día la consolidan más como una institución de atención médica privada y educativa de muy alto nivel. Este desarrollo, ha estado unido a distintos programas de ayuda social que finalmente han permitido el surgimiento y cristalización de los distintos programas académicos, pioneros en el país, como lo son los cursos de perfeccionamiento profesional en distintas especialidades. Tan solo en el Servicio de Cirugía General, se ha desarrollado la Residencia Asistencial Programada en Cirugía General, la cual, para el momento de esta publicación, ha recibido a la tercera cohorte de residentes que en años venideros egresarán como cirujanos generales. Así mismo, la Residencia Asistencial Programada en Coloproctología, de la cual, en este año 2021 han egresado cinco cohortes y La Residencia Asistencial Programada de Cirugía Oncológica de Cabeza y Cuello, que ya ha egresado a un especialista en el presente. Por último, el programa de entrenamiento quirúrgico (*fellowship*), en Cirugía Bariátrica y Laparoscopia del Intestino Proximal, ha permitido a especialistas en Cirugía General desarrollar destrezas en esta subespecialidad. Para el momento actual, más de 16 cursos de entrenamiento en especialidades quirúrgicas se mantienen activos robusteciendo cada día más la maquinaria educadora de este centro asistencial.

Por su parte, la prolija actividad quirúrgica en “La Trinidad”, no ha tardado en dar sus frutos. La constante necesidad de innovar, nos ha llevado a la procura de nuevas tecnologías. En este año, la adquisición de nuevos equipos con la capacidad de luz infrarroja cercana, para detectar fluorescencia del verde de indocianina (ICG) en los pacientes durante la intervención quirúrgica, abren un nuevo abanico de oportunidades de tratamiento que, al mismo tiempo, responden a la necesidad continua de atender cada vez mejor a nuestros pacientes. Por medio de esta novedosa tecnología, estamos muy seguros que podremos desarrollar nuevas líneas de investigación.

---

<sup>1</sup> Cirujano General-Laparoscopia. Centro Médico Docente La Trinidad  
Correo electrónico: [andsurgery@gmail.com](mailto:andsurgery@gmail.com)

La atención al desarrollo de habilidades y competencias por parte de todos aquellos que hacemos vida en las distintas áreas de evaluación de dichos programas (quirófano, consulta externa, hospitalización, así como presentación de casos clínicos, fichas bibliográficas y seminarios), en conjunto con la cada vez más intensa actividad de investigación en “La Trinidad”, han permitido el desarrollo de nuestra revista científica.

Sabemos en principio, que publicar un manuscrito médico o quirúrgico no es fácil y requiere de mucho trabajo. La integración de resultados con sentido, el cumplimiento de los principios de bioética, describir adecuadamente los hallazgos, el análisis crítico de de los resultados y finalmente la adecuación a las normativas de publicación de la revista, son apenas las tareas más básicas de los autores. Estamos seguros que, con el pasar del tiempo, así como hemos crecido e innovado en nuestros quirófanos, también lograremos seguir estos preceptos para hacer crecer nuestras publicaciones científicas. De este modo, estaremos poniendo a disponibilidad de la comunidad médica-científica, tanto nacional como internacional, una revista nuestra, coherente, seria, indexada, con el aval suficiente para convertirse en fuente de referencias y de difusión que justifiquen los tratamientos del presente.

## Confiabilidad del ganglio centinela en carcinoma de células escamosas de cavidad oral T1 / T2 N0.

Alirio J. Mijares B<sup>1</sup> , Carmen María Suarez<sup>2</sup> , Alexandra B. Franco Y<sup>3</sup> .

### Resumen

**Introducción:** El cáncer de cabeza y cuello corresponde al 3% de los cánceres en general, es el sexto más común mundialmente, afectando con más frecuencia la cavidad oral (30%). El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas (90%). El tamaño tumoral y la profundidad de invasión están asociados al pronóstico, los clasificados T3-T4 tienen hasta 70% de metástasis ganglionares. El concepto de ganglio centinela, ha sido aceptado en el tratamiento del cáncer oral en estadio precoz. **Objetivo:** Evaluar la confiabilidad del ganglio centinela en carcinoma de células escamosas de cavidad oral T1 / T2 N0. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de pacientes con carcinoma de células escamosas de cavidad oral con cuellos negativos a los que se les realizó técnica de ganglio centinela o disección cervical (periodo enero 2000 hasta junio 2021). **Resultados:** Los artículos evaluados fueron 6, ensayos clínicos que realizaron inyección peritumoral preoperatoria de radiocoloide de tecnecio y linfogammagrafía, seguida de ganglio centinela con sonda gamma intraoperatoria. La tasa de supervivencia libre de enfermedad estuvo entre el 89%-91% y la tasa global de recurrencia local fue del 18%-24% en los pacientes con ganglio centinela positivo. La sensibilidad del ganglio centinela se encuentra en el 93% y el valor predictivo negativo en un 97%. **Conclusiones:** El ganglio centinela resulta una herramienta útil y confiable para su uso en pacientes con carcinoma de células escamosas de cavidad oral T1/T2N0. La mayoría de los pacientes con resultados positivos en las biopsias por ganglio centinela tienen ganglios positivos adicionales en la disección del cuello. Los individuos con resultados negativos en biopsia por ganglio centinela parecen tener una mejor supervivencia general y específica de la enfermedad.

**Palabras clave:** carcinoma de células escamosas, cavidad oral, disección de cuello, ganglio centinela.

## Reliability the sentinel lymph node in squamous cell carcinoma the oral cavity T1 / T2 N0.

### Abstract

**Introduction:** Head and neck cancer corresponds to 3% of cancers in general; it is the sixth most common worldwide, most frequently affecting the oral cavity (30%). The most frequent histological type is squamous cell carcinoma (90%). Tumor size and depth of invasion are associated with prognosis, those classified T3-T4 have up to 70% lymph node metastases. The sentinel node concept has been accepted in the treatment of early-stage oral cancer. **Objective:** To evaluate the reliability of the sentinel lymph node in squamous cell carcinoma of the oral cavity T1 / T2 N0. **Methods:** A systematic review of randomized clinical trials of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity with negative necks who underwent sentinel node technique or cervical dissection (January 2000 to June 2021 period) was carried out. **Results:** The articles evaluated were 6, clinical trials that performed preoperative peritumoral injection of technetium radiocolloid and lymphoscintigraphy, followed by sentinel lymph node with intraoperative gamma probe. The disease-free survival rate was between 89%-91% and the overall rate of local recurrence was 18%-24% in patients with positive sentinel node. The sensitivity of the sentinel lymph node is 93% and the negative predictive value is 97%. **Conclusions:** The sentinel node is a useful and reliable tool for use in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity T1/T2N0. Most patients with positive sentinel node biopsies have additional positive nodes on neck dissection. Individuals with negative sentinel node biopsy results appear to have better overall and disease-specific survival.

**Keywords:** squamous cell carcinoma, oral cavity, neck dissection, sentinel node.

<sup>1</sup>Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas-Venezuela.

Autor Correspondiente: Alirio José Mijares Briñez. Email: [mibuenasalud@gmail.com](mailto:mibuenasalud@gmail.com)

Recibido: 21/10/2021 - Aceptado: 31/12/2021

## Introducción

El cáncer de cabeza y cuello corresponde al 3% de los cánceres en general, ubicándose como el sexto más común a nivel mundial y siendo el sitio anatómico más frecuente la cavidad oral en un 30 %<sup>1,2</sup>. En cuanto a su distribución, los continentes de mayor prevalencia, son Asia (del sur y sudeste) y Europa (del oeste y el este). Los países con mayor riesgo son Sri Lanka, India, Pakistán y Bangladesh. En el Reino Unido es menos frecuente, solo 1,6% de todos los nuevos casos de cáncer. En Latinoamérica, las prevalencias más altas se reportan en Argentina, sur de Brasil y Uruguay, asociado a hábitos tabáquicos<sup>2-4</sup>. La cavidad oral, se encuentra comprendida por los dos tercios anteriores de la lengua, la mucosa yugal, piso de la boca, las encías, reborde alveolar y el paladar duro. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas, correspondiendo a más del 90 %<sup>3,5</sup>. Se han encontrado tasas de prevalencia alta de VPH en este tipo histológico, en países como: Estados Unidos (72 %), Canadá (53 %), Alemania (30 a 50 %) y los países escandinavos (90 %)<sup>3</sup>. Los procesos de carcinogénesis asociados al VPH, están relacionados con los genes virales E6 y E7, que inhiben la acción de genes supresores de tumores como el p53<sup>3,4</sup>.

El carcinoma de células escamosas está asociado a la mala salud bucal y a la condición de la microbiota oral. Las especies del género *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella parvula*, *Neisseria*, *Aggregatibacter*, *Actinomycetem comitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella*, entre otros, pueden ser aisladas en todos los hábitats orales. Debido a ello, la disbiosis pudiese ser planteada en un futuro como desencadenante de enfermedad e hiperplasia bucal<sup>6</sup>. Para el diagnóstico del cáncer de cavidad oral, la Organización Mundial de la Salud, recomienda el examen oral convencional visual como el mejor método de identificación y la biopsia. El tratamiento de los pacientes debe ser multidisciplinario, siendo la cirugía la primera opción terapéutica con o sin radioterapia y/o quimioterapia<sup>6,7</sup>. La clasificación del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (tumor, ganglio linfático y metástasis) ofrece un método confiable y se ha utilizado ampliamente para planificar el tratamiento, resumir información de pronóstico, evaluar los resultados del tratamiento y comparar resultados entre instituciones de todo el mundo<sup>7,8</sup>.

El tamaño tumoral y la profundidad de invasión se han asociado consistentemente con el pronóstico, a mayor tamaño o mayor profundidad de invasión, el pronóstico empeora, debido a mayor frecuencia de recurrencia local y metástasis ganglionar; los tumores clasificados T3-T4 tienen hasta 70 % de metástasis ganglionares<sup>9,10</sup>. La supervivencia de los carcinomas de células escamosas a los 5 años ha mejorado modestamente durante las últimas tres décadas; por ejemplo, aumentó del 55% durante el período 1992-1996, al 66% durante el período 2002-2006<sup>4,6</sup>. La supervivencia a cinco años sin ganglios positivos es de 90% y cae a 50% ante uno o más ganglios metastásicos, usualmente estos casos ameritan tratamiento adyuvante<sup>5</sup>. Los márgenes quirúrgicos insuficientes, también tienen efecto adverso en el pronóstico<sup>11,12</sup>. Los pacientes con carcinoma de células escamosas de cavidad oral con indicación de resección quirúrgica del tumor primario, pueden tener tres opciones para el manejo del cuello clínicamente negativo: la observación clínica, la disección ganglionar cervical y la biopsia del ganglio centinela, sin embargo, debido a que la tasa de metástasis ganglionar oculta de los cN0, se ha estimado del 20 % al 30 %, la disección de cuello podría resultar en un procedimiento innecesario en al menos 70 % de los pacientes, por lo que sigue siendo controversia<sup>13-15</sup>.

El concepto de ganglio centinela, ha sido aceptado en el tratamiento del cáncer oral en estadio precoz<sup>16,17</sup>. El ganglio centinela es el primer ganglio que recibe la linfa y por ende las metástasis ganglionares de un tumor primario. El procedimiento está basado en la teoría de que el flujo de un tumor primario viaja secuencialmente al ganglio linfático centinela y, posteriormente, al resto de la cuenca del ganglio linfático, es un procedimiento secuencial que no implica necesariamente la presencia de depósitos tumorales. El concepto oncológico respeta los niveles ganglionares dependiendo de la ubicación del tumor primario, lo que permite predecir la ausencia de compromiso metastásico de los ganglios restantes si el o los ganglios centinelas son negativos. Las bases de esta teoría fueron establecidas por Cabanas en 1977<sup>18,19</sup>.

Los métodos para reconocer el ganglio centinela están descritos en la literatura e incluyen la inyección de tinta azul, la linfocintigrafía perioperatoria y el uso de gamma cámara portátil manual intraoperatoria. La experiencia con ganglio centinela se encuentra en expansión.

Diversos estudios han demostrado resultados prometedores, con tasas de éxito en la detección del 95 % al 97 %, con ganglios centinelas positivos para metástasis en el 15 % al 20 % de los casos y con 2,4 % de falsos negativos para compromiso de los ganglios restantes cuando el ganglio centinela es negativo<sup>20-22</sup>. En ese sentido se busca evaluar la confiabilidad de la biopsia por ganglio centinela en el carcinoma de células escamosas de cavidad oral T1 / T2 N0 comparando los pacientes intervenidos por técnica de ganglio centinela y a los intervenidos con disección del cuello a través de una revisión sistemática de la bibliografía que sirva de referencia para promover el uso de esta técnica en la institución.

La potencial utilidad del ganglio centinela en los carcinomas escamosos de cavidad oral N0, deriva de la problemática que implica el manejo del compromiso ganglionar cervical en esta patología. Clásicamente se plantea el tratamiento de los ganglios cervicales debido a la tasa de metástasis esperada, la cual es mayor al 20 % de los casos. Los cuellos con clínica e imagenología como N0, presentan entre 20 % y 30 % de metástasis ocultas. Por lo tanto, al operar electivamente un cuello N0, se realiza un tratamiento innecesario en más de un 70 % de los casos. Por otro lado, la observación sin tratamiento de un cuello N0 compromete la sobrevida de hasta 30 % de los pacientes que presentan compromiso subclínico. De todo lo anterior se plantea que es necesario disponer de un método que determine con mayor precisión qué pacientes tienen compromiso ganglionar y evaluar su confiabilidad, evitando disecciones profilácticas innecesarias.

El uso de la técnica de ganglio centinela podría determinar con mayor precisión qué pacientes tienen compromiso ganglionar para precisar a cuáles realizar disección ganglionar de cuello y a cuáles no, permitiendo disminuir las disecciones profilácticas negativas y serviría de referencia para promover este procedimiento en la institución (Centro Médico Docente La Trinidad) y en el país.

El objetivo de esta investigación es evaluar la confiabilidad reportada de la biopsia del ganglio centinela en el carcinoma de células escamosas de cavidad oral T1 / T2 N0 como sustituto de las disecciones de cuello profilácticas.

## **Métodos**

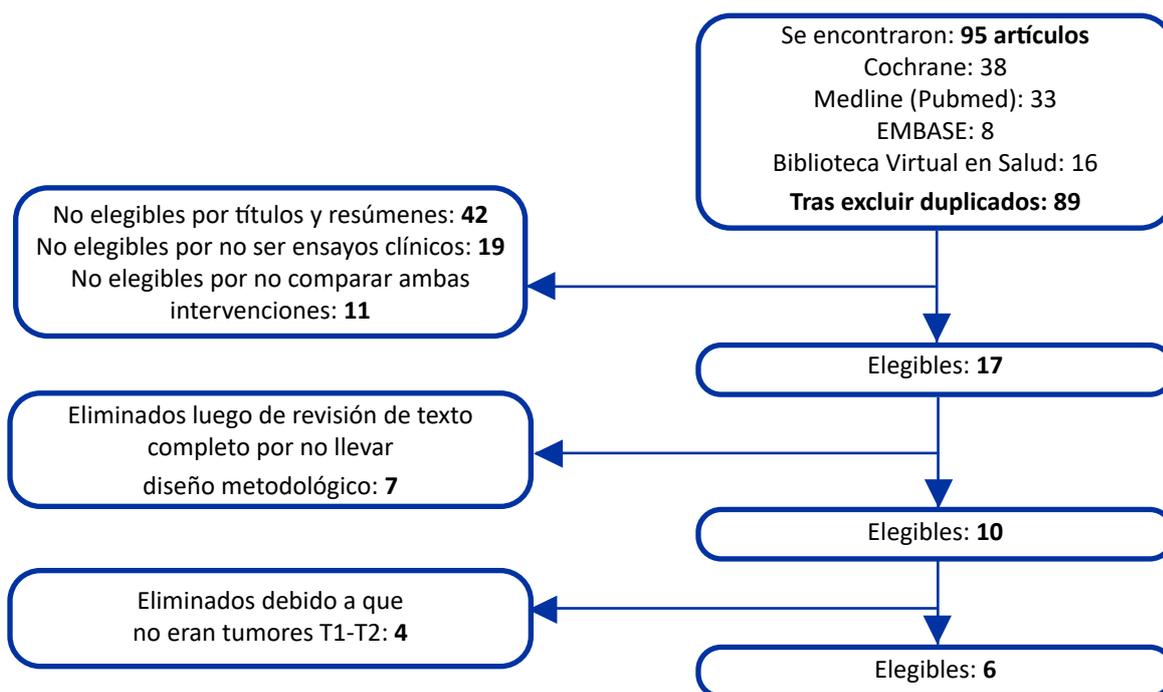
Se realizó una revisión sistemática para la cual se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la confiabilidad de la biopsia por ganglio centinela en el carcinoma de células escamosas de cavidad oral T1 / T2 N0 comparando los pacientes intervenidos por ganglio centinela y a los intervenidos con disección del cuello, a través de una revisión sistemática de la bibliografía, desde enero 2000 hasta junio 2021.

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorios con una población conformada por pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello con cuellos clínicamente negativos a los que se les realizó técnica de ganglio centinela o disecciones profilácticas. Fueron excluidos estudios de cohorte, estudios de caso control, estudios en los que no se logró encontrar todas las variables, desde enero 2000 hasta junio 2021.

Se realizó una búsqueda, en las siguientes bases de datos: Cochrane, Medline (Pubmed), EMBASE, Biblioteca Virtual en Salud. Se utilizaron los siguientes descriptores de búsqueda: carcinoma de células escamosas, cavidad oral, disección de cuello, ganglio centinela, en inglés y español, con el fin de encontrar todos los ensayos clínicos aleatorizados que compararon una población de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello con cuellos clínicamente negativos a los que se les realizó técnica de ganglio centinela y los pacientes sometidos a disecciones profilácticas. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión y posteriormente se analizaron los estudios.

A partir de los títulos y resúmenes identificados, se realizó la primera selección o cribado de los potenciales artículos elegibles a través de una hoja de selección de estudios. Se especificó a través de un diagrama de flujo el proceso de localización y selección de estudios, indicando los artículos identificados, así como los eliminados y las causas de su eliminación (Figura 1).

La extracción de datos de los estudios primarios se hizo en duplicado y por un revisor independiente de forma aleatoria. La información extraída de los estudios



**Figura 1:** Diagrama de flujo el proceso de localización y selección de estudios.

primarios fue la información sobre los pacientes (pacientes con carcinoma de células escamosas de cavidad oral T1-T2 N0 a los cuales se les realizó

ganglio centinela y disección de cuello), información sobre los resultados (confiabilidad del tratamiento) e información sobre la calidad metodológica del estudio.

**Tabla 1:** Características de los estudios seleccionados.

Estudio	Edad y sexo	Estadio	Técnica y radiotrazadores	Disecciones profilácticas e histología definitiva
Risto Kontio (2004) Ensayo clínico	15 pacientes: 8 hombres y 7 mujeres, la edad media fue de 63,8 años (rango: 35-81 años).	Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal, T1 o T2, sin signos de metástasis por examen físico e imágenes.	Nanocoll (99mTc-nanocolloide) y colorante azul patente con un sistema de detección de rayos gamma Neo2000.	4 muestras de disección de cuello contenían 4 ganglios linfáticos metastásicos, 3 de los cuales eran ganglio centinela positivo y 1 era metastásico después de la inmunotinción.
Thomas Pezier (2012) Ensayo clínico	59 pacientes: 36 hombres y 23 mujeres. La edad media fue 62,5 años (rango 38-90 años).	Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal, T1 o T2, sin signos de metástasis por examen físico e imágenes.	Se realizó una exploración de medicina nuclear el día anterior. A los pacientes se les inyectó 0,5 ml, 99mTc-nanocolloide a cuatro puntos. Luego se utilizó una cámara gamma para obtener imágenes en tiempo real del drenaje linfático.	En dos pacientes no se identificó el ganglio centinela y se procedió a disección selectiva. Se diseccionaron un total de 150 ganglios de los 57 pacientes, de los cuales 21 fueron positivos en 17 pacientes; tres pacientes tenían ganglios contralaterales positivos.

**Tabla 1:** Características de los estudios seleccionados (cont.)

Estudio	Edad y sexo	Estadio	Técnica y radiotrazadores	Disecciones profilácticas e histología definitiva
Néstor Rigual (2013) Ensayo clínico	38 pacientes: 23 hombres y 15 mujeres, la edad media fue de 62 años (rango: 19-84) años.	Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal, T1 o T2, sin signos de metástasis por examen físico e imágenes.	Todos los procedimientos de ganglio centinela se realizaron mediante inyección peritumoral preoperatoria de un radiocoloide de tecnecio y linfogammagrafía, seguida de ganglio centinela con sonda gamma intraoperatoria.	38 pacientes, 5 (13%) tenían enfermedad que se estadificó como ganglio centinela positivo y 33 (87%) tenían enfermedad que se clasificó como ganglio centinela negativo. Los 5 pacientes con resultados positivos en ganglio centinela se sometieron a disección del cuello y 3 demostraron ganglios positivos adicionales en la disección del cuello. Entre el grupo con resultados negativos de ganglio centinela, 2 pacientes (6%) desarrollaron recidiva regional en el seguimiento clínico.
Josué Hernando (2016) Ensayo clínico	73 pacientes. La edad promedio en el grupo de ganglio centinela fue de 65,8 (45-81) y la edad promedio en disecciones fue de 66,7 años (rango 40-90).	Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal, T1 o T2, sin signos de metástasis por examen físico e imágenes.	Nanocoll (99mTc-nanocolloide) se inyectó peritumoralmente. Se realizó linfogammagrafía y se utilizó un sistema de detección de rayos gamma.	32 pacientes sometidos a biopsia por ganglio centinela y 41 a los que se realizó disección cervical (niveles I-III). El tiempo medio de seguimiento fue de 48,2 meses (rango 7-80). Se registraron 5 recurrencias de cuello en el grupo de ganglio centinela (rango 11-21). Se produjeron 7 recurrencias en el cuello en el grupo de disección cervical (rango 9-16).
Inne Den Toom (2015) Ensayo clínico	87 pacientes: 45 hombres y 42 mujeres. La edad media fue 60 (29–86).	Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal, T1 o T2, sin signos de metástasis por examen físico e imágenes.	Inyección peri tumoral de 99mTc-nanocoloidal marcada (Nanocoll) inmediatamente después de las inyecciones, el drenaje se visualizó por linfogammagrafía dinámica, seguida de una linfogammagrafía estática (tardía). La detección se realizó con sonda gamma de mano.	En total, 229 ganglios centinela fueron disecados. Histopatológicamente positivo se encontraron en 26 de 87 pacientes (30%). Cinco pacientes fueron diagnosticados con células tumorales aisladas, 12 con micro metástasis y 9 con macro metástasis. Una biopsia de ganglio centinela positivo fue seguida por disección (selectiva) del cuello en 25 de 26 pacientes (96%).
Maurizio Giovanni (2020) Ensayo clínico	48 pacientes: 25 mujeres y 23 hombres. La edad media fue de 64,6 años, rango de 29 a 82 años).	Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal, T1 o T2, sin signos de metástasis por examen físico e imágenes.	Se realizó linfogammagrafía preoperatoria 3 h antes de la cirugía con cámara gamma. Después de anestesia local con spray de lidocaína al 10%, una dosis de 50 MBq de nanocoloides de 99mTc, diluidos en 0,4 mL de solución salina, se inyectó en cuatro puntos alrededor del tumor.	Todos los pacientes con ganglios centinelas positivo se sometieron a disección de cuello, que reveló más ganglios metastásicos en seis pacientes, dos con cuatro ganglios positivos cada uno y cuatro con un ganglio positivo más.

## Resultados

Kontio<sup>21</sup>, en 2004, llevo a cabo la técnica de ganglio centinela en sus pacientes 20 horas antes de la cirugía. Se administro 0,2 ml de Nanocoll (99mTc-nanocolloide), inyectado peritumoralmente, luego realizó linfogammagrafía estática 1 y 2 horas después de la inyección. Al día siguiente, antes de la disección, 2,0 ml de colorante azul patente fue inyectado en los mismos sitios que Nanocoll y utilizó un sistema de detección de rayos gamma Neo2000. Se identificó el ganglio centinela en 14 de 15 pacientes, mediante linfogammagrafía y en todos los pacientes cuando se combinaron sonda y colorante. Cuatro muestras de disección de cuello contenían cuatro ganglios linfáticos metastásicos. Tres de los cuatro ganglios linfáticos eran ganglio centinela positivo. Se encontró que un ganglio centinela era metastásico después de la inmunotinción. Sin embargo, aunque había un ganglio centinela azul en un cuello, estaba presente un ganglio no centinela metastásico<sup>21</sup>.

Pezier<sup>22</sup>, en 2012, realizó una exploración de medicina nuclear el día anterior. A los pacientes se les inyectó 0,5 ml, 99mTc-nanocolloide a cuatro puntos, luego se utilizó una cámara gamma para obtener imágenes en tiempo real del drenaje linfático. Se describieron un total de 59 pacientes operados (36 hombres y 23 mujeres). De estos, 42 pacientes (71 %) eran T1 y 17 pacientes (29 %) eran T2. En dos pacientes no se identificó el ganglio centinela y se procedió a la disección electiva del cuello. Se extrajeron un total de 150 ganglios de los 57 pacientes restantes, de los cuales 21 fueron positivos en 17 pacientes; tres pacientes tenían ganglios contralaterales positivos. La supervivencia global a los 2 años, supervivencia específica de la enfermedad, supervivencia libre de recurrencia y supervivencia libre de recurrencia regional para los pacientes con biopsias por ganglios centinelas negativos de 97,5, 100, 95,8 y 95,8% respectivamente y para los pacientes biopsia por ganglio centinela positivos de 68,2, 81,8, 83,9 y 100%<sup>22</sup>.

Rigual<sup>23</sup>, en 2013, en su procedimiento de ganglio centinela realizó inyección peritumoral preoperatoria de un radiocoloide de tecnecio y linfogammagrafía, seguida de ganglio centinela con sonda gamma intraoperatoria. En su cohorte de 38 pacientes, 5 (13%) tenían enfermedad que se clasificó como ganglio centinela positivo y 33 (87%) tenían enfermedad que se clasificó como ganglio centinela negativo.

Los pacientes con resultados negativos en ganglio centinela fueron observados clínicamente. Ninguno de los pacientes con cuello N0 recibió terapia de radiación. Los 5 pacientes con resultados positivos en ganglio centinela se sometieron a una posterior disección del cuello y 3 demostraron ganglios positivos adicionales en la disección del cuello. Estos 3 pacientes recibieron tratamiento adyuvante. Entre el grupo con resultados negativos de ganglio centinela, 2 pacientes (6%) desarrollaron recidiva regional en el seguimiento clínico. El primero fue tratado por un carcinoma de piso de boca y tenía una recurrencia ganglionar en el nivel I. El segundo paciente, con un cáncer de lengua, tuvo recurrencia después del resultado de ganglio centinela falso negativo y posteriormente desarrolló una recurrencia en el sitio del cáncer primario. A ambos pacientes se les ofreció radioterapia. El seguimiento medio (rango) para toda la cohorte fue de 31 (3-71) meses. La tasa de supervivencia libre de enfermedad para toda la cohorte fue del 89% (34 de 38). La duración media de supervivencia libre de enfermedad para pacientes con resultados negativos y positivos en ganglio centinela fue de 65 y 30 meses, respectivamente ( $p = 0,08$ ). La tasa de supervivencia específica de la enfermedad para pacientes con resultados negativos y positivos por ganglio centinela fue de 91% y 80%, respectivamente. La tasa global de recurrencia local fue del 18%. La tasa de recurrencia aislada del cuello para toda la cohorte fue del 5% (2 de 38). Estos 2 pacientes tenían un resultado de ganglio centinela falso negativo<sup>23</sup>.

Hernando<sup>24</sup>, en 2016, uso Nanocoll (99mTc-nanocolloide) peritumoralmente. Se realizó linfogammagrafía y empleo un sistema de detección de rayos gamma. Se reportaron 32 pacientes sometidos a biopsia por ganglio centinela y 41 a los que se realizó disección cervical (niveles I-III). El tiempo medio de seguimiento fue de 48,2 meses (rango 7-80). Se registraron 5 recurrencias de cuello en el grupo de ganglio centinela (rango 11-21). Se produjeron 7 recurrencias en el cuello en el grupo de disección cervical (rango 9-16)<sup>24</sup>. Den<sup>25</sup>, en 2015, utilizó inyección peri tumoral de 99mTc-nanocoloidal marcada (Nanocoll) inmediatamente después de las inyecciones, el drenaje se observó por linfogammagrafía dinámica, seguida de una linfogammagrafía estática (tardía). La detección se realizó con sonda gamma de mano. Se logró identificación linfoescintigráfica en el 98% (88 de 90 pacientes) y la tasa de detección quirúrgica fue del 99% (87 de 88 pacientes). La sensibilidad del ganglio

centinela fue del 93 % y el valor predictivo negativo fue del 97 %. La mediana de seguimiento fue de 18 meses (rango, 2-62 meses). La supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad para el ganglio centinela negativo fue del 100% y 84% respectivamente y para los pacientes con ganglios centinelas positivos del 73% y 88%, respectivamente<sup>25</sup>.

Giovanni<sup>26</sup>, en 2020, encontró ganglios centinelas detectados en todos los pacientes (100 %) por linfogammagrafía y consecuentemente confirmados por sonda gamma durante el procedimiento quirúrgico. La mayoría de los ganglios disecados (71 %) se localizaron solo en los niveles del cuello ipsilateral I o II. En un paciente, un ganglio contralateral inesperado se encontró en un carcinoma del reborde alveolar. El número medio de ganglio positivo detectado fue de 2,3 para cada paciente. Se encontró metástasis en 15 de 48 pacientes (31,2 %), mayoritariamente en el nivel I (5 pacientes) y II (8 pacientes). Once de las metástasis, identificadas por tinción de rutina, fueron macro metástasis y se encontró micro metástasis en cuatro casos. Todos los pacientes con ganglio positivo se sometieron a disección de cuello, lo que reveló más ganglios positivos metastásicos en seis pacientes, dos con cuatro ganglios positivos cada uno y cuatro con un ganglio positivo más. Todos los ganglios fueron ubicados en el mismo nivel del cuello que el ganglio centinela, o en un adyacente nivel del cuello. La tasa de recurrencia fue del 23% (11/48). En la cohorte de los casos con ganglios positivos, se produjo una recidiva en el cuello en el lado contralateral, después de 3 años de seguimiento. De los tres pacientes con recurrencia local, dos murieron de la enfermedad y uno está vivo, libre de enfermedad, después de la radioterapia. Los treinta y tres pacientes con ganglios negativos fueron seguidos por ultrasonido del cuello y control clínico, cada 3 meses por los próximos 3 años, luego una vez al año. Tres pacientes tenían un segundo tumor de cabeza y cuello. En este estudio, la sensibilidad del procedimiento de ganglio centinela en 5 años fue del 97% y el VPN fue del 97,5% (considerando como falso negativo el cuello contralateral con recidiva). La supervivencia global a los 5 años fue del 83% (39/47) y la supervivencia específica fue del 85 %<sup>26</sup>.

## Discusión

El cuello clínicamente N0 en pacientes con carcinoma de células escamosas de cavidad oral se trata comúnmente mediante disección del mismo porque no se puede descartar la existencia de metástasis, sin embargo, esto da lugar a múltiples morbilidades. La biopsia de ganglio linfático centinela es una técnica establecida en la cirugía de mama y melanoma y está ganando aceptación en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. En los estudios presentados la tasa de supervivencia libre de enfermedad estuvo entre el 89 % - 91 % y la tasa global de recurrencia local fue del 18 % - 24 % en los pacientes con ganglio centinela positivo. Un estudio incluso planteó la supervivencia global a los 2 años, supervivencia específica de la enfermedad, supervivencia libre de recurrencia y supervivencia libre de recurrencia regional para los pacientes con biopsias por ganglios centinelas negativos en 97,5, 100, 95,8 y 95,8% respectivamente y para los pacientes biopsia por ganglio centinela positivos en 68,2, 81,8, 83,9 y 100% respectivamente. La sensibilidad del ganglio centinela se encuentra en el 93% y el valor predictivo negativo en un 97%.

Gran parte de los resultados muestran que la biopsia por ganglio centinela es una herramienta prometedora para su uso en pacientes con carcinoma de células escamosas de cavidad oral. La mayoría de los pacientes con resultados positivos en las biopsias por ganglio centinela tenían ganglios positivos adicionales en la disección del cuello. Se encontraron bajas tasas de recurrencia aislada del cuello en pacientes con resultados negativos en la biopsia por ganglio centinela. Los individuos con resultados negativos en biopsia por ganglio centinela mostraron una mejor supervivencia general y específica de la enfermedad que aquellos con resultados positivos. La biopsia por ganglio centinela es una técnica diagnóstica segura y precisa para la estadificación del cuello evitando la disección innecesaria del cuello en el 70 % de los casos. Un artículo describe 2 pacientes (6 %) con resultado negativo en biopsia por ganglio centinela que desarrollaron recidiva regional en el seguimiento clínico, uno de los cuales fue un carcinoma de piso de boca, es posible que la ubicación anatómica y la cuenca de drenaje de la misma sea una limitante por la distribución bilateral con que puede cursar. La búsqueda específica de ensayos

aleatorios comparativos entre ambas técnicas quirúrgicas sumado al sesgo muestral, tal vez es una limitante para este y otros estudios que decidan evaluar la confiabilidad de esta técnica y sería de utilidad realizar un metanálisis de los mismos.

## Conclusiones

El ganglio centinela resulta una herramienta útil y confiable para su uso en pacientes con carcinoma de células escamosas de cavidad oral T1/T2N0. La mayoría de los pacientes con resultados positivos en las biopsias por ganglio centinela tienen ganglios positivos adicionales en la disección del cuello y la literatura describe bajas tasas de recurrencia aislada en cuello en pacientes con resultados negativos. Los individuos con resultados negativos en biopsia por ganglio centinela parecen tener una mejor supervivencia general y específica de la enfermedad, siendo esta segura y precisa.

## Referencias

1. Araya, C., *et al.* Diagnóstico precoz y prevención en cáncer de cavidad oral. *Rev. Méd. Clínica Las Condes.* 2018; 29:411-418.
2. Santelices, M., *et al.* Cáncer oral en Chile: revisión de la literatura. *Rev. Méd. Chile.* 2016;144: 766-770.
3. Alveiro, E., *et al.* Genotipificación, niveles de expresión y estado físico del virus del papiloma humano en pacientes colombianos con cáncer de células escamosas en la cavidad oral. *Rev. Biomédica.* 2016;36:12-24.
4. Gallegos-Hernández. Factores clínicos e histológicos que repercuten en el pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad oral. *Rev. Anales de Otorrinolaringología Mexicana.* 2017;62:197-208.
5. González, F., *et al.* Caracterización del Cáncer Bucal. *Rev. Med. Electrón.* 2017;39:245-258.
6. Cruz, S., *et al.* Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. *Rev. Cubana Estomatol.* 2017;54:84-99.
7. Reproducción autorizada de AJCC: Cavidad Oral. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York. 2017;79-94.
8. González-Moles, B., *et al.* Bases moleculares del cáncer oral. *Odontoestomatología.* 2005;21:287-295.
9. González A., *et al.* Efectividad de los biomarcadores salivales como medio de diagnóstico para el cáncer bucal con base en una revisión sistemática de la literatura. Artículo de Revisión. *Rev. Acta Bioclínica.* 2019;9:188.
10. Liuzzi, L. Factores pronósticos en el carcinoma de células escamosas de cavidad oral. *Rev. Venezolana de Oncología.* 2007;19:129-134.
11. Mijares, A., *et al.* Tipificación del virus del papiloma humano en relación con el carcinoma oral. *Rev. Venezolana de Oncología.* 2007;19:321-331.
12. De Carvalho, T., *et al.* Estudio del perfil clínico-demográfico de los carcinomas de células escamosas bucales en una población del nordeste de Brasil. *Rev. Asociación odontológica Argentina.* 2019;107:5-9.
13. Cisneros, C., *et al.* Frecuencia de cáncer bucal y orofaríngeo en los pacientes atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas. *Bibliomet.* 2020;27:2.
14. Montoya, I., *et al.* Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con leucoplasia bucal. *MEDISAN.* 2020;24:1.
15. Federico V., *et al.* Caracterización del Cáncer Bucal. Estudio de 15 años. *Rev. Med. Electrónica Infomed.* 2017;39:32.
16. Johnson D., *et al.* Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. *Rev. De la Naturaleza de las Enfermedades.* 2020;6:92.
17. Shah J., *et al.* Estadificación del cáncer de cabeza y cuello: propósito, proceso y progreso. *Rev. de la Asociación de Cirugía Oncológica de India.* 2018;9:116-120.
18. Loree J., *et al.* Biopsia de ganglio linfático centinela para el tratamiento del cuello N0 en el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. *Rev. De Cirugía Oncológica.* 2019;120:101-108.
19. Liu M., *et al.* Eficacia diagnóstica de la biopsia del ganglio linfático centinela en el carcinoma oral de células escamosas temprano. *Rev. PLOS ONE.* 2017;12:1.
20. Ahmed Al-Dam., *et al.* Sensibilidad y especificidad de la biopsia de ganglio linfático centinela en pacientes con carcinomas de células escamosas orales utilizando imágenes de fluorescencia verde de indocianina. *Rev. De Cirugía Maxilo Facial.* 2018;4(8):1379-1384.
21. Risto K., *et al.* Biopsia de ganglio centinela en carcinoma de células escamosas de cavidad oral sin metástasis clínicamente evidente. *Head Neck.* 2004;26(1):16-21.
22. Pezier T., *et al.* Biopsia de ganglio linfático centinela para el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral T1 / T2: una serie de casos prospectivos. *Anales de Cirugía Oncológica.* 2012;19(11):3528-3533.
23. Rigual N., *et al.* Biopsia del ganglio centinela en lugar de la disección del cuello para la estadificación del cáncer oral. *Rev. Laringoscopia.* 2013;139(8):779-782.
24. Hernando J., *et al.* Biopsia del ganglio centinela versus disección electiva del cuello. ¿Cuál es más rentable? Un estudio observacional prospectivo. *Rev. Cirugía Maxilofacial.* 2016;44(5):550-556.

25. Denn I., *et al.* Biopsia del ganglio centinela para el cáncer de cavidad oral en estadio temprano. Acta Medica Grupo Los Ángeles. 2015;37(4):573-578.
26. Giovanni M., *et al.* Biopsia de ganglio centinela radioguiada para evitar la disección innecesaria del cuello en el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral T1-T2N0: experiencia personal con el protocolo del mismo día. Archivos Europeos de Otorrinolaringología. 2020; 277(12): 3479-3487.

## Enfermedad de Cushing: análisis de morbimortalidad asociada en pacientes del Centro Médico Docente la Trinidad.

Valentina Balaustren<sup>1</sup>, Jesús Jaspe<sup>1</sup>, Gestne Aure<sup>2</sup> , Paul Camperos<sup>2</sup> .

### Resumen

La enfermedad de Cushing es la principal causa de hipercortisolismo endógeno neoplásico. Del registro de tumores de la Consulta de Endocrinología del Centro Médico Docente la Trinidad analizamos la morbimortalidad. **Materiales y métodos:** estudio observacional-descriptivo, retrospectivo, transversal. Doce pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Cushing en el período 2017-2020. **Resultados:** todos los pacientes fueron de sexo femenino con una edad media de 35,75±10,17, las características clínicas discriminativas más frecuentes fueron hematomas de aparición fácil, estrías violáceas, depresión y plétoral facial, de las no discriminativas las más frecuentes fueron hirsutismo, calvicie femenina, ganancia de peso/obesidad y giba dorsocervical. Para el diagnóstico 40 % de pacientes presentó cortisol sérico mayor a >36 µg/dL calificándose de Cushing Severo, 40 % tuvo un cortisol libre urinario 24 horas 4 veces el valor superior normal (VSN), 30% entre 1,5 y 2,7 veces el VSN; el 83,3 % suprimieron con dexametasona, los valores de ACTH en 5 pacientes fueron entre 6 -76 pg/ml y 4 >76 pg/ml, 82 % microadenomas evidenciando en 75 % en la cirugía anatomía patológica macroscópicamente. El 66,6 % fueron a Cirugía Transesfenoidal cuyas complicaciones fueron fístula de LCR 25%, diabetes insípida de forma permanente 25 % y eventos hemorrágicos 25 %. Hubo recurrencia de Cushing en 41,6 %, persistencia 33,3 %, mejoría parcial clínicamente significativa 25 %, remisión completa 25 % y muerte en 1/12 pacientes por diabetes insípida. **Conclusiones:** el diagnóstico y tratamiento es complejo y requiere de combinación de tratamiento médico, quirúrgico y radioterapia, es frecuente el diagnóstico de Cushing severo, tratarlo oportunamente podría reducir las complicaciones.

**Palabras clave:** Enfermedad de Cushing, hipercortisolismo, Cushing severo.

## Cushing's disease: associated morbidity and mortality in patients of Centro Médico Docente La Trinidad.

### Abstract

Cushing disease is the main cause of neoplastic endogenous hypercortisolism. Of the tumor registry of the Centro Médico Docente La Trinidad consultation, we analyzed the morbimortality. **Methods and materials:** it's an observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study. Twelve patients diagnosed with Cushing's disease between 2017-2020. **Results:** the majority of patients were female with an average age of 35,75±10,17, The most frequent discriminative clinical characteristics were easy bruising, violaceous striae, depression and facial plethora, of the non-discriminative ones the most frequent were hirsutism, female baldness, weight gain/obesity and dorsocervical hump. About the diagnosis there was an increase of >36 µg/dl of serum cortisol in 40% qualifying as Severe Cushing; 40% had 24 hour urinary free cortisol 4 times the upper normal value (UNV), 30% between 1.5 and 2.7 times the UNV; 83,33% suppressed with the dexamethasone test, 5 patients had ACTH values between 6-76 pg/ml and four >76pg/mL, 82% were microadenomas and 75% were seen in surgery and at macroscopic analysis in pathology report. Transsphenoidal surgery was performed in 66,66%, complications were CSF fistula, 25% permanent diabetes insipidus and 25% had intraoperative hemorrhage. Cushing's Disease recurrence was observed in 41,6%, persistence in 33,33%, clinically significant partial improvement in 25%, complete remission in 25% and death in 1/12 patients due to diabetes insipidus. **Conclusions:** initial severe presentation of Cushing's disease is usual, early treatment could reduce the level of severity that the patients with Cushing's disease develop to prevent complications.

**Keywords:** Cushing's disease, hypercortisolism, Severe Cushing.

<sup>1</sup>RAHM Centro Médico Docente La Trinidad. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas-Venezuela.

Autor Correspondiente: Paul Camperos. Email: paul.camperos@cmdlt.edu.ve

Recibido: 12/09/20 - Aceptado: 23/12/21

## Introducción

El Síndrome del Cushing (SC) comprende la aparición de características clínicas por la exposición crónica al exceso de glucocorticoides destacando la obesidad centrípeta, cara de luna llena, giba dorsocervical, atrofia cutánea, estrías rojo-violáceas de >1 cm, equimosis de aparición fácil, miopatía proximal, hipertensión arterial y algún grado de intolerancia a los carbohidratos o diabetes. La incidencia de SC endógeno es de 2-4 casos por millón de habitantes con lo que un país con la población de Venezuela podrá tener de 60-120 casos por año. La enfermedad de Cushing (EC) es el Síndrome de Cushing causado por la hipersecreción hipofisaria de la hormona adrenocorticotrópa (ACTH) por un adenoma hipofisario corticotrópo y es la forma más frecuente de SC endógeno, >70% de los casos, tienden a ser microadenomas y con menor frecuencia macroadenomas<sup>1,2</sup>. Su incidencia es aún más rara 0,8-2 casos por millón de habitantes.<sup>3</sup>

El adenoma hipofisario produce hiperplasia de las glándulas suprarrenales con el aumento en la producción de cortisol, el hipercortisolismo crónico genera los síntomas de presentación de la enfermedad, la secreción ectópica de ACTH es aún más rara, la producción adrenal de cortisol de forma independiente usualmente por un adenoma benigno en 10% de casos y menos frecuentemente por un carcinoma adrenal en <8 %.<sup>4</sup>

La aparición de complicaciones, que impactan en forma negativa la morbilidad e incluso produciendo la mortalidad del paciente, incluye alteraciones metabólicas como estados asociados a resistencia a la insulina, cardiopatía, eventos vasculares, debilidad muscular, fracturas óseas, deterioro cognitivo y alteraciones psiquiátricas.

Ferrau F., describe que la intolerancia a la glucosa y la diabetes manifiesta se han descrito en un 47 % y hasta en un 64 % de los pacientes con EC respectivamente, además Arnaldi *et al.*, señalan en el consenso que la hipertensión arterial se ha reportado en un 70-80 % de los casos y está en relación al tiempo de duración del hipercortisolismo.<sup>5,6</sup>

La mortalidad asociada a EC en pacientes con presentación de Cushing severo es hasta 50 % en

5 años, principalmente de origen cardiovascular por infarto al miocardio y luego por enfermedad cerebrovascular o complicaciones por infecciones. La tasa de mortalidad estándar descrita para pacientes que aún con tratamiento persisten con un grado moderado de hipercortisolismo crónico es de 3,8-5 veces más en comparación con la población general.

El diagnóstico del síndrome de busca probar el hipercortisolismo endógeno bioquímico. Las pruebas de primera línea de mayor sensibilidad son el cortisol libre en orina de 24 horas, al menos 2 muestras, que suelen estar >4 veces el valor superior normal y la prueba de supresión con 1 mg dexametasona sobre la noche o de bajas dosis por 2 días, buscando: aumento de excreción de cortisol, pérdida de ritmo circadiano de secreción normal de cortisol y pérdida de la supresión normal de cortisol a dexametasona; otras pruebas de primera línea son el cortisol salival nocturno y cortisol sérico de medianoche.

La localización del hipercortisolismo endógeno se determina con valores de ACTH sérico. En los ACTH dependiente, los valores están típicamente >10 pg/mL, siendo los casos de Enfermedad de Cushing el % más frecuente de las neoplasias confirmándose con RMN del área selar.

La cirugía transesfenoidal (CTE) es el tratamiento de primera línea para pacientes con adenoma hipofisario productor de ACTH, los centros que manejan más volumen de pacientes con EC reportan remisión con la primera cirugía para microadenomas de 60-80 %. Los pacientes que no son considerados candidatos para cirugía hipofisaria, la radiación pituitaria, la adrenalectomía bilateral y la terapia médica se convierten en otras alternativas de tratamiento, y la persistencia de enfermedad o recurrencia post remisión quirúrgica se trata con radioterapia con buena respuesta.<sup>7</sup>

Los pacientes una vez diagnosticados, con CTE planificada, luego de la radioterapia en espera de curación o con necesidad de tratamiento médico por contraindicación de la cirugía deben normalizar los valores de cortisol y que esto se acompañe de mejora clínica y de sus comorbilidades.

La enfermedad persistente que se desencadena

al remitir la EC llega a presentar una alta tasa de mortalidad, frecuentemente ocurre por dificultad de encontrar el adenoma hipofisario con hasta 50 % de los estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) negativos, falla en lograr remisión luego de la cirugía transesfenoidal, significativa recurrencia, respuesta media de efecto de la radioterapia de 2 a 3 años y tratamiento médico actual limitado, de eficacia moderada, con importantes efectos adversos o tóxicos a dosis altas que puedan lograr mayor control, lográndose por ello frecuentemente tratamiento subóptimo incrementando morbilidad y mortalidad cardio y cerebrovascular, eventos tromboembólicos por infecciones y el suicidio.<sup>8-10</sup>

El deterioro del área cognitiva y las alteraciones del área psiquiátrica tienen una gran importancia, no solo por el deterioro de la calidad de vida si no porque constituye un factor de riesgo de mortalidad por su relación con el suicidio. Estos pacientes presentan ansiedad, depresión, trastornos del sueño, percepción negativa de la enfermedad, aunque el tratamiento del hiper cortisolismo subyacente podría mejorar los síntomas psiquiátricos, la remisión completa de estos síntomas no siempre se puede lograr.<sup>11</sup>

Johnston *et al.*, de Cleveland Clinic reportan 101 pacientes con EC de 2004 a 2013 de edad media 47 años, seguimiento de 4,33 (1-9.8) años, 73,4 % de los pacientes tuvieron microadenomas y 27 % macroadenomas. 46,5 % presentaron diabetes mellitus tipo 2, 81,2 % hipertensión, con una media de índice de masa corporal de 32,6. 83 % tuvieron remisión, incluyendo 89 % de los pacientes con microadenomas, 82 % de los pacientes tuvo RMN negativa, el porcentaje de remisión para pacientes con macroadenomas fue de 63 %. 6 de los pacientes con remisión inicial hicieron recurrencia y 9 tuvieron persistencia de enfermedad aún con los que tuvieron remisión inicial, 10 pacientes tuvieron una segunda CTE y 11 pacientes fueron a radioterapia. 8 pacientes tuvieron fístula de líquido cefaloraquídeo (FLCR). 3 pacientes tuvieron secreción inapropiada de hormona antidiurética y 8 diabetes insípida (DI), 2 de estos fue permanente, 2 pacientes se complicaron con trombosis venosa profunda y uno de esos también hizo un tromboembolismo pulmonar que falleció.<sup>12</sup>

Alexandraki *et al.*, reportan una serie de 131 casos con un seguimiento mínimo de 6 años, 72,8 % de los que tuvieron microadenomas y 42,9 % con macroadenomas tuvieron remisión con CTE, con 12 % de recurrencia de 1969 a 2001, la remisión general fue de 68 %, con 24 % de recurrencia. La edad media de diagnóstico fue 39,2 años, 15 pacientes fallecieron, 6 antes de la cirugía sin especificar la causa, 1 por infarto al miocardio, 1 por evento cerebrovascular, las causas de la muerte de los otros fueron paro cardiorespiratorio, hipoadrenalismo y de resto desconocido.<sup>13</sup>

Mangupli reporta 107 casos de EC de 1993 a 2013 en el Hospital Universitario de Caracas (HUC), con una edad media de 39,9 años, 86 % eran del sexo femenino, 43 % eran microadenomas y 26 % macroadenomas y 11 RMN fueron no concluyentes por aumento difuso de la glándula, depresión del silla turca o aumento unilateral de la glándula hipofisaria y 12 RMN negativas para adenoma hipofisario. Un paciente se diagnosticó por TAC cerebral cuando no estaba disponible la RMN. La remisión por CTE fue de 38 %, 60 % de los macroadenomas y 56 % de los microadenomas tuvieron remisión en la CTE si fueron visualizados en la cirugía. La complicación postoperatoria más frecuente fue la DI con 9 %, seguida de la FLCR. 1 paciente falleció por tromboembolismo pulmonar, 3 por bronconeumonía. De los pacientes que tuvieron persistencia de enfermedad postcirugía el 33% se curó con radioterapia en una media de 1 1/2 año, el resto a los que se les indicó tratamiento con radioterapia perdió el seguimiento.<sup>14</sup>

En una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Broersen tuvieron como hallazgos que la cirugía transesfenoidal de primera línea produce mejores resultados que la terapia médica, con una remisión del 80 %. Sin embargo, obtuvieron que la remisión después de una cirugía repetida fue solo del 42,6–55,7 %.<sup>15</sup>

Pereira *et al.* mostraron recurrencia en 14 % de los pacientes quienes tenían valores de cortisol en el postoperatorio menores de 50 nmol/L (1.8 µg/dl) a las 2 y 12 semanas. Cheng *et al.* observaron que posterior al tratamiento quirúrgico las anormalidades metabólicas del cerebro de los pacientes con EC son reversibles cuando los valores hormonales retornan a parámetros normales.<sup>16,17</sup>

Lambert *et al.*, examinaron los datos de mortalidad de 346 pacientes con EC durante un lapso de 31 años de seguimiento, demostrando que la exposición prolongada al exceso de glucocorticoides, definidos aquí por la duración de los síntomas antes del diagnóstico hasta la remisión, se asoció con un mayor riesgo de muerte. Otros factores de riesgo para la mortalidad por EC encontrados por Lambert *et al.*, incluyen edad avanzada en el momento del diagnóstico y concentración de ACTH plasmática preoperatoria. La depresión en la presentación y el sexo masculino también aumentaron el riesgo de muerte.<sup>18</sup>

Ragnarsson *et al.*, evidenciaron que de 502 pacientes no seleccionados, la tasa de mortalidad estandarizada general fue de 2,5 (IC 95 %, 2,1 a 2,9), con 133 muertes observadas versus 54 muertes esperadas. La mortalidad también fue elevada entre los pacientes con remisión bioquímica (índice de mortalidad estandarizado, 1,9 [IC 95 %, 1,5 a 2,3]), con 89 muertes observadas versus 47 muertes esperadas.

La EC es una de las 1200 enfermedades raras en el mundo, el conocimiento de su adecuado diagnóstico y manejo por ello es difícil, inicialmente por que el equipo multidisciplinario especializado en esto debe entrenarse en centros de alto volumen de atención en patología hipofisaria y estos son reducidos pero también porque el acceso y recursos no es bien conocido y frecuentemente se encuentra fragmentado. Además lo severo de su presentación clínica, la dificultad para diferenciarlo del pseudocushing, la escasez de estudios en la región y en general lo limitado de publicación de estudios relacionados a la neuroendocrinología en nuestro país son algunas razones por las cuales es importante de parte de los centros que manejan estos pacientes presentar su data, documentar la forma de manejo de estos pacientes complejos.

## Materiales y métodos

El siguiente es un estudio observacional-descriptivo, retrospectivo, de corte transversal con una población que está representada por pacientes que acuden al servicio de Endocrinología a quienes se diagnostica Enfermedad de Cushing, en el período comprendido

2017-2020. Se revisó las historias del servicio de Endocrinología para datos de presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y estatus de actividad de la enfermedad: cushing activo, post-tratamiento, en remisión, persistente, recurrente.

El grado de enfermedad se evaluó de acuerdo con la CLU 24 horas (media de dos o tres determinaciones realizadas en diferentes días a lo largo de una semana) y los pacientes se clasificaron como pacientes con cushing muy leve [ULN <1,5], leve [ULN  $\geq$  1.5 y  $\leq$  2, 7], moderado [ULN > 2 y  $\leq$  4], severo [ULN >4] o según sus valores de cortisol sérico am en cushing severo para valores de cortisol sérico am al azar >36  $\mu$ g/dL en cualquier momento o un CLU 4x valor superior normal (VSN) y/o hipokalemia severa, hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca, hemorragia digestiva, psicosis aguda inducida por glucocorticoides, miopatía progresiva debilitante, tromboembolismo, infección severa, hiperglicemia no controlada y cetoacidosis si hay complicaciones de amenaza a la vida de SC como infección, tromboembolismo pulmonar complicaciones cardiovasculares y psicosis aguda o se inició tratamiento para alguna de estas complicaciones.

Se sistematizaron los datos en una tabla maestra realizada en Microsoft®Excel 2013 luego procesados mediante el mismo programa calculando los porcentajes de las variables cualitativas y la función media para las variables cuantitativas, luego se realizaron las tablas y gráficos correspondientes. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución.

## Resultados

En el presente estudio se contó con una muestra total de 12 pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Cushing, siendo todas de sexo femenino con una edad media de 35,75 años  $\pm$  10,17. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron; hirsutismo, hematomas de aparición fácil y ganancia de peso (Figura 1).

El 40 % que corresponde a 4 pacientes tienen valores de cortisol sérico mayor a >36  $\mu$ g/dL; con respecto al CLU el 20 % lo presentó menor a 1,5 veces el VSN, el 30 % entre 1,5 y 2,7 veces mayor, el 10 % menor a 4 veces el

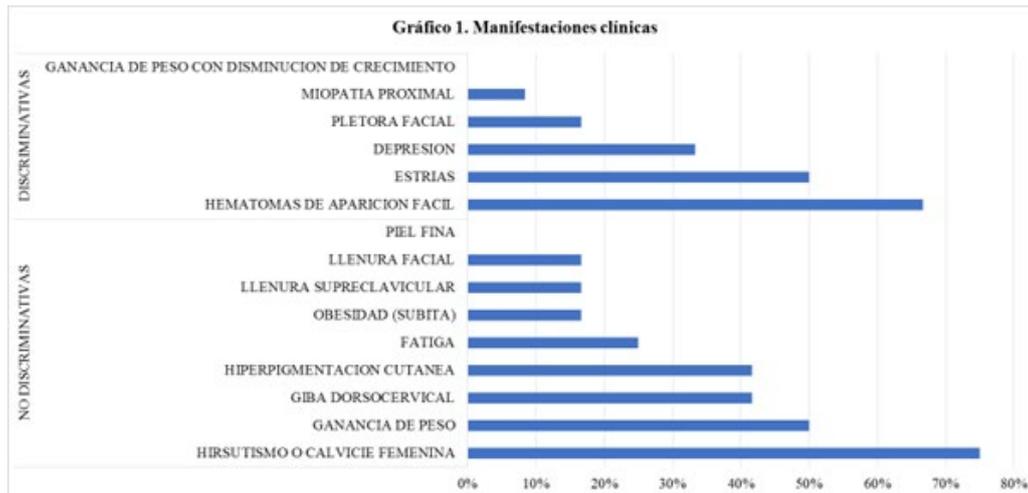


Figura 1: Manifestaciones clínicas

VSN y por último el 40 % mayor a 4 veces el VSN. 5 de 6 pacientes que representan el 83,3 % suprimieron con la prueba de 1 mg con dexametasona, con respecto a los valores de ACTH, 5 pacientes la mantuvieron entre 6-76 pg/ml y 4 >76pg/ml.

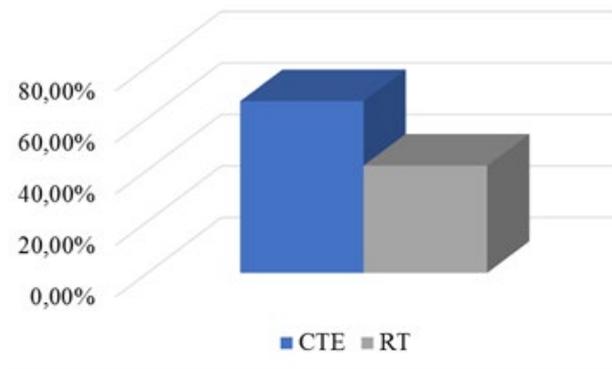
En las características macroscópicas del tumor 82 % tuvieron un microadenoma, y 18,18 % macroadenomas; un paciente con invasión y otra sin invasión del seno esfenoidal, respectivamente.

La CTE se llevó a cabo en el 66,6 % lo cual representaron 8/12, y las complicaciones derivadas de esta intervención se presentaron en 25 % cursaron con fístula de líquido cefaloraquídeo, 25 % con diabetes insípida de forma permanente, otro 25 % con hemorragia intraoperatoria, 37,5 % cursó su postoperatorio sin complicaciones (Figura 2).

Hubo recurrencia en el 41,6 % representando a 5 pacientes, persistencia en el 33,33 %, con una mejoría parcial clínicamente significativa en el 25 %, remisión completa en el 25 % y muerte en una de doce pacientes; el 25 % de las pacientes con remisión completa corresponden a 2 que la consiguieron posterior a tratamiento por radioterapia y la tercera posterior a la CTE que a los 10 años desarrolló recurrencia.

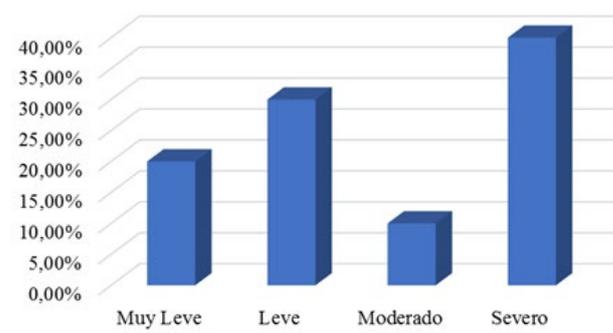
Las enfermedades cardiovasculares liderada por la hipertensión arterial sistémica se presenta en el 66,66 % de las pacientes, y el 16,66 % ha manifestado algún evento trombótico en el transcurso de su

Figura 2: Tratamiento



enfermedad. Ninguna ha desarrollado enfermedad cerebrovascular, infecciones y suicidio. En base al grado de severidad por los valores de CLU se obtuvo que el 40% de las pacientes tienen una EC severa ya que el valor del CLU se encontraba >4 veces al valor superior normal y con un cortisol sérico >36 ug/dL más comorbilidades con características de severidad: psicosis, seguido por un 30% con enfermedad moderada (Figura 3).

Figura 3: Clasificación de severidad por CLU



## Discusión

En el seguimiento de 3 años nuestra muestra confirma el predominio de sexo femenino y media de edad de presentación como Alexandraki 39,2 años y Mangupli con 39,9 años, de 20 años de seguimiento. Las características clínicas en estas pacientes coinciden con la clínica de alto valor diagnóstico dentro de las que destacaron hirsutismo o calvicie femenina, hematomas de aparición fácil, estrías y ganancia de peso.

Los microadenomas son la forma más frecuente de presentación del tumor hipofisario desarrollándose en el 75 % de las pacientes del servicio de endocrinología, esto concuerda con los hallazgos de microadenomas en 73,4 % de los pacientes de Johnston *et al*, y 72,8 % en el estudio de Alexandraki.

En cuanto a la CTE los resultados son similares a los reportados por Alexandraki y Mangupli de los 8 (66,6 %) pacientes que fueron sometidas a CTE 3 tuvieron mejoría parcial significativa, 3 remisiones completas, 1 persistencia y 1 recurrencia, los demás pacientes no operados se perdieron del control. Además, se presentó recurrencia en el 41,6 % de casos y una persistencia de enfermedad en 33,33 %, 1 de las persistencias ya habían tenido mejoría parcial tras la CTE al igual que 2 de las recurrencias, y 3 pacientes desarrollaron inicialmente remisión completa, luego recurrencia de la enfermedad que requirió radioterapia, 2 ya tienen remisión postradioterapia.

Nuestros resultados difieren a los de Broersen donde se evidenció que la CTE de primera línea produce una remisión del 80 %, siendo en las pacientes del CMDLT 37,5 % de remisión completa y 37,5 % de mejoría clínica significativa, con un apreciable porcentaje de recurrencia y persistencia.

De las pacientes que fueron sometidas a CTE, 75 % presentó complicaciones de diferentes tipos, dentro de las que se evidenciaron fístula de LCR, diabetes insípida y eventos hemorrágicos, siendo similares a los resultados de Johnston *et al.*, quienes obtuvieron como complicaciones fístula de LCR, secreción inapropiada de hormona antidiurética, diabetes insípida y tromboembolismo pulmonar.

En cuanto a mortalidad, Johnston describe un paciente

fallecido por tromboembolismo pulmonar, en este estudio donde se encontró una sola paciente fallecida pero por diabetes insípida. También se presentó una paciente con manifestaciones de psicosis lo cual aumenta la severidad de la EC, y se observa relación con el nivel de CLU el cual se encontraba en 966 mcg/24h, es decir, 8 veces por encima del valor superior normal, lo cual lo clasifica tanto por CLU como por la manifestación clínica de psicosis en una EC severa.

## Conclusión

La serie evaluada coincide en el diagnóstico de EC con la clínica discriminativa y las pruebas de primera línea. Los microadenomas hipofisarios fueron los más frecuentes y el tratamiento combinado médico, CTE y RT fue necesario para lograr el control de la enfermedad.

Es notable la descripción del grado de severidad que presentan estos pacientes, donde los niveles de cortisol no logran ser controlados, trayendo consigo repercusiones importantes, el manejo de la Enfermedad de Cushing es complejo y requiere de abordajes múltiples, el tratamiento médico es subóptimo y se requiere de gran experticia para lograr mayores resultados de remisión con la cirugía transefenoidal.

El seguimiento a largo plazo e identificación de recurrencia es importante y así tratar a tiempo las múltiples complicaciones que aumentan la morbimortalidad. La limitada disponibilidad de fármacos para lograr control de la hipercortisolemia y una mayor eficacia en los resultados de la CTE harían un curso de enfermedad con más remisión.

## Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés en el presente trabajo de investigación.

## Consideraciones éticas

Se contó con la aprobación del comité de ética del Centro Médico Docente la Trinidad para la realización de la presente investigación.

## Referencias

1. Orth, D. Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* [Internet]. 1995 [citado 14 de Jun 2020]; (332)12:791-792. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7862184/>
2. Nieman L., Biller B., Findling J., Newell-Price J., Savage M. et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2008;93(5):1526-1540.
3. Etxabe J, Vasquez J. *ClinEndocrinol (Oxf).* Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. 1984; 40:479-484.
4. Lindholm J, Juul S, Jorgensen J, Astrup J, Bjerre P., et al. Incidence and Late Prognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study. *J ClinEndocrinolMetab.* 2001;86(1):117-123.
5. Ferrá, F. Korbonits, M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015. [Citado 05 de Jul 2020]; (173)4:133-157. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26060052/>
6. Arnaldi, G. Angeli, A. Atkinson, B. Bertagna, X. Cavagnini, F. Chrousos, P. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A consensus statement. *J ClinEndocrinolMetab.* 2003. [Citado 14 de Jun 2020]; (88)12:5593-5602. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/88/12/5593/2661449>
7. Ntali, G. Grossman, A. Karavitaki, N. Clinical and biochemical manifestations of Cushing's. *Springer.* [Internet]. 2015 [Citado 14 de Jun 2020]; 18:181-182. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-014-0631-4>
8. Feelders R., Hofland L. Medical treatment of Cushing's disease. *J ClinEndocrinolMetab.* 2013;92(2):425-38.
9. Ragnarsson, O. Olsson, D. Papakokkinou, E. Chantzichristos, D. Dahlqvist, P. Segerstedt, E. Overall and Disease-Specific Mortality in Patients With Cushing Disease: A Swedish Nationwide Study. *J ClinEndocrinolMetab.* 2019. [Citado 14 de Jun 2020]; (104)6:2375-2384. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/6/2375/5304740>
10. Ragnarsson O. Cushing's syndrome—Disease monitoring: Recurrence, surveillance with biomarkers or imaging studies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* Elsevier. 2020. [Citado 05 de Jul 2020]; (34)2:101382. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139169/>
11. Lin, T. Hanna, J. IsHak, W. Psychiatric Symptoms in Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *InnovClinNeurosci.* 2020. [Citado 05 de Jul 2020]; (14)1-3:30-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239565/>
12. Johnston P., Kennedy L., Hamrahian A., Sandouk Z., Bena J., Hatipoglu B., et al. Surgical outcomes in patients with Cushing's disease: the Cleveland clinic experience. *Pituitary.* 2017; 20:430-440.
13. Alexandraki K., Kaltsas G., Isidori A., Storr H., Afshar F., Sabin I., et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168:639-648.
14. Mangupli R., Camperos P., Krivoy J. Long term results in the treatment of cushing s disease : 20 years experience in a tertiary referral center. Poster 77. Sofia, Bulgaria. Accesado 11 Oct 2020: [https://healthdocbox.com/Thyroid\\_Disease/72620348-16th-congress-of-the-european-neuroendocrine-association-september-2014-sofia-bulgaria-european-neuroendocrine-association.html](https://healthdocbox.com/Thyroid_Disease/72620348-16th-congress-of-the-european-neuroendocrine-association-september-2014-sofia-bulgaria-european-neuroendocrine-association.html).
15. Broersen, L. Jha, M. Biermasz, N. Pereira, A. Dekkers, O. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springer.* 2018. [Citado 14 de Jun 2020]; (21):631-641. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-018-0897-z>
16. Pereira, A. Van Aken, M. Van Dulken, H. Schutte, P. Biermasz, N. Smit, J. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J ClinEndocrinolMetab.* 2003. [Citado 05 de Jul 2020]; (88)12:5858-5864. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14671181/>
17. Cheng, H. Gao, L. Hou, B. Feng, F. Xiaopeng, G. Zihao, W. Reversibility of cerebral blood flow in patients with Cushing's disease after surgery treatment. 2020. [Citado 05 de Jul 2020];104(2020)154050. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049519302653?via%3Dihub>
18. Lambert, J. Goldberg, L. Fayngold, S. Kostadinov, J. Post, K. Geer, E. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J ClinEndocrinolMetab.* 2013. [Citado 05 de Jul 2020]; (98)3:1022-1030. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23393167/>

## Sistema epidemiológico de registro de tumores de hipófisis en el Centro Médico Docente La Trinidad

José Orozco<sup>1</sup> , Jhoskar Natera<sup>1</sup> , Paul Camperos<sup>2</sup> .

### Resumen

**Introducción:** Los tumores de hipófisis representan la forma más frecuente de tumor intracraneal en 14,7 % de los casos. Son de un origen monoclonal, de predominio benigno y de crecimiento lento, pero que pueden llegar a tener significativa morbilidad y hasta mortalidad prematura. Los tumores de hipófisis y los trastornos neuroendocrinos asociados pueden representar un reto significativo, debido a lo complejo del abordaje diagnóstico y al manejo terapéutico en un tiempo oportuno, por ende, resulta importante implementar herramientas que permitan registrar el comportamiento de éstos pacientes para mejorar las estrategias de abordaje. Con el objetivo de caracterizar esta entidad, se realiza un registro epidemiológico de los Tumores de Hipófisis del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad 2017-2020, se estructuró un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de tumores de hipófisis que acudieron al centro. La población total fue de 109 pacientes, establecieron los distintos tipos de tumores, con la siguiente distribución: no funcionantes 51 %, prolactinomas 27 %, enfermedad de Cushing 11 %, acromegalia 10 % 2 y craneofaringioma 1 %, se realizó la caracterización clínica y terapéutica. La importancia de los sistemas de registro de tumores hipofisarios, permite el análisis de los datos extraídos de las historias médicas a fin de crear estrategias institucionales para optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico, basados en las exigencias individuales de estos pacientes.

**Palabras clave:** tumor de Hipófisis, registro de tumores, adenoma hipofisario, centros de excelencia.

## Epidemiological system for registration of pituitary tumors in Centro Medico Docente La Trinidad.

### Abstract

**Introduction:** Pituitary tumors represent the most frequent form of intracranial tumor in 14.7 % of cases. Of monoclonal origin, predominantly benign and slow growing, but which can have significant morbidity and even premature mortality. Pituitary tumors and associated neuroendocrine disorders can represent a significant challenge, due to the complexity of the diagnostic approach and therapeutic management in a timely manner, therefore, it is important to implement tools that allow recording the behavior of these patients to improve approach strategies. With the aim of characterizing this entity, an epidemiological registry of Pituitary Tumors of the Endocrinology Service of Centro Medico Docente La Trinidad between 2017-2020, thus, a descriptive and retrospective study was structured of patients diagnosed with pituitary tumors who attended the center. The total population was 109 patients, the different types of tumor distribution was: non-functioning 51 %, prolactinomas 27 %, Cushing's disease 11 %, acromegaly 10 % 2 and craniopharyngioma 1 % clinical and therapeutic characteristics was described. Therefore, the importance of pituitary tumor registry systems is highlighted, allowing the analysis of data extracted from medical records in order to create institutional strategies that optimize the diagnostic and therapeutic approach, based on the individual demands of these patients.

**Keywords:** Pituitary tumors, Pituitary tumor registry, Pituitary adenoma, centers of excellence.

<sup>1</sup>RAHM Centro Médico Docente La Trinidad. <sup>2</sup> Servicio de Endocrinología Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas-Venezuela.  
Autor Correspondiente: Paul Camperos. Email: paul.camperos@cmdlt.edu.ve  
Recibido: 11/09/20 - Aceptado: 21/12/21

## Introducción

Los tumores de hipófisis representan la forma más frecuente de tumor intracraneal en un 14.7% de los casos, luego de los meningiomas y glioblastomas, encontrándose que en adultos jóvenes (22-34<sup>a</sup>) puede llegar hasta un 33%<sup>1</sup>. En función de las estadísticas dadas, los adenomas hipofisarios comprenden el grupo más grande de neoplasmas cerebrales, estimándose su incidencia en 1-4/100.000 habitantes y su prevalencia 77-94/100.000 habitantes, con una mayor frecuencia hospitalaria para el sexo femenino entre 15 - 44 años.<sup>2,3</sup>

La hipófisis como glándula principal del sistema endocrino se encarga de regular las funciones del organismo a largo plazo, y en conjunto con el sistema nervioso central mantienen la homeostasis. Las diferentes líneas celulares que conforman la adenohipófisis se reconocen a través de técnicas inmunohistoquímicas, encontrándose de esta manera las células somatotrópa, corticotrópa, tirotrópa, gonadotrópa y lactotrópa, cada una con una secreción hormonal específica que regula y controlan otras glándulas del cuerpo, formando así, ejes que dirigen una gran variedad de funciones tales como, función adrenal, tiroidea, gonadal, lactancia y el eje que involucra el crecimiento longitudinal y la organogénesis con la hormona de crecimiento.<sup>4</sup>

Los adenomas hipofisarios tienen un origen monoclonal, de predominio benigno y de crecimiento lento, pero que pueden llegar a tener una significativa morbilidad y hasta mortalidad prematura<sup>5</sup>. Las características clínicas distintivas, que se derivan de estos tumores, suele ser variable dependiendo del efecto de masa o de compresión, la hiperfunción de la línea celular afectada o la insuficiencia hormonal por alteración del tejido normal.

Según la más reciente clasificación de la OMS, los tumores de hipófisis o pituitarios agrupan un conjunto neoplasmas originados en la silla turca, los cuales derivan principalmente de los linajes celulares de la adenohipófisis (adenomas), pero también se incluyen los de hipófisis posterior o neurohipófisis (de presentación poco frecuente) y otros tumores que se originan en el área sellar como el craneofaringioma, meningioma, del estroma, hematopoyéticos y de células germinales entre otros<sup>6</sup>. Adicionalmente se toman en

consideración otros elementos para la descripción y clasificación de los tumores de hipófisis, tales como: su potencial de proliferación e invasividad, que permite identificar adenomas clínicamente agresivos y así poder planificar la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica, añadiendo un valor pronóstico al equipo evaluador que los maneja; por otra parte, según su tamaño se divide en microadenomas <10 mm y macroadenomas cuando el diámetro es >10 mm, y por su funcionalidad se clasifican en adenomas funcionantes y adenomas no funcionantes o silentes. En relación a los adenomas funcionantes, estos adquieren su nombre sobre la base de las hormonas que secretan, es así como se describen los prolactinomas los cuales secretan prolactina, adenoma secretor de hormona de crecimiento o adenomas somatotrópos, adenoma secretor de hormona adrenocorticotrópa (ACTH), adenoma secretor de hormona tiroidea y adenomas secretores de gonadotropinas.

Los tumores de hipófisis y los trastornos neuroendocrinos asociados, pueden representar un reto significativo desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, es por ello que al implementar herramientas que permitan registrar el comportamiento de éstos tumores, permite evaluar la morbimortalidad a largo plazo, mejorar estrategias de abordaje y documentar los resultados, especialmente en los casos donde existan centros con mayor experiencia y volumen de casos, tomando en cuenta que algunos de éstos tumores se presentan con hallazgos pocos frecuentes como en la enfermedad de cushing o la acromegalia, resaltando la importancia de evaluar de forma separada cada tumor según sus características individuales: frecuencia, demografía, presentación clínico, diagnóstico bioquímico y de imagen, inmunohistoquímica, forma de tratamiento, pronóstico y evolución a largo plazo.<sup>7</sup>

Los centros asistenciales que deseen avanzar en el manejo de éstos pacientes deben emplear estrategias que garanticen el registro, a fin de comprender a profundidad esta entidad; por consiguiente el sistema de registro de tumores representa un instrumento inestimable para el adecuado control de la patología, entendiéndose como una herramienta encargada de recoger, almacenar, analizar e interpretar los datos obtenidos a través de las historias medicas, y así brindar información continua y actualizada que facilita el análisis y la valoración de los tratamientos actuales basados en la supervivencia demostrada a través de

este registro, todo con la finalidad de garantizar una asistencia oportuna y de calidad.<sup>8</sup>

En este sentido de comprender que el registro de tumores de hipófisis establecen una bases de datos de fortaleza epidemiológica que documenta: 1.- Morbimortalidad, 2.-Efectividad del diagnóstico y tratamiento; 3.- Crea estándares transparentes del centro, lo cual permite compararlos con otros centros similares, en la búsqueda de optimizar el buen cuidado del paciente, 4.- Centrar y coordinar el acceso a servicios que pueden estar fragmentados, tales como: endocrinología-neuroendocrinología, neurocirugía-otorrinolaringología, radioterapia oncológica, radiodiagnóstico, anatomía patológica y en ocasiones cirugía endocrina oncológica.<sup>3</sup>

Desde una perspectiva cronológica, los primeros pasos para la creación de estos sistemas de registros datan desde 1985, cuando se crea una unidad de atención especializada de pacientes con tumores hipofisarios y neuroendocrinos en el Hospital General de Massachusetts, cuya principal motivación fue unificar a los diferentes especialistas que manejaban estos pacientes, coordinar y centralizar la atención, crear líneas de investigación, resaltar aspectos clínicos y paraclínicos que brindaran mayor sensibilidad y especificidad, aproximación ideal de tratamiento y mejores resultados a largo plazo con la información que se tuviera. Esto inicialmente acortó los tiempos en el cuidado de los pacientes, pero más importante aún logró establecer este tipo de unidades como centros de excelencia en la atención de los pacientes, lo que a su vez amplificó el entrenamiento tanto del personal como los pacientes y comunidades. Luego siguió en crecimiento del centro, más investigación, mejores resultados, más referencia y aumento de consultas de pacientes, con el consecuente resultado de mayor experticia en el manejo.<sup>9</sup>

Posteriormente, en 1996 se funda el Registro Alemán de tumores de hipófisis, con >4000 casos para 2007 cubriendo un período de 10 años, 84,6 % fueron adenomas hipofisarios, con 0,12 % carcinomas hipofisarios, 3,2 % de craneofaringiomas, 0,94 % de meningiomas<sup>7</sup>. Mientras tanto, en el año 2000 Shlomo Melmed publica su data de registro de tumores de hipófisis del Instituto Cedars Sinai de la Universidad de

California en Los Ángeles con 404 pacientes durante un lapso de 17 años: 176 acromegálicos, 99 adenomas no funcionantes (AHNF), 89 prolactinomas, 18 pacientes con Enfermedad de Cushing y 15 con otras masas selares no pituitarias. El pico de edad de presentación de los adenomas no funcionantes y prolactinomas fue la 4ta década de la vida, mientras que en los pacientes con acromegalia fue entre la 4-5ta. 48 % de los pacientes con adenomas no funcionantes presento cefalea y algún tipo de trastorno del campo visual.<sup>5</sup>

La frecuencia hospitalaria de los tumores hipofisarios resalta la necesidad de que esta entidad sea descrita de manera detallada y manejada por un equipo multidisciplinario, a fin de conocer sobre los síntomas de sospecha, las diferentes opciones de tratamiento, el impacto de los tumores, los trastornos hormonales y neurológicos relacionados, logrando de esta forma mejorar el cuidado, prevenir las complicaciones, limitar costos, crear protocolos más eficientes y generar vías de acceso más rápidas a la atención. Integrar este equipo y alcanzar estas metas requiere que los centros que instauran conducta y tratamiento en pacientes con patología hipofisaria deban continuamente actualizarse y describir los métodos diagnósticos y terapéuticos implementados en cada caso, lo cual garantiza ampliar el conocimiento y el nivel de experticia de los centros de salud. Por esto, se realiza este trabajo con la finalidad de crear una base de datos a partir de las historias médicas del periodo comprendido entre el 2017 al 2020, la cual permita al médico profundizar en el reconocimiento, clasificación, diagnóstico, tratamiento y evolución de los tumores de hipófisis en el servicio de Endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad.

## **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes con diagnóstico de tumores de hipófisis que acudieron al Servicio de Endocrinología, del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT) 2017-2020.

La población estuvo conformada por pacientes que acudieron al servicio de Endocrinología del Centro Médico Docente La Trinidad, durante el periodo 2017-2020. Se realizó un muestreo no probabilístico

constituido por dichos pacientes, quienes presentaron diagnóstico de tumores hipofisarios, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Se obtuvo aprobación del Comité de Ética del Centro.

La información para el estudio fue recabada luego de revisar retrospectivamente las historias clínicas de pacientes que acudieron al Servicio de Endocrinología del CMDLT obteniendo un total de 109 pacientes con diagnóstico de tumores hipofisarios, a los cuales se les realizó una revisión de expedientes clínicos, resultados de laboratorio, radiológico y patológico. Los tumores hipofisarios o los adenomas hipofisarios (AH), fueron clasificados de acuerdo con los criterios de la OMS, correspondiente a tumores de órganos endocrinos.<sup>6</sup>

La información obtenida fue descrita, validada, y analizada de acuerdo con las variables del estudio, apoyados en el instrumento de google forms para tumores de hipófisis existente en el servicio de endocrinología disponible a través del siguiente link: <https://linktr.ee/Tumordehipofisis>. Asimismo, se calculó la media y la desviación estándar para cada variable, además se construyeron tablas de distribución de frecuencia de los aspectos clínicos y epidemiológicos de relevancia, utilizando el software estadístico de Excel 2016 para Windows.

Los recursos materiales utilizados correspondían a computadores individuales como elemento de almacenamiento, y herramienta de análisis de los datos suministrados por la data almacenada de los pacientes. Se revisaron las historias guardadas en las computadoras en Word de Microsoft Office y las historias físicas.

## Resultados

El total de pacientes registrados fue de 109 pacientes, con un promedio de edad de 36,17 años. La mayor proporción estuvo representada por los adenomas no funcionantes (Figura 1). De esta población total, 78 pacientes pertenecían al sexo femenino representando el 71,55 % y 31 al sexo masculino lo que representa 28,44 %. En cuanto a las opciones terapéuticas el 38,5 % (n=42) de los pacientes recibió tratamiento quirúrgico

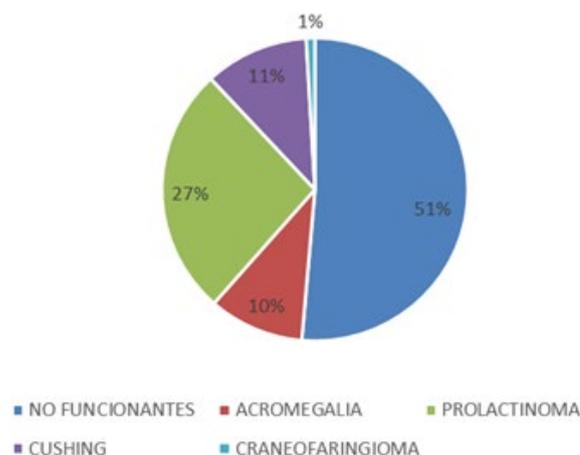


Figura 1: Distribución de frecuencia de los tumores de hipófisis registrados.

mínimamente invasivo por cirugía transesfenoidal (Figura 2).

### No funcionantes:

Los pacientes con adenoma no funcionante conformaron un total de 56 de pacientes donde predominó el sexo femenino con un 62,5% (n=35) mientras que el sexo masculino comprende un 37,5% del total de adenomas no funcionante (n=21). La edad promedio fue de 44,7 años  $\pm$  16,7.

Desde el punto de vista clínico, entre los síntomas predominantes resaltan los trastornos visuales y la cefalea como presentación inicial, mientras que la presentación clínica menos frecuente destacó un

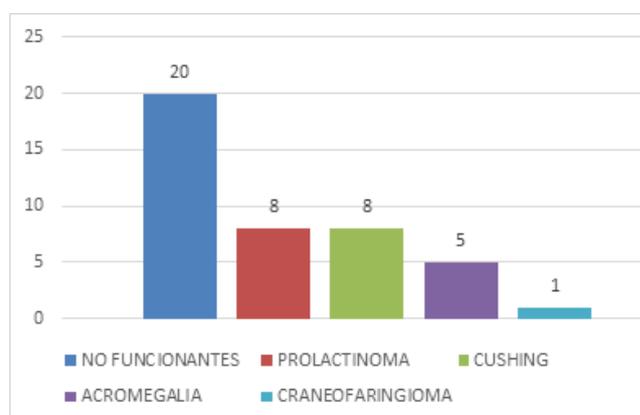


Figura 2: Distribución de frecuencia de pacientes sometidos a CTE de acuerdo al tipo de tumor.

**Tabla 1:** Frecuencia de características clínicas en pacientes con adenoma no funcionantes.

Clínica	N	%
Trastornos visuales	25	44,6
Cefalea	25	44,6
Trastornos menstruales	18	32,1
Hipotiroidismo	13	23,2
Galactorrea	7	12,5
Insuficiencia adrenal	4	7,1
Déficit de crecimiento	2	3

paciente que consultó por presentar polidipsia primaria y otro por presentar parálisis facial (Tabla 1).

En cuanto a la clasificación de los adenomas destacaron los macroadenomas con un 67,5 % (n=35) en contraste con los microadenomas que ocupan un 32,5 % (n=21) del total, la complicación más frecuente fue la compresión del quiasma óptico (n=23), seguido por seguido por la invasión al seno cavernoso y al seno esfenoidal con 20/56 y 17/56 respectivamente.

A 14 pacientes se les practicó biopsia de los cuales 10 reportan inmunohistoquímica mixta con mayor frecuencia bihormonal (n=8) y con dos casos plurihormonales. Dos casos reportaron células nulas y un solo caso reportó células atípicas. Referente a los marcadores de proliferación se obtuvo Ki67 superior

**Tabla 2:** Inmunohistoquímica de adenomas no funcionantes.

MONO HORMONAL	n	BI HORMONAL	N	PLURI HORMONAL	n
ACTH	1	ACTH +TSH	1	LH + FSH + GH + PL	1
		FSH + LH	2	GH + PROL + FSH + LH + TSH	1
		PROL+ GH	1		
		GH + PROLAC.	1		
		FSH + GH	1		
		LH +GH	1		

a 3 % en cuatro pacientes y cinco registraron un Ki67 inferior a 3 % (Tabla 2).

Al describir el tratamiento se destaca que 20 pacientes cirugía transesfenoidal, solo 3 pacientes fueron candidatos a radioterapia. En el seguimiento posterior al tratamiento se registró 2 pacientes con persistencia del tumor.

**Acromegalia:**

El total de pacientes registrados con acromegalia estuvo constituido por 11 pacientes de los cuales el 72,7 % era del sexo femenino (n=8) y el 27,2 % por el sexo masculino (n=3). La edad promedio fue de 41,2 años ± 11,3. El crecimiento de manos y pies, así como los cambios acrales constituyen las manifestaciones clínicas más frecuentes (Tabla 3).

En los datos paraclínicos 6 pacientes presentaron hormona de crecimiento elevadas (GH) con una media de 8,8 ng/ml ± 5,20, también se registraron 2 pacientes con IGF-1 elevados, con una media de la muestra de 455 ng/ml ± 541,2. Una sola paciente registro T4 libre y prolactina elevados. El resto de los pacientes que no exhibieron ascenso habían recibido tratamiento previo.

**Tabla 3:** Frecuencia de características clínicas en pacientes con acromegalia.

Clínica	N	%
Crecimiento de manos y pies	10	90,9
Cambios acrales	9	81,8
Osteoartrosis	7	63,6
Hipertensión arterial	6	54,5
Hiperhidrosis	5	45,4
Diabetes mellitus	5	45,4
Cefalea	4	36,3
Macroglosia	3	27,2

En cuanto a la anatomía patológica, se realizaron 4 biopsias que reportaron 3 adenomas somatomotrofo y 1 mamosomatotrofo. Los marcadores proliferación resaltan en una paciente con un Ki 67 de 14 % con criterios de macroadenoma invasivo. La inmunohistoquímica se practicó en tres de los especímenes, donde uno de ellos posee marcaje monohormonal para GH y los otros dos bihormonales GH/LH con mayor tendencia a GH. Por parte de las complicaciones estructurales, 7 de los pacientes presentaron invasión del seno cavernoso, 4 compresión del quiasma óptico y 3 invasión al seno esfenoidal.

En relación al tratamiento 7 recibieron tratamiento médico con análogos de somatostatina de los cuales 3 también fueron sometidos a terapéutica quirúrgica, a 2 pacientes solo obtuvieron tratamiento quirúrgico. Solo se reporta 1 caso de tratamiento con radioterapia.

### Prolactinoma

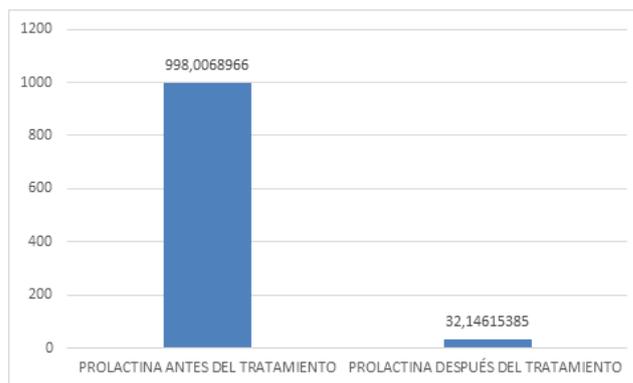
Se registraron 29 pacientes con prolactinoma con una media de edad de 39,7 años ± 14,67 de los cuales 79,3 % pertenecen al sexo femenino (n=23) y 20,7 % al masculino (n=6).

La manifestación clínica más frecuente fue el trastorno menstrual y la menos frecuente el hirsutismo (Tabla 4).

El valor medio de prolactina se encontró 998,0 ng/mL previo al inicio del tratamiento sin embargo se evidencia una reducción promedio sustancial de aproximadamente el 300 % del valor inicial (Figura 3).

**Tabla 4:** Frecuencia de características en pacientes con prolactinoma.

Clínica	n	%
Transtorno menstrual	16	55,17
Galactorrea/ ginecomastia	12	41,38
Cefalea	10	34,48
Trastornos visuales	5	17,24
Hipogonadismo	3	10,34
Hirsutismo	2	6,89



**Figura 3:** Valor promedio de niveles de prolactina antes y después del tratamiento.

También se registró un valor medio de GH en 1,32 ng/mL, TSH en 1,5ng/mL, T4 libre en 0,63 ng/mL, FSH en 8,3 mUI/L y LH en 3,5 UI/L.

En dos pacientes se registraron compresión al quiasma óptico y en un solo caso invasión al seno cavernoso. 23 pacientes recibieron tratamiento médico exclusivamente, 1 pacientes recibió tratamiento médico y quirúrgico y solo paciente tratamiento médico solamente.

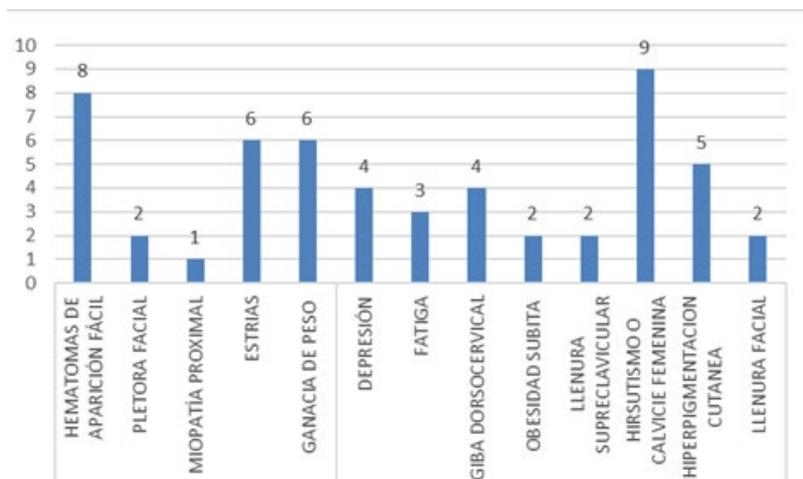
### Enfermedad de Cushing

Se registró un total de 12 pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Cushing, siendo todas de sexo femenino con una edad media de 35,75 años ±10,17. La hiperpigmentación de la piel constituyó la manifestación clínica más frecuente (Figura 4).

El 33,33 % que corresponde a 4 pacientes tienen valores de cortisol sérico mayor a >36 µg/dL; con respecto al CLU el 16,66 % lo presentó menor a 1,5 veces el VSN, el 25 % entre 1,5 y 2,7 veces mayor, el 8,3 % menor a 4 veces el VSN y por último el 33,33 % mayor a 4 veces el VSN.

En relación a las características macroscópicas del tumor el 75 % tuvieron un microadenoma sin presión del quiasma óptico, y los macroadenomas representaron el 16,66 % siendo 1 paciente con invasión y otra sin invasión, respectivamente. La CTE se llevó a cabo en el 66,66 % lo cual representa 8 pacientes de la muestra total de 12.

**Figura 4:** Distribución de frecuencia de la clínica presentada por pacientes con enfermedad de Cushing.



### Craneofaringioma:

Se reportó un solo caso de craneofaringioma en un paciente femenino de 20 años de edad quien refirió cefalea, trastornos visuales, hipotiroidismo y trastornos menstruales.

En los laboratorios se evidencia cortisol y prolactina por encima del valor base para sexo y edad. En cuanto al estudio de imagen se aprecia macroadenoma con compresión del quiasma óptico, invasión del seno cavernoso y del seno esfenoidal. La cirugía transfesfenoidal fue la modalidad terapéutica utilizada en conjunto con la radioterapia.

### Discusión

En este estudio de 109 pacientes, los tumores de hipófisis se presentaron más en el sexo femenino 72,4 % similar a los resultados Drange *et al.*<sup>5</sup> quienes describen una incidencia en el sexo femenino de 59 %, Ezza *et al.* obtuvieron en su revisión más pacientes masculinos que femeninos<sup>2</sup>. De igual forma la presentación entre la cuarta y quinta década de la vida.<sup>2,5</sup>

En nuestro estudio los adenomas no funcionantes ocupan el primer lugar en cuanto a incidencia, Drange *et al.*, y de Saeger *et al.* reportan más pacientes con acromegalia<sup>5,7</sup>. Biller *et al.* tuvo a los prolactinomas de primero con el 45 % de los adenomas hipofisarios.<sup>9</sup>

La media de edad en adenomas no funcionantes fue de 10 años menor a la encontrada por otros autores<sup>10-12</sup>, con una evidente predilección por el sexo femenino, lo cual contrasta con lo registrado por Nomiko *et al.*<sup>13</sup> quienes reportaron un total 454 masculinos, con adenoma no funcionante, de un total de 822 (55,2%); referente a los síntomas clínicos más relevantes, estos estuvieron relacionados con el efecto de masa producido por la neoplasia, encontrándose trastornos visuales y cefalea, hallazgos que se asemejan a lo descrito anteriormente por otros autores<sup>10</sup>. En este sentido, la bibliografía refleja que la cefalea es producto del crecimiento de la lesión dentro del cráneo, así como el aumento de la presión intraselar y meníngea<sup>12</sup>, siendo la opción terapéutica de elección el tratamiento quirúrgico.<sup>14</sup>

Los pacientes con acromegalia mostraron una distribución marcada hacia el sexo femenino (72,7 %), Drange *et al.* obtuvieron una afectación similar por sexo (51 % hombres y 49 % mujeres) pero similar a Chanson y Salenave<sup>14,15</sup>. Nuestra población afectada tiene una media de edad 9 años superior a la descrita por el autor anterior, 41 años vs 30 años, pero similar a la descrita por otros registros nacionales de acromegalia. En cuanto a las manifestaciones clínicas son similares a las descritas por Drange *et al.*<sup>5</sup> y Biller *et al.* donde las manifestaciones acrales constituyen las más comunes<sup>5,14,15</sup>. La cirugía y el tratamiento médico constituyen los métodos terapéuticos más comunes, tal como lo expuso Chason *et al.*, quienes obtuvieron una frecuencia baja de pacientes sometidos a radioterapia similar, siendo este un método terapéutico en de uso progresivo.

Los prolactinomas, afectaron de manera preponderante al sexo femenino, con una media de edad cercana a la cuarta década de vida, igual con lo descrito por Drange *et al.*, mientras que las manifestaciones clínicas más frecuentes en este estudio difieren en lo representado por el autor antes mencionado quien describe el hipogonadismo en un 70 %<sup>5</sup> de los casos, sin embargo en ambos casos se ubica la galactorrea y la cefalea como manifestación común. El tratamiento médico más utilizado fue la cabergolina.<sup>16</sup>

En pacientes con Enfermedad de Cushing se registró una representación de 11% del total de adenomas similar al 16% descrito por Biller *et al.* pero superior al 4,5 % registrado por Drange *et al.*<sup>5</sup>. Al igual que Biller *et al.* la mayoría de los pacientes fueron sometidos a cirugía transesfenoidal.

Finalmente es de mencionar que dentro de la patología sellar los craneofaringiomas, los cuales se pueden describir como tumores de relativa baja frecuencia 2,9%<sup>9</sup>, con características clínicas representadas principalmente por cefalea y trastornos visuales concordando con los síntomas descritos anteriormente en el único caso registrado. Las modalidades terapéuticas utilizadas consistieron en la vía quirúrgica y la radioterapia similar a lo descrito por los autores anteriormente mencionados.

## Conclusión

Los sistemas de registro de tumores hipofisarios representan un recurso clínico importante, permiten el análisis de los datos extraídos de las historias médicas a fin de crear estrategias institucionales y optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico, basados en las exigencias individuales de estos pacientes. Los sistemas automatizados abren el camino para lograr estos objetivos puesto que brindan información continua y actualizadas de los distintos centros que se especialicen en el manejo de esta patología, necesaria para conocer las formas de presentación, el impacto estadístico y pronóstico.

## Conflicto de intereses.

Declaramos no poseer conflicto de intereses.

## Referencias

1. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncology* .2013, págs. li..1-56. DOI: 10.1093/neuonc/not151.
2. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*, 2004, 101(3): 613-19. doi: 10.1002/cncr.20412.
3. McLaughlin N., Laws E., Oyesiku N., Katznelson L., Kelly D. Pituitary Centers of Excellence. *Neurosurgery*. 2012; 71(5): 916-926. doi: 10.1227/NEU.0b013e31826d5d06.
4. Sherlock M., Ayuk J., Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon A., Sheppard MC., et al. Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocr Rev*. 2010;31(3): 301-402. doi: 10.1210/er.2009-0033. Epub 2010 Jan 19.
5. Drange M., Fram N., Herman-Bonert V., Melmed S. Pituitary Tumor Registry: A Novel Clinical Resource. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(1). 168-174. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6309.
6. Lopes, MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017; 34(4):521-535. doi: 10.1007/s00401-017-1769-8.
7. Saeger W., Ludecke K., Buchfelder M., Falhbusch R., Quabbe J., Petersen S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years. *Eur J Endocrinol*. 2007;156: 203-216. DOI: 10.1530/eje.1.02326.
8. Matilla Vicente A., Folgueras V., Muniesa J., Martínez A., Álvarez M. Estado actual y nuevas dimensiones de los registros hospitalarios de tumores. En: Giménez Mas J.A. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. Suplemento (2011). España. Sociedad Española de Anatomía Patológica: 2011;71-101.
9. Biller B., Swearingen B., Zervas N., Klibansky A. A Decade of the Massachusetts General Hospital Neuroendocrine Clinical Center. 1997. *J Clin Endocrinol Metab*: 82, 1997;(6): 1668-1674.
10. Slavinsky PT, Cervio A, Sevlever G, Arakaki N, Antico J, Katz DA. Adenomas no funcionantes: análisis retrospectivo de 202 pacientes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires: *Rev Argent Endocrinol Metabo*. 2018, Vol. 55(2):80-87.

11. Karavitaki, N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas. *Annales d'Endocrinologie*, 2012; 73(2):79-80. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2012.03.039>
12. Andújar P, Fernández-Rodríguez E, Bernabeu I, Casanueva FF. Adenomas hipofisarios no funcionantes. Santiago de Compostela. A Coruña. Madrid. : Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, June 1, 2012, Vol. 11(13):757-63. DOI: 10.1016/S0304-5412(12)70379-7.
13. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, and Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients. *Acta Neurochir (Wein)*. 2004;146(1):27-35. doi: 10.1007/s00701-003-0174-3.
14. Salenave S., Chanson P. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(17): Jun 25;3:17. doi: 10.1186/1750-1172-3-17.
15. Chanson P., Maione L. National acromegaly registries. Paris, France: *Best Pract & Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2): 101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
16. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692. PMID: 21296991.

## Solidarización clavo-placa-guayas como tratamiento de fractura peri-implante de fémur proximal. A propósito de un caso

*Elias Aguilera<sup>1</sup>, Rafael Romero<sup>2</sup>, Rolando Hurtado<sup>3</sup>, Amel Pepin<sup>4</sup>, Leonardo Pinto<sup>5</sup>.*

### Resumen

En pacientes frágiles, generalmente ancianos, las caídas son la principal causa de visitas a las emergencias. Un tercio de las personas  $\geq 65$  años se cae cada año, y en 1 a 5% de estas caídas ocurre una fractura, siendo las de fémur proximal muy frecuentes. La incidencia de fracturas femorales proximales, así como el uso de los dispositivos de osteosíntesis asociados a estas, continúa en ascenso, al igual que la incidencia de caídas recurrentes y fracturas reincidentes, conocidas como peri-implante y peri-protésicas. La literatura reporta escasamente estas lesiones, por lo que no existe estandarización en el tratamiento. Presentamos el caso de una paciente femenina de 92 años de edad, quien 20 meses posterior a enclavado endomedular por fractura pertrocantérica de fémur derecho, sufre nueva caída y re-fractura en fémur proximal, de tipo peri-implante. En vista de tratarse de hueso osteopénico y de ser una paciente activa, se decide realizar nueva síntesis de fractura combinando un sistema novel de clavo-placa-guayas bajo el principio de solidarización o solapamiento de implantes con resultados satisfactorios y retorno a sus actividades cotidianas. Concluimos que la aplicación de dicho principio es reproducible y segura, sin embargo, el tratamiento debe ser personalizado en estos patrones de fracturas/ patologías infrecuentes, tomando en consideración las demandas biomecánicas de cada paciente.

**Palabras clave:** Fractura de cadera, implante, prótesis, clavo, fragilidad.

## Overlapping with a nail-cable-plate system construct as treatment for peri-implant proximal femur fracture. Case report.

### Abstract

In frail elderly patients, falls are the main cause of visits to the emergency department. One-third of people  $\geq 65$  years of age will suffer a fall each year, and fractures occur in 1-5% of these patients, with fractures of the proximal femur being very common. The incidence of proximal femoral fractures continues to rise, as does the incidence of recurrent falls and recurrent fractures, known as peri-implant and peri-prosthetic fractures. The literature rarely reports these injuries, so there is no standardization in treatment. We present the case of a 92-year-old female patient, 20 months after intramedullary nailing due to pertrochanteric fracture of the right femur, who suffered a new fall and re-fracture of the proximal femur, of the peri-implant type. Due to the osteopenia detected, and taking into consideration the level of activity of this patient, a novel fracture synthesis construct combining nail-cable-plate system was decided to be applied, under the principle of overlapping of implants, reaching satisfactory results and a full return to regular daily activities. It was concluded that the application of this principle is safe and reproducible, nevertheless, treatment must be tailored in these rare fracture patterns/ pathologies, considering the biomechanical demands of the patient.

**Keywords:** Hip fracture, peri-implant, prostheses, overlapping, frailty.

<sup>1</sup>Fellowship de Patología y Cirugía de Cadera. Centro Médico Docente la Trinidad. <sup>2</sup>Traumatólogo CMDLT. Profesor titular de Anatomía normal, escuela J.M. Vargas-UCV. <sup>3</sup>Neuro-ortopedia CMDLT - Hospital Ortopédico Infantil. <sup>4</sup>Fellowship de Patología y Cirugía de Cadera. CMDLT. <sup>5</sup>Traumatólogo-Cirugía de Cadera y Rodilla. Tutor principal y coordinador unidad de cadera y pelvis CMDLT.

Autor Correspondiente: Leonardo Pinto. Email: leopintop.ve@gmail.com

Recibido: 12/09/2020 - Aceptado: 16/12/2021

## Introducción

El significado de fractura peri-implante es la de aquella que ocurre “alrededor del implante o abarcando el implante”, por lo tanto, las fracturas de fémur proximal peri-implantarias (FFPPI) son aquellas que ocurren exclusivamente en pacientes con fractura de cadera, que han sido previamente tratados con dispositivos como clavos, placas o tornillos deslizantes.<sup>1</sup>

En ancianos y adultos frágiles las caídas son la causa principal tanto de fracturas proximales de fémur como fracturas peri-implante de fémur proximal, estando asociadas principalmente a sarcopenia y osteoporosis. Sin embargo, existen otros factores que pueden aumentar la prevalencia de estas entidades, tales como edad, número de caídas, el grado de fragilidad del paciente, la presencia de fracturas previas, debilidad muscular y hospitalizaciones previas.

Aproximadamente 3 de cada 10 personas mayores de 65 años presentan una caída cada año, y entre el 40-55% se asocia a una fractura, siendo comunes las de fémur proximal, así como vertebrales y tercio distal de radio. Se observan con mayor frecuencia en mujeres. De las fracturas tratadas de forma quirúrgica aproximadamente el 1,4% presenta una FFPPI<sup>1,2</sup>, sin embargo, debido a la baja incidencia no hay datos epidemiológicos precisos.

A pesar de la falta de estudios biomecánicos especializados, la experiencia clínica sugiere que las fracturas adyacentes a los implantes colocados previamente, ocurren principalmente como resultado de la diferencia significativa en la rigidez entre el implante metálico y el hueso osteoporótico debilitado por la inmovilización<sup>3</sup>. En estos casos complejos, se requieren técnicas personalizadas que se adapten a las características anatómicas y funcionales de cada paciente, procurando obtener soluciones satisfactorias<sup>4</sup>.

El manejo requiere de una fijación estable que permita la movilización temprana con una menor tasa de recurrencia. Se ha descrito la utilización de diversos sistemas de fijación (placas, guayas, clavos endomedulares retrógrados de fémur) y técnicas según el patrón de fractura en relación al implante previo<sup>5,6</sup>,

sin embargo, debido a la baja incidencia de casos reportados en la literatura, no existe un tratamiento estandarizado para su manejo, por lo que la elección del mismo debe adecuarse a las condiciones clínicas del paciente, estado del implante previo y patrón de fractura, así mismo la combinación de implantes utilizando el principio de solidarización de implantes<sup>7</sup>, que no se encuentra bien documentada.

A continuación, se presenta el caso de una paciente con una fractura peri-implante la cual fue tratada con principio de solidarización clavo-placa-guayas como una opción segura en el manejo de FFPPI quien fue previamente tratada con osteosíntesis endomedular céfalo-medular.

## Caso clínico

Paciente femenino de 92 años de edad natural de Italia y procedente de la localidad, con antecedente de enfermedad de Crohn y fractura pertrocantérica de fémur derecho en noviembre del 2017, posterior a caída de su altura (además de politraumatismos simples), que ameritó intervención quirúrgica: Reducción cerrada + enclavado endomedular bloqueado para fémur proximal con clavo standard Endovis Citieffe™ obteniendo resultados y evolución satisfactoria. Inicia enfermedad actual en agosto del 2019, luego de nueva caída de su altura recibiendo traumatismo único en muslo derecho y presentando dolor de fuerte intensidad, aumento de volumen y deformidad en tercio medio de muslo con impotencia funcional, siendo evaluada en área de emergencia del CMDLT.

Examen físico: Paciente en buenas condiciones generales.

Extremidades superiores: Simétricos, sin edema, rangos de movilidad conservados, movilidad y sensibilidad digital conservadas.

Extremidades inferiores: Aumento de volumen y deformidad en tercio medio de muslo derecho, doloroso a la palpación + crepitación ósea, sensibilidad conservada, llenado capilar < 3 segundos, resto sin alteraciones.

Neurológico: orientada en tiempo, espacio y persona, FM: V/V izquierda y derecha (no evaluable). ROT: II/IV.

Luego de evaluación radiológica AP y lateral de fémur derecho y Rx AP de pelvis ósea centrada en pubis planteamos los diagnósticos:

1. Fractura peri-implante de fémur derecho (fig 1 y 2): antecedente de fractura intertrocanterica de fémur derecho en post-operatorio tardío de reducción cerrada + fijación interna con clavo endomedular bloqueado para fémur proximal (2017).
2. Enfermedad de Crohn.
3. Pénfigo ampular

Dentro del plan de trabajo se realiza: perfil pre-operatorio, evaluación cardiovascular, evaluación neumológica, evaluación pre-anestésica.

Se plantea resolución quirúrgica de emergencia, la cual se trató de: reducción abierta y fijación interna con placa anatómica distal bloqueada larga para fémur derecho + guayas, bajo el principio de solidarización de implantes.

### Técnica Quirúrgica

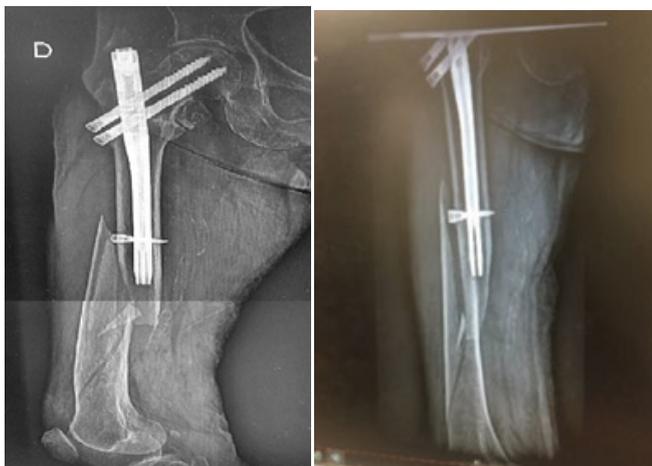
Con la paciente en mesa operatoria, en posición decúbito supino con leve lateralización de la cama y cojín bajo la rodilla, bajo anestesia conductiva, previa



**Figura 3 y 4.** Reducción definitiva de fractura (izquierda), reducción y fijación con tornillos interfragmentarios (Derecha)

colocación de lencería estéril, se utiliza abordaje en cara lateral de muslo a nivel de tercio medio con proximal, extendido a tercio distal, diéresis por planos (transvasto), se localiza foco de fractura distal a implante, de trazo espiroideo con tercer fragmento susceptible a fijación, bajo visión directa y fluoroscopia se realiza simplificación del trazo con fijación de 03 tornillos de compresión inter-fragmentaria (Fig. 3 y 4), posteriormente se presenta placa anatómica distal para fémur de 13 orificios (mayor longitud posible para dicha paciente) y se decide retirar tornillo de bloqueo distal del clavo endomedular y cefalo-medular distal de modo de obtener dicha longitud; se realiza fijación con placa y tornillos corticales divergentes, tornillo bloqueado a través de orificio de bloqueo del clavo, tornillos bloqueados distales + sistema de guayas Smith and Nephew®, (intercalando guayas y tornillos), se utiliza el orificio de bloqueo distal del clavo con tornillo de bloqueo anclado a la placa para respetar principio de solidarización y solapamiento de implantes (Fig. 5), cierre por planos luego de lavado exhaustivo con solución fisiológica, asepsia final + colocación de férula inguino-pédica antálgica.

La paciente egresa luego de recibir tratamiento analgésico, antibioticoterapia y cuidados generales durante 5 días, se realiza seguimiento y control por consulta externa, observando al 10mo. mes evolución satisfactoria clínica y radiológica (Fig.5).



**Figura 1 y 2.** Fractura Peri-implante de fémur derecho (trazo espiroideo con tercer fragmento).



**Figura 5.** Radiografías AP y lateral luego de 8 meses de post operatorio, (paciente ya integrada a su vida cotidiana)

## Discusión

Las fracturas proximales de fémur de fragilidad son consecuencia de traumatismos de baja energía, usualmente por caídas de propia altura, generalmente en pacientes añosos con múltiples comorbilidades, siendo la osteoporosis la más frecuente, y otras como la baja actividad diaria, el consumo de psicofármacos, corticosteroides sistémicos, incontinencia urinaria, parkinsonismo y elevada incidencia de demencias, tanto multi-infarto como Alzheimer, que constituyen factores de riesgo relevantes para caídas recurrentes en esta población<sup>8</sup>. Nuestro caso concuerda con lo antes explicado ya que de forma habitual se trata de una paciente de tercera edad, con comorbilidades y consumo prolongado de corticosteroides sistémicos, quien presentó fractura de cadera por traumatismo de baja energía (caída de su altura), posteriormente FFPPI luego de una caída similar a la previa, dejando en evidencia la importancia que denotan los factores de riesgo principalmente edad, sexo, baja densidad mineral ósea y la sarcopenia, en una condición cada vez mejor conocida y estudiada llamada "fragilidad".

El riesgo de presentar una fractura peri-implante es tres veces mayor en aquellos casos tratados con PFN como manejo inicial en comparación con los tratados con DHS8, en nuestro caso se trató de una fractura secundaria a un clavo endomedular Tipo PFN Endovis Citieffe™ Standard, si bien está descrita la asociación de fracturas distales a la zona de stress mecánico generada en la punta del clavo en relación al perno de bloqueo no existe suficiente información en la bibliografía disponible sobre la epidemiología real de las fracturas peri-implante ni de sus factores de riesgo asociados.

Existe poca literatura sobre la combinación de clavo-placa-cerclaje sin embargo Zheng-hao Wang *et al.*<sup>8</sup> reportan buenos resultados en el manejo de fracturas pertrocantéricas complejas, concluyendo que el alambre de cerclaje tiene los beneficios de ahorrar tiempo y costos de operación; sin embargo, la placa de bloqueo tiene las ventajas de mejorar la calidad de la reducción de la fractura, acortar el tiempo hasta la carga total del peso y la curación de la fractura, y mejorar la recuperación de la función de la cadera debido a las fijaciones laterales adicionales al clavo intramedular femoral proximal para las fracturas trocantéreas inestables. En el manejo de nuestro caso coincidimos con lo reportado por Zhenh-hao Wang al considerar el uso de guayas como alternativa de reducción de una fractura compleja como la de nuestra paciente, así mismo utilizamos los beneficios de reducción que nos brindan las placas laterales. Si bien el uso de combinación clavo-placa es confiable, consideramos oportuna la combinación clavo-placa-guayas en el manejo de fracturas de mayor complejidad.

La configuración biomecánica más aceptable entre la placa y el clavo endomedular no está bien definida, pues la existencia de una zona ósea desprotegida entre el extremo distal del clavo y los tornillos proximales de la placa puede actuar como un punto de fulcro en la diáfisis femoral y predisponer a fracturas por estrés. Como describieron Harris *et al.* en un estudio cadavérico<sup>9</sup>, hay tres técnicas reportadas para contrarrestar este intervalo de debilidad: dejar espacio entre los implantes (*gap-a-nail*), hacer contactar los implantes (*Kiss-a-nail*) o superponer los implantes (*overlap-a-nail*). En pacientes con huesos osteoporóticos, tratados con implantes en varios puntos de un mismo hueso, se deberían superponer o

solapar los sistemas de osteosíntesis con el fin de evitar fracturas en los puntos de estrés, donde el hueso cambia su módulo de elasticidad desde una zona metálica (más rígida) hasta una zona de hueso primario más débil. En nuestro caso utilizamos la técnica *overlap* descrita por Harris *et al.* Por tratarse de una paciente con hueso débil evitando generar zonas de estrés mecánico, sin embargo añadimos el uso de guayas a la combinación de implantes obteniendo así una reducción anatómica que nos garantice mejor tasa de consolidación.

Dentro de las alternativas disponibles para el manejo de fracturas peri-implante se puede considerar (dependiendo del implante previo) retirar el material, de ser posible efectuar un rescate con un tornillo deslizante, adosado a una placa larga, o incluso colocar un clavo cérvico-diafisario largo, o bien, un clavo-placa. En aquellos casos de fracturas donde la fijación inicial consistió en un DHS, se puede realizar una osteosíntesis con un clavo retrógrado de fémur<sup>10</sup>, sin embargo, no existe consenso en el manejo de esta entidad. En el caso de nuestra paciente, considerando la calidad ósea deficiente, el hecho de evidenciar un implante previo totalmente funcional, con consolidación adecuada de la fractura inicial se decidió mantener el implante previo, realizando solidarización clavo-placa-guayas en vista de tratarse de un patrón de fractura complejo en el que el uso de clavo placa no brindaría la estabilidad y reducción anatómica adecuada para la consolidación deseada. A los 10 meses aproximadamente y con ayuda de terapia física la paciente deambulaba libremente.

La clasificación de Vancouver<sup>11</sup> para fracturas peri-protésicas es ampliamente conocida, y aunque en muchos casos sirve de referencia para las fracturas peri-implante no es suficiente para establecer pautas de tratamiento, en este orden de ideas: Skala-Rosenbaum J, *et al.*<sup>2</sup> plantean un sistema de clasificación más específico para estas fracturas enfocado en la toma de decisiones, consideramos que un sistema de clasificación para estos patrones de fractura debe tomar en cuenta la calidad ósea, estabilidad y suficiencia del implante previo, como también las demandas funcionales de cada paciente, de manera que se pueda elegir el tratamiento más adecuado partiendo de dicha clasificación, ya que no existen pautas para el tratamiento de estas fracturas complejas. No incluimos

nuestro caso en un sistema de clasificación ya que el patrón de fractura no se encuentra caracterizado en la clasificación propuesta por Skala-Rosenbaum J, *et al* y la clasificación de Vancouver no está diseñada para fracturas peri-implantes.

En cuanto al abordaje de FFPPI proximal tratadas previamente con clavo endomedular no encontramos reportes sobre el uso combinado de clavo-placa-guayas bajo el principio de solidarización, el cual fue utilizado en nuestro caso. Consideramos este método como una herramienta segura en el manejo de fracturas complejas, peri-protésicas y peri-implante, principalmente en pacientes con calidad ósea deficiente.

## Conclusión

En este reporte de un caso en paciente anciana con comorbilidades y fractura peri-implante de fémur proximal la experiencia fue satisfactoria con un sistema de solidarización de implantes que consistió en solapar una placa anatómica bloqueada larga para fémur distal y sistema de guayas al clavo céfalo-medular previamente implantado. Consideramos que la aplicación de dicho principio es reproducible y segura, sin embargo, el tratamiento debe ser personalizado en estos patrones y patologías infrecuentes, tomando en consideración las demandas biomecánicas de cada paciente.

El principio de manejo no requiere estabilidad absoluta pero la importancia radica en la movilización temprana que evite aún más sarcopenia y los problemas asociados al encamamiento, con la menor tasa posible de recurrencia. Se han descrito diversas técnicas y sistemas de fijación (placas, guayas, clavos endomedulares retrógrados de fémur), sin embargo no existe un tratamiento estandar y en nuestra revisión no conseguimos que dicha técnica haya sido usada previamente.

Exhortamos a que se realicen más estudios que puedan ayudar a establecer protocolos de trabajo por tratarse de una patología en ascenso.

## Conflicto de intereses.

Los autores no divulgan conflicto de interés o interés comercial.

## Referencias

1. Müller F, Galler M, Zellner M, Bauml C, Marzouk A, Fuchtmeyer B. Peri-implant femoral fractures: the risk is more than three times higher within PFN compared with DHS, Injury. 2016; (04.042).
2. Rosenbaum J, Dzupa V, Bartoska R, Dous P, Waldauf P, Krbec M. Distal locking in short hip nails: Cause or prevention of peri-implant fractures?. Injury 2016;(6).
3. Liporace F.MD and Richard S. Yoon, MD, Nail Plate Combination Technique for Native and Periprosthetic Distal Femur Fractures, J Orthop Trauma. 2019; 33:e64-e68. doi: 10.1097/BOT.0000000000001332. PMID: 30277982.
4. Melcher C, Delhey P, Birkenmaier C, Thaller P, "Kissing Nail Technique" for the exchange of intramedullary implants in adjacent peri-implant fractures, Acta Orthop Traumatol Turc. 2017; 51(6): 488–491. doi: 10.1016/j.aott.2017.08.003
5. Meshay I, Martin J, Auran R, Jones C, Proximal Femur Peri-Implant Fracture After Lateral Femur Locking Plate. JBJS Case Connect. 2020;10:e1900622-6. doi: 10.2106/JBJS.CC.19.00622.
6. Bidolegui F, Calvo X, Pereira S, Vindver G, Fracturas alrededor de una osteosíntesis extramedular previa de fémur proximal, Rev Asoc Argent Ortopedia y Traumatología. 2016; 81(2):31-38.
7. Ruchholtz S, Zayat B, Kreslo D, ckinga B, Lewan U, Zett R, et al. Less invasive polyaxial locking plate fixation in periprosthetic and peri-implant fractures of the femur—A prospective study of 41 patients. Injury. 2012; 38, 47–53 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00264-013-2113-0>
8. Wang Z, Li K, Lan Hai, Wang X. A Comparative Study of Intramedullary Nail Strengthened with Auxiliary Locking Plate or Steel Wire in the Treatment of Unstable Trochanteric Fracture of Femur. Orthopaedic Surgery.2019; 12(1):1-8.
9. Harris T, Ruth J, Szivek J, Haywood B. The Effect of Implant Overlap on the Mechanical Properties of the Femur. J Trauma. 2003; 54(5):930-5.
10. Slullitel P, Piuzzi N, Barla J, Carabelli G, Taype D, Sancineto C. Fracturas perimplante de fémur tratadas con clavo retrógrado: reporte de un caso y descripción de la técnica quirúrgica. Rev Asoc Argent Ortopedia y Traumatología. 2016; 81: doi: <https://doi.org/10.15417/385>
11. Garabano G, Pesciallo C, Nazur G, Arroquy D, Del Sel H, Tratamiento de las fracturas periprotésicas de fémur Vancouver B2 y B3. Rev Asoc Argent Ortop Traumatol. 2012; 77: 252-259.

## Tratamiento de molares primarios severamente anquilosados. Reporte de caso

Rosvely Barrera<sup>1</sup> , Aida Carolina Medina<sup>2</sup> .

### Resumen

La anquilosis dental se produce por la pérdida de continuidad del ligamento periodontal permitiendo la unión del hueso alveolar con el cemento o la dentina. Es más prevalente en la dentición primaria (1,3 y 8,9%), sin diferencia entre sexos, afectando mayormente primeros molares primarios inferiores. Impide el proceso eruptivo normal y el crecimiento vertical óseo del diente anquilosado, quedando por debajo del plano oclusal ocasionado pérdida de perímetro del arco, inclinación de dientes adyacentes, pérdida de espacio y alteraciones de la masticación. Las anomalías de desarrollo dental pueden presentarse de forma conjunta, combinando presencia de dientes anquilosados y dientes supernumerarios. **Objetivo:** Presentar el caso clínico, diagnóstico y plan del tratamiento de molares primarios severamente anquilosados y mesiodens superior. **Presentación de caso:** Paciente femenina de 7 años de edad, con diastema entre 11 y 21 por inserción baja del frenillo labial y de supernumerario tipo mesiodens cónico invertido. Presenta anquilosis severa de 65 y 85, posición apical de gérmenes 25 y 45, con defecto alveolar vertical e inclinación mesial de 26 y 46 y acortamiento de perímetro de arco. Se realizan imágenes volumétricas para determinar posición del supernumerario y grado de anquilosis de dientes primarios. Se indica bajo anestesia general en ambiente hospitalario odontectomía de supernumerario y dientes primarios anquilosados 65 y 85. Se inicia tratamiento de ortodoncia interceptiva con tornillos distalizadores para 46 y 26. **Conclusión:** el tratamiento oportuno de los dientes anquilosados es fundamental para evitar consecuencias negativas en el crecimiento y desarrollo de los maxilares, evitar maloclusiones e impacción de gérmenes sucesores.

**Palabras clave:** anquilosis dental, maloclusión, anomalía dentaria, diente primario, diente supernumerario.

## Management of severely ankylosed primary molars: Case report

### Abstract

Dental ankylosis is produced by the loss of continuity of the periodontal ligament allowing the union of the alveolar bone with the cement or dentin. It is more prevalent in the primary dentition (1.3 and 8.9%), with no difference between sexes, affecting mostly primary lower first molars. It interferes with normal eruptive processes and vertical growth of the alveolar bone surrounding the ankylosed teeth, leaving them below the occlusal plane. This may cause loss of the arch perimeter, inclination of adjacent teeth, loss of space and alterations in chewing. Dental developmental abnormalities can occur jointly, combining the presence of ankylosed teeth and supernumerary teeth. **Objective:** To report a clinical case regarding severely ankylosed primary molars and upper mesiodens. **Case presentation:** 7-year-old female patient, with diastema between 11 and 21 due to presence of supernumerary in the midline (mesiodens) and low insertion of the labial frenum. She presented with severe ankylosis of 65 and 85, vertical alveolar defect and mesial inclination of 26 and 46, shortening of the arch perimeter and apical position of tooth buds 25 and 45. Volumetric images are performed to determine the position of the supernumerary tooth and the degree of ankylosis of the primary teeth. Treatment of choice was odontectomy of supernumerary tooth and ankylosed primary teeth 65 and 85, under general anesthesia in a hospital environment. Interceptive orthodontic treatment with distalizing screws for 46 and 26 was started. **Conclusion:** timely treatment of ankylosed primary teeth is essential in order to avoid negative effects on maxillary growth and development, avoid malocclusion and impaction of permanent successor.

**Keywords:** dental ankylosis, malocclusion, dental anomaly, primary tooth, supernumerary tooth.

<sup>1</sup>Centro Médico Docente La Trinidad. <sup>2</sup>Centro Médico Docente La Trinidad. Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela.  
Autor Correspondiente: Rosvely Barrera. Email: [rosvely09barrera@gmail.com](mailto:rosvely09barrera@gmail.com)  
Recibido: 03/10/21 - Aceptado: 09/12/21

## Introducción

Durante el crecimiento y desarrollo normal de un niño, los dientes erupcionan continuamente verticalmente hasta que entran en contacto en oclusión<sup>2</sup>. El exámen clínico se debe realizar con el objetivo de identificar anomalías de número, de posición y de la erupción completa de los dientes; la necesidad de mantenimiento de espacio; la necesidad de interceptar maloclusiones; presencia de hábitos bucales dañinos para el desarrollo dental y esquelético.<sup>12</sup> Por ende el Odontopediatra es el primero en encontrar anomalías del desarrollo como la infraoclusión. Es relativamente común encontrar un molar primario infraocluido que ha dejado de erupcionar verticalmente, en donde el diente permanece por debajo del plano oclusal de los dientes adyacentes.<sup>1,2, 4, 5, 9,12</sup>

La infraoclusión es una consecuencia directa de la anquilosis, siendo la anquilosis una anomalía dental que implica la fusión del hueso alveolar con el cemento o la dentina, generando obliteración del ligamento periodontal y pérdida de continuidad de este, puede ocurrir en presencia o ausencia de un diente sucesor permanente afectando el desarrollo óseo porque no sigue un patrón normal vertical de crecimiento, quedando más impactado, deteniendo su crecimiento al mismo tiempo que se detiene la erupción del diente primario<sup>2,4,9,13</sup>. Por otra parte, los dientes anquilosados producen pérdida de longitud del arco por la mesialización del diente adyacente como consecuencia de la pérdida de contacto interproximal.<sup>1,5</sup>

Con base en la severidad de la infraoclusión, la anquilosis dentoalveolar se mide respecto al plano oclusal con los dientes vecinos y se ha clasificado como:

- Leve: el diente se encuentra 2 mm por debajo del plano comparado con los dientes adyacentes.
- Moderada: cuando la superficie oclusal se observa a nivel del contacto proximal con los dientes adyacentes.
- Severa: cuando el diente se encuentra por debajo del contacto proximal de los dientes adyacentes o sumergido en el tejido gingival y solo es visible radiográficamente.<sup>4, 5,11</sup>

También se puede presentar extrusión del diente antagonista o desarrollo de maloclusiones como mordida abierta lateral por interposición lingual. Además, un diente anquilosado puede aumentar la susceptibilidad a la caries, enfermedad periodontal e infecciones. Otras secuelas relacionadas con el sucesor permanente son: impactación o rotación del germen, trayectoria anormal de erupción, alteraciones en la formación radicular.<sup>1</sup>

La prevalencia de dientes anquilosados es mayor en la dentición primaria comparada con la dentición permanente en un rango entre 1,3 y 8,9 %, en pacientes con dentición mixta temprana con una edad comprendida entre 6 y 11 años<sup>5,6</sup>. Los molares primarios inferiores son los dientes que más frecuentemente presentan anquilosis<sup>2,3</sup>. La aparición de infraoclusión puede ocurrir en presencia o ausencia de un diente sucesor permanente. Los estudios no reportan predilección por sexo o hemiarcada. Pero hay una significativa prevalencia entre hermanos, sujeta a una predisposición familiar, como factores genéticos o hereditarios<sup>3,5</sup>. Cuando se trata de raza los niños de raza negra son menos afectados que los niños de raza blanca.<sup>3,4</sup>

La anquilosis dentoalveolar puede ocurrir durante las etapas de fase eruptivas, después del establecimiento del contacto oclusal o durante el proceso de exfoliación del diente primario. De acuerdo con el momento en que la anquilosis se manifiesta se puede clasificar como temprana, cuando ocurre antes del inicio de la resorción radicular, y tardía, cuando ocurre después del inicio de la resorción. Pudiendo afectar la erupción del diente permanente.<sup>3,4</sup>

La etiología exacta de la anquilosis es desconocida. Es un fenómeno extraño que involucra alteraciones en el proceso fisiológico de erupción. Sin embargo, las principales teorías causales existentes en la literatura son:

**Teoría genética.** Esta teoría puede ser explicada por un defecto en el ligamento periodontal determinado genéticamente, evidenciándose una mayor prevalencia entre hermanos. Un estudio de gemelos monocigóticos, y otro estudio que evalúa la prevalencia de dientes infraocluídos en diferentes razas, han mostrado evidencia de una etiología genética y ocurrencia

familiar de dientes infraocluidos, o con otras anomalías en la historia familiar.

**Teoría del trauma.** Se relaciona con un traumatismo previo con alteraciones en el ligamento periodontal, como injurias químicas o térmicas, traumas oclusales, infección periapical por tratamiento endodóntico, reimplante después de una avulsión dental y presión masticatoria anormal o ejercida por los dientes vecinos debido a una falta de espacio en el arco dental. Cuando el daño físico del ligamento periodontal es moderado o severo hay una competición entre las células para reconstruir la zona lesionada. Si esas células, de tejido conjuntivo, son provenientes del ligamento periodontal, ocurre una reconstrucción normal del mismo. Sin embargo, si la colonización se ocurre a partir de otra fuente, como tejido óseo, la anquilosis puede ocurrir. El recambio óseo es un proceso complejo que implica la estrecha interacción de los osteoclastos y osteoblastos junto con las células del ligamento periodontal. Los estudios han identificado que las alteraciones en este proceso también podrían causar anquilosis dental.

**Teoría del trastorno del metabolismo local.** La perturbación del metabolismo local del ligamento periodontal. Este es un proceso fisicoquímico, que permite las diversas actividades celulares durante el proceso de rizálisis, el cual durante la resorción radicular fisiológica de dientes primarios genera la desaparición del ligamento periodontal. La alteración de este metabolismo lleva a la pérdida de la membrana periodontal, permitiendo un contacto íntimo entre la superficie dental y el hueso, favoreciendo su unión.<sup>2, -6,10, 11</sup>

Las consecuencias de la anquilosis se manifiestan severamente cuando el establecimiento de la anomalía es a una edad temprana y el diagnóstico es tardío<sup>3,12</sup>. Se ha observado, que esta alteración puede causar efectos nocivos en el desarrollo de la dentición y por esto el diagnóstico oportuno y un plan de tratamiento eficaz son fundamentales para prevenir desviaciones de la erupción y alteraciones funcionales de la cavidad bucal.<sup>5</sup>

El diagnóstico de anquilosis debe realizarse clínica y radiográficamente. El principal recurso para el diagnóstico de la anquilosis en dientes primarios es,

en la mayoría de los casos, la inspección clínica, donde se observa principalmente la infraoclusión del diente afectado, la falta de movilidad y el sonido metálico detectado en la percusión<sup>4, 8</sup>. El examen de percusión vertical con un instrumento rombo o el mango del espejo clínico puede ser realizado para confirmación de la anquilosis. El diente afectado presenta un sonido diferente del sonido amortizado de un diente normal, donde existe el ligamento periodontal intacto. El sonido del diente afectado se altera, porque la transmisión de la fuerza se realiza de un cuerpo sólido mineralizado a otro, en consecuencia, la resonancia se realiza a lo largo del diente y el hueso en el que se inserta, sin aislamiento promovido por el ligamento periodontal. Sin embargo, no todos los dientes anquilosados emiten el sonido afilado, hueco o metálico, y esta condición está directamente relacionada con el tamaño del área involucrada.<sup>3</sup>

El exámen radiográfico es un recurso imprescindible en el diagnóstico y uno de los métodos diagnóstico más importante en pacientes con dientes anquilosados, ya que en las radiografías panorámicas se pueden observar los signos principales de esta anomalía, como la pérdida del espacio del ligamento periodontal o ausencia de continuidad en el área donde se ha producido la anquilosis.<sup>5</sup>

Sin embargo, las radiografías convencionales solo ofrecen una vista bidimensional del diente infracluido y, dado que la anquilosis es microscópica, no es de extrañar que la interpretación radiográfica sea limitada debido a las variaciones en la posición de los dientes no erupcionados, con angulaciones y superposición de imágenes en las radiografías.<sup>2</sup>

El diagnóstico seguro de anquilosis dentoalveolar y resorción de reemplazo debe realizarse en imágenes tomográficas, pudiendo establecerse el diagnóstico temprano con una tomografía computarizada de haz cónico (CBCT) debido a su reconstrucción tridimensional, la sección y los planos (axial, sagital y coronal) son variados y permiten una multiplicidad de ángulos de observación, lo que asegura un diagnóstico preciso.<sup>7,8</sup>

La tomografía computarizada de haz cónico (CBCT) ha demostrado que hay obliteración del ligamento

periodontal en segmentos pequeños o más grandes indicando que existe anquilosis alveolodental<sup>2,7</sup>. También es útil en el manejo de casos complejos que requieren la extirpación quirúrgica de dientes infraocluidos, ya que permite a los cirujanos identificar y localizar las estructuras anatómicas como el nervio dentario inferior.<sup>2</sup>

La intervención oportuna de los dientes anquilosados está indicada para prevenir o controlar las alteraciones oclusales y eruptivas descritas previamente. Así mismo, se estableció que en los casos en los que no sea necesaria una intervención terapéutica, y en donde las implicaciones clínicas sean mínimas, a menos que haya problemas de caries o de pérdida de perímetro de arco, se debe optar por mantener el diente en observación, realizando un adecuado control clínico y radiográfico semestral, porque generalmente presenta un proceso de exfoliación anormal o un leve retraso en comparación con el contralateral.

Si el antagonista está extruido, se debe reconstruir la corona clínica para recuperar la dimensión vertical y conservar la oclusión normal, evitando alteraciones en la posición de dientes vecinos y minimizando las alteraciones secundarias a la anquilosis. Esta opción de tratamiento está indicada en infraoclusión leve a moderada. La reconstrucción mesiodistal adecuada impide la mesialización y pérdida de perímetro de arco en estos casos.

La extracción está indicada cuando existe infraoclusión severa, esto se hace para evitar un defecto óseo vertical significativo con pérdida de espacio que puede causar rotación de los premolares, inclinación severa de los dientes adyacentes; erupción ectópica del sucesor permanente o cuando hay formación de abscesos o grandes caries asociadas al diente anquilosado<sup>1</sup>. En este caso se debe tener en cuenta el desarrollo radicular del diente permanente para efectos de su proceso eruptivo y contemplar el tratamiento para el control de espacios que permita con aparatos fijos o removibles evitar la pérdida de perímetro de arco y mantener el área necesaria para la erupción del sucesor permanente<sup>5,9</sup>.

Otros autores recomiendan la luxación del diente anquilosado como un medio para estimular la erupción. Aunque existen algunas reglas generales, en la mayoría de los casos, el tratamiento de la anquilosis debe ser evaluado según las condiciones

particulares de cada paciente. A medida que avanzan los estudios de investigación se puede vislumbrar que las modalidades de tratamiento futuro pueden incluir terapéuticas que recrean los eventos de erupción. Es importante, para el éxito de estos tratamientos, que las herramientas de diagnóstico puedan diferenciar entre varios tipos de alteraciones en la erupción dental y, finalmente, apuntar hacia un régimen apropiado de tratamiento.<sup>5,9,11</sup>

El objetivo de este trabajo es presentar el caso clínico, diagnóstico y plan de tratamiento de molares primarios severamente anquilosados.

## Presentación del caso

### Diagnóstico médico

Se trata de paciente femenina de 7 años aparentemente sana, sin antecedentes anestésicos, patológicos y alérgicos. En buenas condiciones al examen físico, con referencia de lactancia materna a libre demanda. Sin riesgo anestésico incrementado ASA I.

### Diagnóstico odontológico

La paciente es traída por sus representantes a consulta por sospecha de diente supernumerario (Figura 1). Al realizar examen clínico y radiográfico (radiografía panorámica y tomografía computarizada *Cone Beam*) se diagnostica diastema entre 11 y 21 por inserción baja del frenillo labial (Figura 4a), presencia de supernumerario único en línea media (mesiodens) anomalía de número con posición invertida de la corona con posición cefálica (Figura 2). Erupción dentaria detenida en segundos molares primarios (65 y 85) con diagnóstico presuntivo de anquilosis dentoalveolar (Figura 4b, 4c). Se decide esperar a una mayor formación radicular de los incisivos primarios centrales superiores 2/3 para realizar la posterior enucleación del diente supernumerario, y mantener en observación los dientes con erupción dentaria detenida mientras se planifica el tratamiento quirúrgico y ortodóncico.

La paciente acude a su control odontológico un año después, se realiza reevaluación clínica y radiográfica



Figura 1: Rx Panorámica inicial

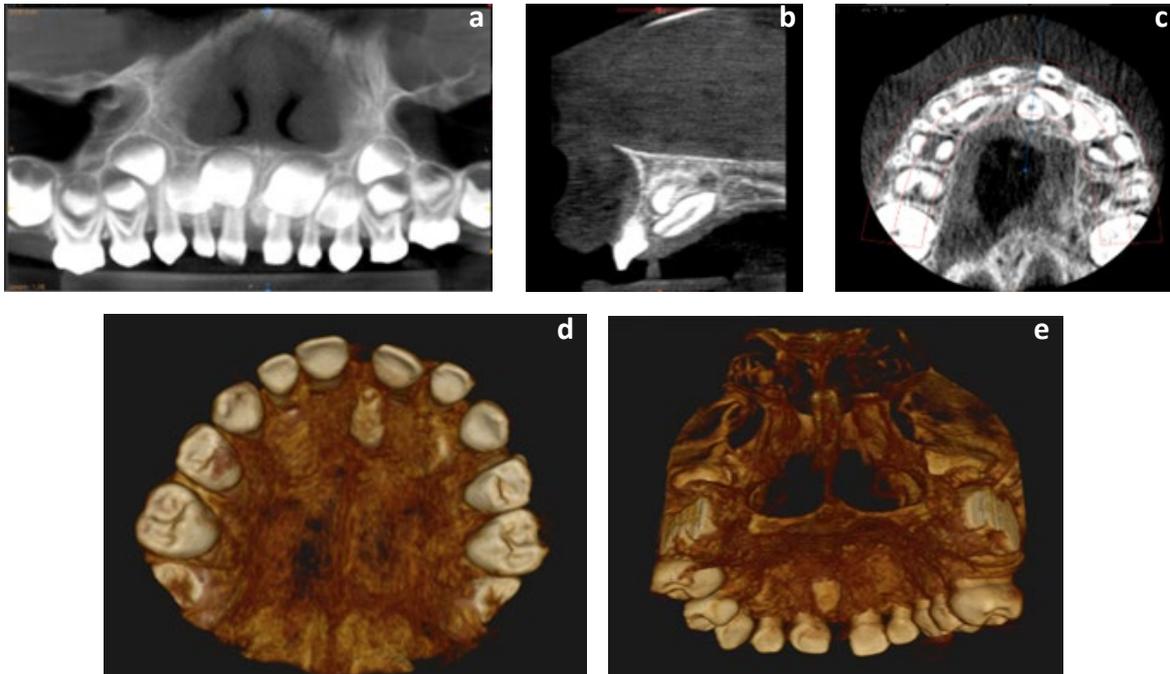


Figura 2. a: TCCB corte sagital. b: TCCB corte axial. c: TCCB corte trasaxial. d: TCCB Reconstrucción 3D corte Axial. e: TCCB Reconstrucción 3D corte posteroanterior

(radiografía panorámica) se observa presencia de supernumerario único en línea media (mesiodens) y erupción dentaria detenida en segundos molares primarios (65 y 85) por presencia de anquilosis severa (Figura 4b, c), posición apical de 25 y 45, con defecto alveolar vertical e inclinación mesial de 26 y de 46 con acortamiento del perímetro del arco (Figura 4d, e). La anquilosis severa pudo confirmarse mediante

percusión golpeando suavemente con instrumento como el diente sospechoso y los adyacentes, los dientes anquilosados tuvieron un sonido firme y sólido como metálico, radiográficamente el ligamento periodontal no se aprecia y se puede observar la unión del hueso alveolar con el cemento (Figura 3), hay diferencia de altura con respecto al plano oclusal por infraoclusión de ambos dientes.



**Figura 3:** Rx Panorámica reevaluación 1 año



**Figura 4. a:** Intraoral frontal en la cual se observa diastema entre 11 y 21 de 4 mm, inserción baja y ancha del frenillo labial. **b:** Fotografía Intraoral superior en la que se observa 65 anquilosado mostrando clínicamente sólo las cúspides, mesialización de 26, inserción baja de frenillo labial, diastema entre 11 y 21. **c:** Intraoral inferior en la que se observa 85 anquilosado severamente mostrando parcialmente las cúspides, mesialización de 46, frenillo lingual corto que impide retracción de la lengua. **d:** Intraoral lateral derecha en la cual se observa infraoclusión severa de 85 con inclinación de 46 y acortamiento de perímetro de arco. **e:** Intraoral lateral derecha en la cual se observa infraoclusión severa de 85 con inclinación de 46 y acortamiento de perímetro de arco.

### Planificación Terapéutica

Se indicó intervención quirúrgica que incluye enucleación de supernumerario (mesiodens), odontectomía de dientes primarios anquilosados 65, 85 y remoción del frenillo labial. Se recomendó realizar

este procedimiento bajo anestesia general, con un equipo interdisciplinario que incluya al odontopediatra, cirujano bucal y anestesiólogo.

La paciente no acudió al servicio para llevar a cabo el tratamiento sugerido, acudió a otro centro donde se

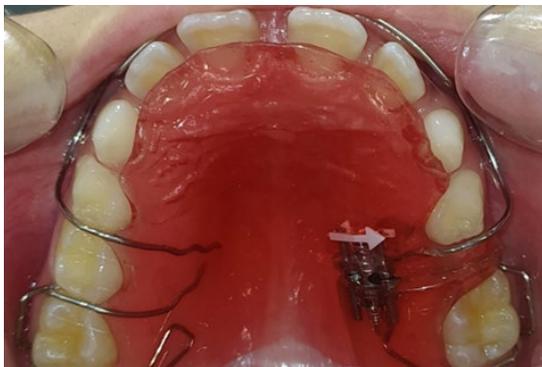
realizaron las extracciones de los dientes anquilosados y el supernumerario, no se realizaron las frenilectomías labial y lingual respetando el principio bioético de la autonomía, porque los padres expresamente no lo autorizaron, a pesar de la recomendación profesional.

El paciente acude nuevamente a consulta en este centro posterior a cirugías del diente supernumerario y los dientes anquilosados realizados en otro centro para continuar la vía terapéutica del tratamiento el cual es desinclinarse los molares permanentes 26 y 46 y mantener el espacio, por eso se sugiere un tratamiento en dos fases.

**Primera fase:** ortodoncia interceptiva en una fase de dentición mixta, con aparatos removibles superior e inferior con tornillos distalizadores para 26 y 46. Una vez logrado el movimiento, mantener perímetro de arco, con un arco lingual inferior y un botón de Nance



**Figura 5a:** Fotografía Intraoral frontal. Instalación de aparatos removibles superior e inferior con tornillos distalizadores. Se encuentra presente el frenillo labial bajo y ancho.



**Figura 5b:** Fotografía Intraoral superior. Instalación de aparato removible superior con tornillo distalizador para 26.



**Figura 5c:** Fotografía Intraoral inferior. Instalación de aparato removible inferior con tornillo distalizador para 46.

superior y una vez terminado el recambio dentario se continúa con la segunda fase.

**Segunda fase:** tratamiento ortodóncico, esperando con cierre de diastema, posterior a la remoción del frenillo labial bajo y ancho para evitar recidiva.

## Discusión

La anquilosis de dientes primarios se ha relacionado con el retraso de la erupción del diente permanente sucesor, ya que el diente primario anquilosado supone una obstrucción física, trayendo como consecuencia la presencia de un menor crecimiento vertical del hueso alveolar en la zona donde se encuentra el diente anquilosado, por lo que a veces podía producir una maloclusión, como, por ejemplo, mordida abierta.<sup>2, 3, 5, 6</sup>

Esta anomalía afecta cerca del 6 % de los niños, la cual no tiene predilección por sexo, tampoco se reporta predilección por hemiarcada y en cuanto a la raza son los niños de raza blanca los más afectados<sup>3, 4</sup>. Hay controversia con respecto al diente que más frecuentemente se encuentra afectado ya que algunos autores reportan que son los primeros molares primarios inferiores<sup>3, 6, 10, 11</sup>. Sin embargo, en el caso presentado se asemeja a los estudios que mencionan los segundos molares primarios inferiores, con la combinación de un caso raro de anquilosis severa de segundo molar superior.<sup>4</sup>

El valor más alto de prevalencia de las infraoclusiones se encontró entre los seis y ocho años de edad. Estos resultados constatan que es un fenómeno que se presenta con mayor frecuencia en dentición mixta, lo cual está en concordancia con el caso que se presenta y los presentados por diversos autores.<sup>2-5,11</sup>

De acuerdo al momento de la aparición de la anquilosis en el paciente presentado, coincide con algunos autores en cuanto a su etapa temprana debido a que ocurrió antes del inicio de la resorción radicular. Generalmente, la anquilosis de un molar primario no ocurre antes del inicio de la resorción de sus raíces; sin embargo, ocasionalmente, puede ocurrir antes de la erupción y formación completa de la raíz.<sup>4</sup>

El diagnóstico de la anquilosis dentoalveolar tiene dos componentes fundamentales, el exámen clínico y radiográficos son los medios más accesibles para el diagnóstico<sup>3</sup>. Por un lado el clínico, detectando un sonido metálico a la percusión del diente afectado y en ocasiones observando una infraoclusión en el diente. Por otro lado es radiográfico, donde se observa una ausencia de continuidad del ligamento periodontal con el hueso alveolar.<sup>6</sup>

De acuerdo al grado de infraoclusión descrito por varios autores<sup>4,5,11</sup>. La clasificación de la anquilosis dentaria en el caso presentado es severa debido a que la superficie oclusal se localiza por debajo del plano oclusal del diente.

El manejo de los dientes infraocluídos está influenciado por varios factores, como el momento del diagnóstico, la edad del paciente, el grado de infraoclusión y si hay un sucesor permanente presente. En el caso presentado se observa una niña de 7 años a quien se le hace un diagnóstico temprano, observándose una infraoclusión severa, con presencia de un sucesor permanente y dientes adyacentes inclinados provocando la pérdida de perímetro de arco. Se consideró la extracción, para evitar un defecto óseo vertical significativo, coincidiendo con algunos estudios que indican que no realizar a tiempo las extracciones de molares primarios severamente anquilosados da por resultado la reducción del soporte de hueso alveolar para los permanentes sucesores.<sup>1,2,10</sup>

Después de la extracción del diente primario anquilosado, el mantenimiento del espacio adquirido es la mayor preocupación, porque debe llevarse a cabo con éxito, independientemente de la proximidad de la erupción del diente antagonista.<sup>4</sup>

En el caso presentado, se han planificado para controlar el desplazamiento la combinación de diversos tratamientos de ortodoncia interceptiva, con tornillos distalizadores que permiten, de forma predecible y segura, obtener un resultado óptimo en el manejo de los dientes anquilosados en infraoclusión y especialmente con diferente altura gingival, donde los dientes vecinos se encuentran mesializados como consecuencia de la falta de contacto interproximal y posterior conservación del espacio hasta la erupción del sucesor permanente utilizando mantenedores de espacio, dependiendo de las necesidades de cada paciente.<sup>5</sup> El tratamiento se basó en la observación de varios autores que recomiendan el tratamiento precoz para enderezar los dientes y posterior mantenedor de espacio. Algunos autores han observado que la extracción del diente anquilosado permite la continuación del proceso de erupción y el desarrollo de una longitud radicular normal.<sup>9,10,13</sup>

## Conclusión

Las anomalías dentales, incluidas las de forma, número y erupción pueden presentarse concomitante; por este motivo el diagnóstico y tratamiento oportuno de los dientes anquilosados y los supernumerarios es fundamental para prevenir y minimizar diversas alteraciones producidas en la dentición primaria, como son pérdida de perímetro del arco, inclinación de dientes adyacentes instauración de hábitos nocivos, entre otros, que nos trae como consecuencia una maloclusión.

La intervención del equipo interdisciplinario es esencial para el abordaje correcto de las alteraciones del desarrollo dental, siendo de gran importancia el diagnóstico clínico y radiográfico con imágenes volumétricas con tomografía computarizada *Cone Beam* para mantener el equilibrio oclusal a formular un plan de tratamiento adecuado.

## Referencias

1. Long D. Tieu, Stephanie L. Walker, Michael P. Major y Carlos Flores-Mir. Management of ankylosed primary molars with premolar successors a systematic review JADA 2013; 144(6): 602-611 Disponible en: Management of ankylosed primary molars with premolar successors (1).pdf
2. Hua, L. Thomas, M. Bhatia, S. Bowkett, A. Merrett, S. To extract or not to extract? Management of infraoccluded second primary molars without successors British Dental Journal 2019; 277(2): 93-94. Disponible en: To extract or not to extract\_ Management of infraoccluded second primary molars without successors (1).pdf
3. De Mesquita Guimarães, K. Rodrigues Moreira, M. Santin, G. Tolesano Loureiro, K. Gontijo Matos, L. Esclarecendo a anquilose dentária em dentes decíduos. Revista Uningá 2018; 55(2): 117-128. Disponible en: artigopublicadoanquiloosemdentesdecduos.pdf
4. Rodrigues, AC. Oliveira, TS. Horiuchi, N. Anquilose dentária em dentição decídua: revisão de literatura. Revista Saúde Multidisciplinar (Mineiros). 2020; 8(2): 06-10. Disponible: Anquilosis en dentición primaria. Revision de la literatura.pdf
5. Cardozo, MA. Hernández, JA. Diagnóstico y manejo de la anquilosis dentoalveolar. Revista De Odontopediatría Latinoamericana. 2015; 5(2). 26-36. Disponible en <https://doi.org/10.47990/alop.v5i2.5>
6. García Sánchez, Á. Cano Durán, J. Ordoñez Fernández, E. Serrano Sánchez, V. Estudio de la anquilosis dental en una población infantil. Revista Complutense de Ciencias Veterinarias 2017; 11(especial): 24-28. Disponible: Estudio de la anquilosis dental en una población infantil (core.ac.uk)
7. Consolaro, A. Hadaya, O. De Almeida Cardoso, M. Diagnosis of alveolodental ankylosis in unerupted canines: one of the answers to why the canine does not come. Dental Press J Orthod. 2020 Nov-Dec; 25(6):19-25. Disponible: Diagnosis of alveolodental ankylosis in unerupted canines: one of the answers to why the canine does not come (nih.gov)
8. Ducommun, F. Bornstein, M. Bosshardt, D. Katsaros, C. Dula, K. Diagnosis of tooth ankylosis using panoramic views, cone beam computed tomography, and histological data: a retrospective observational case series study. European Journal of Orthodontics. 2018, Vol. 40(3): 231-238. Disponible: Diagnostico de Anquilosis con panoramica.pdf
9. Osorio, L. Anquilosis de molares temporales: Revisión de la literatura. Ustasalud Odontología. 2005. 4 (2): 122 -127. Disponible en <https://doi.org/10.15332/us.v4i2.1831>
10. Domínguez López, M. Principales alteraciones causadas por anquilosis en dientes temporales. Gaceta dental. 2013. 246: 136- 140. Disponible en: 246\_CIENCIA\_AlteracionesAnquilosis.pdf (gacetadental.com)
11. Zúñiga Tertre, M. Lucavechi Alcayaga, T. Barbería Leache, E. Distribución y gravedad de las infraoclusiones de molares temporales. RCOE. 2004 9(1):53- 59. Disponible en: original3.PDF (isciii.es)
12. Bönecker, M. Modesto, A. De Figueiredo Walter, L. Manejo de las diversas etapas del desarrollo de la oclusión. Revista de Odontopediatría. Manual de referencia para Procedimientos Clínicos en Odontopediatría. 11-23
13. Serrano Madrigal, F. Colmenero Ruiz, C. Prieto Serrano, J. Infantes Corral, L. Tratamiento multidisciplinario de un diente anquilosado en el frente anterior. Gaceta Dental 229. 2011: 134-152. Disponible en: untitled (gacetadental.com)

## Inteligencia artificial en la detección del cáncer de mama por tomosíntesis, ¿hacia dónde vamos? Revisión Narrativa

Manuel Antonio Fernandez De Freitas<sup>1</sup> , Alcira Capecchi<sup>2</sup> .

### Resumen

El cáncer de mama representa la primera causa de muerte por cáncer en la mujer y quinta causa de muerte por cáncer en el hombre, el diagnóstico temprano representa un factor crucial en el desenlace de la enfermedad, motivo por el cual continúa siendo objetivo de estudio para encontrar un método efectivo, de baja dosis y de fácil acceso. En este sentido, existen muchas barreras entre el paciente y las herramientas para el diagnóstico temprano, siendo estas barreras aún más notorias en países de ingreso bajo, sumando el factor humano que puede afectar al diagnóstico pues la evaluación de la imagen mamaria depende de la experticia y experiencia del radiólogo especialista. En vista de esto se ha planteado a través de numerosos estudios y artículos de revisión narrativa y sistemática el desarrollo a nivel mundial de diferentes herramientas de inteligencia artificial para asistir al diagnóstico, con intención de mejorar la pesquisa en áreas rurales donde no hay acceso a especialistas en imagen mamaria para que médicos radiólogos puedan diagnosticar lesiones mediante una segunda lectura de imagen, resaltando aquellas áreas de distorsión que durante la primera lectura no fueron visualizadas. El desarrollo de una revisión narrativa sobre el uso de inteligencia artificial en el diagnóstico de cáncer de mama a través de estudios de tomosíntesis, en el Centro Médico Docente La Trinidad nos permite dar los primeros pasos para conocer las herramientas que se usan en el mundo, motivando al desarrollo y uso de dichas herramientas en beneficio del paciente.

**Palabras clave:** cáncer de mama, inteligencia artificial, mamografía por tomosíntesis, tomosíntesis, revisión del estado del arte.

## Artificial intelligence in the detection of breast cancer by tomosynthesis, where are we going? Narrative Review

### Abstract

Breast cancer represents the first cause of death from cancer in women and the fifth cause of death from cancer in men, early diagnosis represents a crucial factor in the outcome of the disease, which is why it continues to be the objective of study for find an effective, low-dose, and easily accessible method. In this sense, there are many barriers between the patient and the tools for early diagnosis, these barriers being even more noticeable in low-income countries, adding the human factor that can affect the diagnosis, since the evaluation of the breast image depends on the expertise and experience of the specialist radiologist. In view of this, the worldwide development of different artificial intelligence tools to assist diagnosis has been proposed through numerous studies and narrative and systematic review articles, with the intention of improving research in rural areas where there is no access to specialists. in breast imaging so that radiologists can diagnose lesions through a second image reading, highlighting those areas of distortion that were not visualized during the first reading. The development of a narrative review on the use of artificial intelligence in the diagnosis of breast cancer through tomosynthesis studies, at the Centro Médico Docente La Trinidad allows us to take the first steps to know the tools that are used in the world, motivating the development and use of these tools for the benefit of the patient.

**Keywords:** breast cancer, ai artificial intelligence , mammography, tomosynthesis, review, state of the art.

<sup>1</sup>Residente de Radiodiagnóstico. Centro Médico Docente La Trinidad. <sup>2</sup>Adjunto del Servicio de Radiología e Imagenología, Jefa de Unidad de Mama, Médico Radiólogo. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas-Venezuela.

Autor Correspondiente: Manuel Antonio Fernandez De Freitas. Email: manuelxfernandez@gmail.com

Recibido: 22/11/21 - Aceptado: 15/12/21

## Introducción

El cáncer de mama en el año 2020 representó la mayor prevalencia por cáncer en el mundo, primera causa de mortalidad en mujeres a nivel mundial y quinta causa más común de muerte por cáncer en general.

Al hablar de cáncer de mama en el mundo, debemos saber que existe un enemigo común, con diferentes campos de batalla, uno de ellos y muy importante es el económico, pues en los países de altos ingresos, el pronóstico de las pacientes fue favorable, mientras que en países con ingresos bajos o medianos el escenario fue muy diferente, básicamente debido a las barreras que existen al acceso al diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. Por ello en el 2020 casi tres cuartas partes de las muertes mundiales por la enfermedad ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos.<sup>1-3</sup>

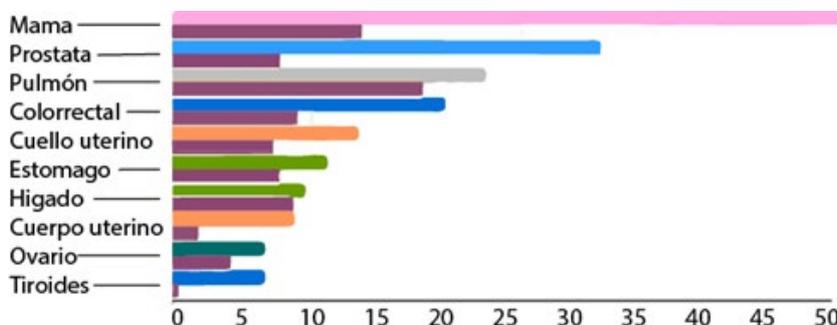
Desde la invención del mamógrafo y la implementación de la mamografía como método de pesquisa, se ha trabajado arduamente en su perfeccionamiento para la detección cada vez más oportuna del cáncer de mama, siempre garantizando un estudio que permita la evaluación completa del tejido mamario, con dosis seguras para la paciente sin influir en la calidad de imagen adquirida.

Tras lustros de investigación actualmente contamos con mamografía 3D - tomosíntesis, un método que combina los métodos de mamografía digital con "tomografía", en donde se obtienen cortes milimétricos que permiten una mejor definición y resolución espacial del parénquima mamario, así superando la limitante

de la superposición de tejidos y densidad mamaria que existe en mamografía 2D y que pudiera enmascarar diminutas lesiones. Por ello existen clasificaciones según el porcentaje de tejido mamario y hay situaciones en las que un estudio puede terminar en BI-RADS 0 ameritando estudios complementarios.<sup>4</sup>

Considerando que este tejido condiciona incremento en la densidad, al lograrse la visualización corte por corte permite identificar mejor áreas de distorsión del parénquima, así como dilucidar nódulos diminutos, lesiones incipientes ocultas en esa densidad mamaria de base. En la actualidad el uso complementario de esta herramienta de imagen se ha aprobado en muchos países y en algunos otros ya se está utilizando como método de pesquisa; es importante recalcar que, a pesar de requerir una dosis de radiación levemente superior a la de la mamografía digital sola, continúa siendo un método biológicamente seguro para los pacientes, requiriendo siempre dosis por debajo de la dosis máxima de radiación permitida por los organismos de control internacionales.<sup>5,6</sup>

La interpretación de las imágenes obtenidas a través de este método de pesquisa depende en gran medida de la pericia del médico radiólogo, de sus conocimientos (para la correlación de la imagen con la clínica de la paciente) y de la experiencia. En la actualidad existe una subespecialidad dedicada a la Mastología en el mundo pero, desafortunadamente en latinoamérica y el caribe, son muy pocos los profesionales avocados a este campo,<sup>7</sup> motivo por el cual muchos ingenieros han trabajado arduamente en el desarrollo de sistemas CAD (*Computed-aided diagnosis*), así como de herramientas de inteligencia artificial<sup>8-10</sup> lo cual resulta en una propuesta muy prometedora. Para la fecha en la que



**Figura 1.** Tabla de incidencia y mortalidad con edades estandarizadas por cada 100 mil habitantes en los 10 tipos de cáncer más comunes, tomando en cuenta ambos sexos. Datos recuperados de OMS/IARC 2020.

se despliega este documento, surge una interrogante: ¿Cuáles son los beneficios del uso inteligencia artificial para la detección del cáncer de mama en estudios de tomosíntesis desde la evidencia?.

### Herramientas de Inteligencia Artificial asistiendo a la Interpretación de Estudios de Tomosíntesis

La inteligencia artificial es un campo que está en constante crecimiento y ocupa cada vez más espacios dentro de la vida cotidiana, tal como ocurre con los motores de búsqueda, el reconocimiento del habla y no se queda atrás su uso en el desarrollo de aplicaciones médicas<sup>12</sup>. La inteligencia artificial a través de algoritmos de aprendizaje, basándose en modelos estadísticos permite dar resultados de manera más rápida que la mente humana.<sup>13,14</sup>

En este sentido desde 1998, desde que la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó la primera CAD para mamografía, se ha hecho uso de computadoras para asistir al radiólogo en la identificación de hallazgos en una imagen. Su uso ocasionó escepticismo por parte de los especialistas en vista de una disminución de la precisión diagnóstica a expensas de un aumento en el número de falsos positivos.<sup>15</sup>

Por consiguiente, dentro de todas las especialidades de la radiología, con el desarrollo de nuevas herramientas de aprendizaje automático, se abre una nueva línea de técnicas en el CAD, siendo la radiología mamaria una de las más atractivas para la IA. Dentro de las aplicaciones que se pueden ejecutar en la radiología mamaria según Mathew B. *et al.* se incluyen tareas definidas como interpretativas y no interpretativas:

#### Interpretativas

1. Cribado de detección: En la detección de masas, áreas de distorsión y calcificaciones.
2. IA basada en CAD: Ayuda a detectar zonas de interés incrementando precisión, a modo de segundo lector.

#### No Interpretativas

1. Evaluación de riesgos: Características específicas del paciente como edad, antecedentes familiares, factores hormonales y la densidad mamaria.
2. Control de la imagen y reducción de dosis: Tiene el potencial de mejorar la seguridad del paciente, la

calidad de la imagen, la eficiencia del procedimiento y la actuación del técnico reduciendo dosis sin comprometer la calidad de imagen.

3. Garantía de calidad: Evaluación del posicionamiento, compresión, artefactos, exposición, contraste, nitidez, ruido y etiquetado.
4. Correlación radiológico-patológica: Podría estandarizar la toma de decisiones mediante la incorporación de imágenes cuantitativas, informes de histopatología, así como los factores de riesgo del paciente.
5. Optimización de flujo de trabajo.

Ciertamente Mathews *et al.* expresan las diferentes aplicaciones que se están trabajando en pro de alcanzar un adecuado uso de CAD en los estudios de mamografía 3D, lo cual representa un increíble potencial en el diagnóstico temprano. Tal como manifestaron los autores citados, muchos casos diagnosticados tienen estudios de año anterior con etiqueta “normal” y al revisar retrospectivamente existían cambios sutiles, tal vez llegará el día en que la IA pueda contribuir a un mejor cribado y una mejor lucha contra el cáncer de mama.

Otros autores como Benedikt R. *et al*, en el año 2018 hicieron un estudio donde expresaron su experiencia al desarrollar un sistema CAD para la detección de densidades de tejidos blandos sospechosas a través de tomosíntesis, su estudio utilizó 240 casos de tomosíntesis, de los cuales 68 reportaron procesos neoplásicos en 61 pacientes. 20 médicos radiólogos revisaron retrospectivamente los casos a través de un diseño cruzado para comparar el tiempo de lectura con y sin CAD. También evaluaron el rendimiento individual del CAD.<sup>16</sup>

En dicho estudio concluyeron que gracias al uso de CAD con la interpretación conjunta del médico radiólogo la lectura de estudios fue un 29,2 % más rápida manteniendo el rendimiento de la interpretación del médico radiólogo.

El uso de sistemas CAD en mamografía ha sido una línea de investigación muy amplia, de hecho anterior al estudio mencionado, otros autores como Morra L. realizaron un estudio en donde se dedicaron a evaluar el uso de un CAD comercial aplicado a estudios de tomosíntesis para la detección de cáncer de mama, en un centro independiente con múltiples

casos; para ello evaluaron 175 mamografías en proyecciones craneocaudal y medio-lateral-oblicua, con consentimientos informados de 123 pacientes, con información clínica de 132 biopsias positivas y 52 negativas a cáncer. Las lesiones fueron evaluadas por radiólogos con acceso a todos los reportes. El desempeño de la asistencia por parte del *software* CAD fue evaluado por su sensibilidad por lesión y los falsos positivos por volumen de pacientes con resultados negativos. Así mismo otros autores determinaron que solo la revisión por la asistencia computarizada para el diagnóstico podía incrementar los valores de falsos positivos si no era revisado por ojos expertos.<sup>17-19</sup>

Las conclusiones de Morra L. y su equipo fueron que la evaluación de la tomosíntesis con sistema CAD permitió la detección de un 89 % de los cánceres de mama en los estudios imagenológicos revisados, donde se manifestaban como masas y grupos de microcalcificaciones; también demostró un aceptable rango de falsos positivos 2,7 por mama revisada, los incentivaron a afirmar que es necesario el seguir con estudios en el área con amplia cantidad de casos que permitan un aprendizaje profundo y revisión siempre de un médico radiólogo especialista en el área.

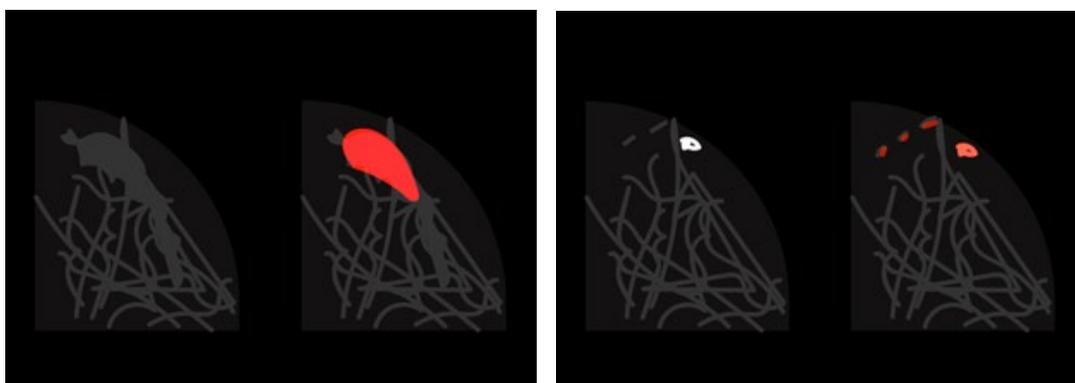
En febrero del año 2019 Gao Y. *et al.* publicaron un artículo de revisión donde explicaron que, una de las dificultades que ha tenido que enfrentar y aún existe para el desarrollo de un software de inteligencia artificial o de asistencia computarizada tipo CAD, es el proceso de decisión pues el médico radiólogo como ser humano tiene una muy amplia gama de algoritmos para definir, delimitar y tomar decisiones sobre lo que observa en una lesión, en algunas de las observaciones,

donde las características están muy bien definidas, es suficiente para lograr una alta precisión; sin embargo, este no suele ser el común denominador al clasificar imágenes médicas como las mamografías; las redes neuronales tienen el beneficio de que en su proceso de aprendizaje pueden subclasificar tareas y así enriquecer sus algoritmos de ejecución con base en lo aprendido<sup>20</sup>.

En este sentido, Gao Y. *et al.* hacen mención de CNN (Convnet) explicando que tienen una estructura de conectividades en capas ocultas de agrupación y convolucionales, siendo sistemas de alta fidelidad resistentes a pequeñas variaciones en la imagen de entrada capaces de producir predicciones de buen valor.

Dentro de los ejemplos esquematizados en el estudio de Gao Y. se hace mención de dos grupos de dos imágenes respectivamente, un grupo A) que representa a una mujer de 42 años con reporte de BI-RADS 0 En las imágenes del grupo A se señalan con flechas rojas los posibles hallazgos sospechosos. Por otra parte el grupo B) paciente femenina de 51 años de edad BI-RADS 2 está señalado con flechas azules hallazgos sospechosos y resaltándolas en rojo en la imagen de la derecha, una vez fue revisado por el médico radiólogo se evidenció que dichos “hallazgos sospechosos” se trataban de cicatrices y calcificación de características benignas.

En este orden de ideas las próximas plataformas CAD que se encuentran en desarrollo, con algoritmos y enlazando conceptos generales y similares van a permitir predicciones más precisas y con menor margen de error en la curva de aprendizaje.



**Figura 2.** Representación ilustrativa realizada por Fernandez M. de los ejemplos publicados por Gao Y 2021.

## Conclusiones

La mamografía es el estudio de cribado para cáncer de mama, para el diagnóstico temprano; a lo largo de los años con la evolución de la humanidad y la medicina, esta técnica ha evolucionado, logrando solucionar la dificultad en la detección de las lesiones enmascaradas por superposición del tejido mamario gracias al desarrollo de técnicas de mamografía 3D (Tomosíntesis), sin embargo por la complejidad de la evaluación del tejido mamario, se requiere de ojos expertos, médicos radiólogos especialistas en radiología de la mama que a través de sus conocimientos, actualizaciones y experiencia puedan brindar una adecuada revisión del estudio de aquella paciente que acude con miedo al cáncer.

Desafortunadamente el cáncer de mama es un enemigo que no discrimina raza, sexo ni situación económica, sin embargo en aquellos países de ingreso mediano o bajo el acceso a estudios de imágenes para la detección temprana y los recursos para el tratamiento oportuno tienen muchas fronteras que atravesar y obstáculos por superar.

La inteligencia artificial representa un elemento novedoso en la detección temprana y oportuna bajo la supervisión de médicos radiólogos que, gracias a las nuevas tecnologías y redes convolucionales, logrea disminuir el error estadístico en el diagnóstico; ciertamente aún hay un largo camino por recorrer para lograr un método perfecto, sin embargo, si hay algo que podemos aseverar, es que cada día estamos más cerca, cada día nuestros pacientes están más cerca, queda de parte de la comunidad científica y de los médicos radiólogos el seguir desarrollando en esa línea de investigación nuevos estudios y aplicarlos para poder así marcar la diferencia; hasta la redacción del presente documento la inteligencia artificial no puede reemplazar a ningún médico radiólogo, sin embargo el médico radiólogo que maneje inteligencia artificial se convertirá en una necesidad en los servicios de imágenes del futuro próximo.

## Referencias

1. Breast Cancer Awareness Month 2021 – IARC [Internet]. [iarc.who.int](https://www.iarc.who.int). 2021 [citado 10 November 2021]. Available from: <https://iarc.who.int/featured-news/breast-cancer-awareness-month-2021/>
2. Freeman K, *et al.* [Internet]. BMJ 2021. Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy; [citado 10 Octubre 2021] <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1872>
3. Sociedad Chilena de Radiología. [Internet] [sochradi.cl](http://sochradi.cl) 2019. Tomosíntesis – Mamografía 3D. Chile [citado 10 Octubre 2021]. <https://www.sochradi.cl/informacion-a-pacientes/imagenes-mamarias/tomosintesis-mamografia-3d/>
4. Gupta S, Chyn PF, Markey MK. Breast cancer CADx based on BI-RADSTM descriptors from two mammographic views. *Medical Physics*. 2006 May 25; 33 (6Part1):1810–7. [citado 10 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.2188080>
5. Ibrahim A, Gamble P, Jaroensri R, Abdelsamea MM, Mermel CH, Chen P-HC, *et al.* Artificial intelligence in digital breast pathology: Techniques and applications. *The Breast*. 2020 Feb;49:267–73. [citado 10 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375550/>
6. Organismo Internacional de Energía Atómica. [Internet]. [rpop.iaea.org](http://rpop.iaea.org) 2015. Mammography Technique. Austria. [citado 10 Octubre 2021]. [https://rpop.iaea.org/RPOP/RPOP/Content-es/InformationFor/HealthProfessionals/1\\_Radiology/Mammography/mammography-technique.htm](https://rpop.iaea.org/RPOP/RPOP/Content-es/InformationFor/HealthProfessionals/1_Radiology/Mammography/mammography-technique.htm)
7. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [paho.org](http://paho.org) 2013. Los servicios de radiología son críticos para cubrir las necesidades en salud pública. [citado 10 Octubre 2021]. [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9141:2013-radiology-services-critical-meeting-public-health-needs&Itemid=1926&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9141:2013-radiology-services-critical-meeting-public-health-needs&Itemid=1926&lang=es)
8. Rodriguez-Ruiz A, Lång K, Gubern-Merida A, Broeders M, Gennaro G, Clauser P, *et al.* Stand-Alone Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection in Mammography: Comparison with 101 Radiologists. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2019 Mar 5 [citado 10 de diciembre 2021]; 111(9):916–22. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/111/9/916/5307077#163408202>
9. Moreno Álvaro, N. S. [Internet]. [bibdigital.epn.edu.ec](http://bibdigital.epn.edu.ec) 2020. Desarrollo de una herramienta para detección de tejido anómalo en mamografías digitales usando redes neuronales convolucionales. 75 hojas. Ecuador: EPN. [citado 10 Octubre 2021]. <https://bibdigital.epn.edu.ec/handle/15000/21285>
10. Febles G. [Internet]. [snuy.org.uy](http://snuy.org.uy). Sociedad de Radiología e Imagenología de Uruguay 2018 Inteligencia artificial

- en Imagenología. Revisión de conceptos, aplicaciones y consecuencias. [citado 10 Octubre 2021] <http://sriuy.org.uy/ojs/index.php/Rdi/article/download/53/70?inline=1>
11. Robertson S, Azizpour H, Smith K, Hartman J. Digital image analysis in breast pathology—from image processing techniques to artificial intelligence. *Translational Research*. 2018 Apr; 194:19–35. [citado 10 diciembre 2021] disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1931524417302955>
  12. Richard B. *et al.* [Internet]. *American Journal of Roentgenology* 2018. Concurrent Computer-Aided Detection Improves Reading Time of Digital Breast Tomosynthesis and Maintains Interpretation Performance in a Multireader Multicase Study [citado 10 Octubre 2021] <https://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/AJR.17.18185>
  13. Gore JC. Artificial intelligence in medical imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. 2019 May 20. [citado 10 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0730725X19307556?via%3Dihub>
  14. Mathews B *et al.* [Internet]. *radiologic.theclinics.com* 2021 Applications of Artificial Intelligence in Breast Imaging [citado 10 Octubre 2021] [https://www.radiologic.theclinics.com/article/S0033-8389\(20\)30114-7/fulltext](https://www.radiologic.theclinics.com/article/S0033-8389(20)30114-7/fulltext)
  15. Manisha B. [Internet]. *rsna.org*. 2018. Detecting Breast Cancers with Mammography: Will AI Succeed Where Traditional CAD Failed? [citado 10 Octubre 2021] <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.20181824042018>
  16. Morra, L *et al.* [Internet]. *rsna.org Radiology* 2015 Breast Cancer: Computer-aided Detection with Digital Breast Tomosynthesis [citado 10 Octubre 2021] <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2015141959>
  17. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, *et al.* Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *New England Journal of Medicine*. 2005 Oct 27; 353(17):1773–83. [citado 10 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa052911>
  18. Vijay R, Levin D, Parker L, Cavanaugh B, Frangos A, Sunshine J. How Widely Is Computer-Aided Detection Used in Screening and Diagnostic Mammography? *JACR* [Internet]. 2010 [citado 10 diciembre 2021]; 7(10):802–805. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1546144010002735>
  19. Keen JD, Keen JM, Keen JE. Utilization of Computer-Aided Detection for Digital Screening Mammography in the United States, 2008 to 2016. *Journal of the American College of Radiology*. 2018 Jan; 15(1):44–8. [citado 10 de diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1546144017310888>
  20. Gao Y, *et al.* [Internet]. *AJR Am J Roentgenol*. 2019. New Frontiers: An Update on Computer-Aided Diagnosis for Breast Imaging in the Age of Artificial Intelligence [citado 10 Octubre 2021] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6927034/>

## Directrices para autores/as

La Revista Científica CMDLT publica artículos de las siguientes modalidades:

- Editorial
- Artículos Originales de Investigación (estudios cualitativos y cuantitativos, estudios observacionales, estudios de casos y controles, estudios de cohorte, ensayos clínicos)
- Revisiones Sistemáticas y Metanálisis
- Revisiones Narrativas
- Reporte de Casos
- Resúmenes de Eventos Científicos

En el proceso de arbitraje se considerarán exclusivamente artículos originales que no hayan sido previamente publicados y que no estén siendo considerados en otras revistas.

El proceso de revisión es doble ciego, garantizando que la identidad de los revisores y los autores permanezcan protegidas durante todo el proceso de revisión.

La decisión de aceptación para publicación es de responsabilidad de los editores y basada en las recomendaciones de los revisores.

Los trabajos originales y toda la documentación relacionada deben ser cargados exclusivamente en forma digital a través de la plataforma de la revista, siguiendo detalladamente los pasos indicados en la plataforma.

Los autores deben cumplir con los criterios de autoría establecidos en las Recomendaciones para la realización, información, edición, y publicación de trabajos académicos en las revistas médicas elaboradas por el Comité Internacional de Directores de Revistas Biomédicas (ICMJE) (<http://www.icmje.org/recommendations/translations/spanish2016.pdf>) guardando los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

Es imprescindible que los autores describan en la sección de Material y Métodos la aprobación por los Comités de Ética en investigación y cuenten con el Consentimiento Informado en los casos que corresponda.

### Proceso de Arbitraje

Los artículos a ser sometidos a revisión deben ser cargados en la plataforma en la sección de autores, siguiendo las instrucciones y completando detalladamente cada paso.

El autor correspondiente es responsable de cargar toda la información y los archivos asociados de forma correcta.

La primera fase corresponde a la evaluación por parte de los editores para determinar el cumplimiento de las normas editoriales, políticas de publicación y objetivos de la revista. La carga incompleta de los datos del artículo por parte de los autores, así como las fallas en las citaciones y referencias bibliográficas, serán motivo de rechazo inmediato del manuscrito. Si el manuscrito cumple los requisitos pasará a proceso de arbitraje y revisión por pares.

Cada artículo será evaluado al menos por dos revisores.

Los árbitros podrán recomendar que el artículo sea calificado de la siguiente manera:

- Aceptado
- Publicado con modificaciones menores
- Publicado con modificaciones mayores
- Rechazado

El Editor comunicará la decisión a los autores, según las recomendaciones recibidas de los revisores.

El autor correspondiente es responsable de enviar el manuscrito con las adecuaciones y modificaciones sugeridas que lleven a la posible aceptación, con un lapso máximo de 6 meses.

Una vez aceptado el artículo, los derechos corresponderán a la revista Científica CMDLT. Las opiniones y conceptos emitidos son de responsabilidad de los autores, no reflejando necesariamente la opinión del Cuerpo Editorial y de los Editores.

## Presentación del Manuscrito

Todos los elementos que integran el artículo deberán ser cargados por los autores en la sección correspondiente, siguiendo las instrucciones según el tipo de artículo. <https://docs.pkp.sfu.ca/learning-ojs/es/authoring>.

- Título del trabajo: debe constar de un máximo 15 palabras, evitando el uso de siglas. Debe limitar el uso de letras mayúsculas a la primera letra de aquellas palabras que correspondan por ser nombres propios.
- Resumen: debe constar de un máximo 250 palabras, cumpliendo con las secciones correspondientes según el tipo de trabajo en Español e Inglés. Debe incluir: iobjetivos, material y métodos, resultados (o presentación de caso) y conclusiones.
- Palabras clave: Cada artículo deberá presentar un mínimo de 3 y un máximo de 5 palabras clave en español e inglés. Para ello se verificarán en los Descriptores em Ciências da Saúde– BIREME (DeCS) <http://decs2020.bvsalud.org> y términos Medical Subject Headings (MeSH) para inglés <https://meshb.nlm.nih.gov/search>. Puede verificar las palabras clave del resumen en <https://decsfinder.bvsalud.org/>
- Datos de los autores: Nombres, Apellidos, Correo electrónico, País, ORCID y Afiliación. Dirección completa (incluyendo número telefónico) del autor principal. Los autores deben cumplir con los criterios de autoría establecidos en las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Biomédicas (ICMJE).
- Cuerpo del artículo: El cuerpo del artículo debe incluir el texto principal y todas las secciones según el tipo de trabajo presentado. Debe incluir un solo documento en formato Word (docx). Incluir cada figura y tabla con sus respectivas leyendas, enumeradas secuencialmente según su orden de aparición.
  - Introducción
  - Materiales y Métodos (Para Casos clínicos: Presentación de Caso)
  - Resultados (Para Casos clínicos: Evolución de caso)
  - Discusión
  - Conclusiones
- Abreviaturas y símbolos: Todas las abreviaciones deben tener su descripción por extenso entre paréntesis la primera vez en que son mencionadas. No deben ser utilizadas en el título, resumen o conclusiones.
- Agradecimientos: Emplearlos cuando considerado necesario y en relación las personas o instituciones.
- Conflictos de Intereses y Financiación: Describe los apoyos y fuentes de financiación de la revisión sistemática. Se explicará y declarará si existen conflictos de interés en la realización del estudio.
- Tablas: Las tablas deberán ser cargadas en un archivo único, numeradas consecutivamente en números arábigos según su aparición, aparecer en páginas separadas y presentar una leyenda en la parte superior.
- Figuras: Cada imagen, fotografía o figura debe ser cargada de forma individual en archivo JPG o TIF con resolución mínima de 300 DPI. Se identificará cada archivo con el número de Figura que corresponde.
- Referencias Bibliográficas: Se seguirá la normativa de Vancouver (Requisitos Uniformes ICMJE [nml.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://nml.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Las referencias deben ser enumeradas según el orden de aparición en el texto. Se recomienda no exceder 30 referencias.

