



Acta Científica Estudiantil

SOCIEDAD CIENTIFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA DE LA UCV



Centro de Convenciones.
Cartagena de Indias, Colombia.
Sede del XIII Congreso Científico Internacional de la
Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina (XIII CCI FELSOCEM)
Cartagena 1998.

—
Acta Científica Estudiantil 2006 Abr-Jun; 4(2):48-104.



Acta Científica Estudiantil

Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV

Junta Directiva de SOCIEM-UCV 2004-2005

Univ. **Liliana Rada** (EMJMV)
Presidente
Univ. **Lisette Cortes** (EMJMV)
Vicepresidente
Univ. **Vanessa Daza** (EMJMV)
Secretaria General
Univ. **Irene Camacho** (EMJMV)
Tesorero
Univ. **Victary Pérez** (EMJMV)
Secretaria de Publicaciones
Univ. **América Álvarez** (EMJMV)
Secretaria de Relaciones Internacionales
Univ. **Soleddy López** (EMJMV)
Secretario de Educación Médica
Univ. **Jesús Muñoz** (EMJVM)
Secretaria de Atención Integral en Salud
Univ. **Juan Carlos Frías** (EMJMV)
Secretario de Ética y Metodología Científica
Univ. **Patricia De Marco** (EMJMV)
Comisión Especial de Membresías
Univ. **Yulahima Martínez** (EMJMV)
Editor en Jefe de Acta Científica Estudiantil
Univ. **Nour Daoud** (EMLR)
Representante de la Escuela Razetti
Univ. **Catalina Vásquez** (EMJMV)
Representante de la Escuela Vargas

Miembros de SOCIEM-UCV en Cargos Internacionales 2005-2006

Dr. **Alfonso J. Rodríguez Morales**
Comité Consultivo Revista CIMEL-FELSOCEM
Gestión 2002-2006
Dra. **Rosa A. Barbella Aponte**
Miembro del Consejo de Asesores de FELSOCEM
Gestión 2003-2006
Dr. **Joel Arocnowicz**
Miembro del Consejo de Asesores de FELSOCEM
Gestión 2003-2006
Univ. **Vanessa Daza** (EMJMV)
Vicepresidente de FELSOCEM 2005-2006
Univ. **Liliana Rada** (EMJMV)
Vicepresidente del Comité de Ética y Sanciones
de FELSOCEM 2005-2006
Univ. **Irene Camacho** (EMJMV)
Consejero Internacional de la Zona "C" 2005-2006
Univ. **Soleddy López** (EMJMV)
Director del CP-Educación Médica 2005-2006
**Consejo de Asesores de SOCIEM-UCV
2005-2006**
Dra. **Rosa A. Barbella Aponte**
(Coordinadora)
Dr. **Alfonso J. Rodríguez Morales**
Dr. **Joel Arocnowicz**
Dr. **Mónica Reyes**

<http://www.sociemucv.org.ve/>

Comité Editorial Acta Científica Estudiantil 2005-2006

Univ. **Yulahima Martínez**
Editor en Jefe
Editores Asociados:
Univ. **Liliana Rada**
Univ. **Victary Pérez**
Asistentes Editoriales:
Univ. **Jesús Oropeza**
Univ. **Elizabeth Rubio**
Univ. **Victor Espinoza**
Univ. **Carlos Arciniégas**
Web Master
Dr. **Alfonso J. Rodríguez M.**
Editor Asesor
Miembro del Consejo de Asesores de
SOCIEM-UCV
Dra. **Rosa A. Barbella**
Editor Asesor
Coordinadora del Consejo de Asesores de
SOCIEM-UCV
Dr. **Joel Arocnowicz**
Editor Asesor
Miembro del Consejo de Asesores de
SOCIEM-UCV

Ⓟ

Acta Científica Estudiantil es una revista científica, órgano científico oficial de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (SOCIEM-UCV).

Se recibirán manuscritos para revisión (proceso de arbitraje por expertos) de acuerdo a las Normas de Vancouver (instrucciones a los Autores).

Los manuscritos deben ser enviados al Editor en Jefe a su dirección de correo electrónico:

actacientificaestudiantil@yahoo.es

Ⓟ

Acta Científica Estudiantil
Volumen 4 Número 2
Abril – Junio 2006
Páginas 48-104



Contenido

| | |
|---|----|
| Editorial | 51 |
| TRABAJO DE INVESTIGACION – ORIGINAL ARTICLE | |
| Conocimiento de la Población Rural sobre Medidas de Prevención de la Fiebre Hemorrágica Argentina <i>Drs. Myriam Bustamante, Silvio Allocco, Luis Maman, Santiago Roco, Oscar Alfredo Atienza</i> | 52 |
| REPORTE DE CASO – CASE REPORT | |
| Hernia Diafragmática Izquierda Post-Traumática. A Propósito de un Caso Clínico <i>Drs. José Bousquet, Pablo Herde, Juan E. Marcano, Ronald Rodríguez</i> | 60 |
| ARTICULO DE REVISION – REVIEW ARTICLE | |
| Fármacos no-estimulantes para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad en Niños <i>Drs. Joaquín A. Peña, Cecilia Montiel-Nava, Juan D. Velásquez</i> | 65 |
| ARTICULO DE REVISION – REVIEW ARTICLE | |
| Rodent Reservoirs of Zoonotic Viral Hemorrhagic Fevers in Venezuela <i>Drs. Jair A. Vargas, Sonia M. Dickson, Pedro M. Rifakis, Franco Meo, Nacary Gonçalves, Enrique Cardoso, Frank Hernández, Carmen Alurralde, Alfonso J. Rodríguez-Morales, Carlos Franco-Paredes</i> | 80 |
| ARTICULO DE REVISION – REVIEW ARTICLE | |
| Angiogénesis en Cáncer Cervical: Expresión del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (EVGF), Metabolismo Oxidativo e Infiltración Leucocitaria <i>Lic. Yenddy Carrero, Dr. Freddy Alaña, MSc. Diana Callejas, MSc. Raimy Mindiola</i> | 88 |



EDITORIAL

El mundo en el cual vivimos está evolucionando constantemente en muchos aspectos, particularmente en la llamada globalización. Eso hace tener presente que enfermedades infecciosas que están presentes en un lugar del planeta puedan llegar a cualquier otra parte en cuestión de tan solo horas. Muchos patógenos pueden viajar en reservorios animales o en un ser humano enfermo o que actúe como portador de la enfermedad. Esto es particularmente cierto en las enfermedades virales. Una gran cantidad de enfermedades emergentes son producidas por virus.

En este número de *Acta Científica Estudiantil* hay varios artículos relacionados con este tema de forma diferente. Las Fiebres Hemorrágicas Virales se encuentran en el grupo de enfermedades emergentes que están causando verdaderos problemas en salud pública y deben por ende ser cada vez más conocidas y estudiadas. Otra pandemia, la del cáncer de cuello uterino, también vinculada a un virus, es abordada desde un punto de vista básico en una revisión presentada en este número de nuestra revista.

Acta Científica Estudiantil agradece el apoyo constante tanto de sus lectores como sobretodo de aquellos que contribuyen a mantener al día la revista con su apoyo y sus contribuciones intelectuales, las cuales esperamos sigan *in crescendo* día a día.

El Comité Editorial.

TRABAJO DE INVESTIGACION – ORIGINAL ARTICLE

**Conocimiento de la Población Rural sobre Medidas de
Prevención de la Fiebre Hemorrágica Argentina**

*Drs: Myriam Bustamante, Silvio Allocco, Luis Maman,
Santiago Roco, Oscar Alfredo Atienza.*

*Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.*

Acta Científica Estudiantil 2006; 4(2):52-59.

Email: oscaratienza@hotmail.com

Resumen

La Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) o Mal de los rastrojos, es una enfermedad endemo-epidémica de una vasta región de la Argentina y cuya etiología es el virus Junin. El mismo fue aislado en 1958, pertenece a la familia Arenavirus, incluido en el grupo Tacaribe. Su importancia actual radica en la incidencia regional y nacional y en la necesidad de un diagnóstico precoz para lograr una evolución favorable. Objetivo: Determinar el nivel de conocimiento sobre las medidas de prevención en el habitante de zonas endémicas del Virus Junin. Hipótesis: No existe suficiente información y medidas de prevención en la población de las zonas endémicas para la F.H.A. Se realizaron encuestas con preguntas estructuradas de tipo cerradas a una población rural de 82 personas (n=82) sin relación entre sí, pertenecientes a distintos campos y estancias, en las zonas Sur de la Provincia de Córdoba y Región Sanitaria III de la Provincia de Buenos Aires. El cuestionario se orientó a obtener la información que poseían y medidas de prevención para evitar contraer la F.H.A*. Incluidos en esta muestra se consideran personas que padecieron la enfermedad. Se comprobó nuestra Hipótesis. Un 62% no posee información, un 47% no toma medidas de prevención, Un 58% teme contagiarse. Valorando los posibles riesgos de un recrudecimiento de la epidemia por F.H.A*, los entes sanitarios y gubernamentales deberían emplear los medios necesarios a los fines de implementar campañas de prevención e información sobre esta enfermedad endémica.

Palabras Clave: Fiebre Hemorrágica Argentina, Virus de Junin.
(fuente: DeCS Bireme)

Introducción

El Virus Junín pertenece a la familia de los arenavirus, es una zoonosis vinculada con el reservorio de los roedores (especies: *Mus musculus*, *Hesperomys laucha* y *Akodon arenicola*). Se transmite a través de la saliva, de la orina o de eyecciones del roedor, también se han comentado casos en donde el contagio se produjo de persona a persona por vía oral. La enfermedad se produce, primordialmente, en personas que viven o trabajan en zonas rurales. En la mayoría de los casos (80% aproximadamente) afecta a varones de entre los 15 y 60 años de edad, quienes por razones laborales poseen un mayor riesgo de exposición. La falta de atención de los casos provoca alrededor de un 30% de mortalidad [1-5].

La zona endémica abarca a las provincias de Bs. As., Córdoba, Santa Fe y La Pampa.

El brote epidémico grave ocurrió en el área de O'Higgins en 1958. Lo que permitió realizar el estudio clínico, evolutivo y de laboratorio donde se encontraron un tipo de células, que luego se llamarían Células Redondas de Milani.

En ese entonces moría el 25 % de los enfermos de Fiebre Hemorrágica. En 1974 se introduce por primera vez en medicina un tratamiento para la forma nerviosa de la F.H.A. Dicho tratamiento, que conceptúa a la forma nerviosa de esta enfermedad como un fenómeno de hipersensibilidad, consiste en la administración de drogas inmunosupresoras, con la cual se ha conseguido un drástico descenso de la mortalidad [1-5].

Composición química: El ARN constitutivo del Virus Junín presenta similitudes en tamaño (64 nm) y proporción al de otros Arenavirus. Métodos de digestión con ARNasa demostraron que el ácido nucleico consistía en un ARN de cadena simple, el que analizado electroforéticamente en gel de poliacrilamida, consta de 7 fracciones: 4 mayores (grandes) de 33, 28,25y 18 S, y 3 menores de 4, 5,5.5 S [1-5].

Descripción clínica: Existen distintos estadios de la enfermedad:

1-Periodo de incubación: Transcurre en formas silenciosas y asintomáticas. Desde el momento de la infección hasta la aparición de los primeros síntomas pasan de 10 a 12 días. En la piel de los pacientes no se observan picaduras de insectos ni lesiones que revistan caracteres individualizables como posible puerta de entrada del virus.

2-Periodo de invasión: la enfermedad generalmente comienza con malestares generales imprecisos, desgano, fatiga, inapetencia, a veces insomnio. El cuadro se agudiza con fiebre moderada, escalofríos, cefaleas, dolor retroocular, mialgias, artralgias, intranquilidad, insomnio o somnolencia, en raras ocasiones delirios, mareos, inseguridad en la marcha, que lo obligan al paciente a guardar reposo. La iniciación de la enfermedad se hace en forma lenta y progresiva, y la intensidad sintomática no guarda relación con la ulterior secuencia clínica. La duración de este periodo es de 3 a 4 días. 3) Periodos de estado: La enfermedad en esta etapa evolutiva ha llegado a su máximo desarrollo y no ofrece dificultades para su diagnóstico. Este periodo tiene duración de 4 a 5 días. Las facies en esta etapa es más típica, el eritema solar, la inyección conjuntival y el edema subpalpebral alcanzan su plenitud (facies tíficas, facies abotagada, facies matinal de ebrio, facies de perro de presa). La lengua es seca, cubierta por su saburra pardo sanguinolenta, con frecuencia puede tomar el aspecto de lengua asada o de loro. Este período es caracterizado por el predominio de los síntomas y signos de los aparatos cardiovascular, renal y del sistema nervioso [1-5].

Objetivos

- Búsqueda de datos sobre el control y sus consecuencias de la F.H.A.
- El conocimiento y desinformación de la población sobre la F.H.A.

Hipótesis

No existe suficiente información ni medidas de prevención en la población de las zonas endémicas para la F.H.A.

Materiales y Métodos

Este trabajo se realizó a través de encuestas de tipo cerrada a 82 personas en 60 campos aproximadamente de zonas endémicas de la enfermedad, con el objetivo de saber si la comunidad conoce medidas de prevención, factores de riesgo, formas de transmisión, etc.

Resultados

Los resultados obtenidos de las encuestas fueron los siguientes: Las personas que conocen la enfermedad son el 90%, los que conocieron casos de enfermedad el 71%, un 41% tiene antecedentes familiares de enfermedad, el 76% sabe que la transmite. Un 58% teme contagiarse. (ver tabla I).

Discusión

Entre las personas entrevistadas, surgió una nueva hipótesis sobre el origen de la F.H.A., ya que algunos de los encuestados plantearon que en 1958 durante la presidencia de Rojas - Aramburu se trajeron al país desechos químicos (vulgarmente llamado "Polvo naranja") de la segunda guerra mundial, que fueron utilizados para realizar herbicidas y productos agroquímicos, despertando el brote de dicha época. Al mismo tiempo se dieron brotes en otros países ligados a la guerra entre los cuales estaban la Unión Soviética y Japón [5-9].

El trabajo de investigación permitió verificar y corroborar los objetivos e hipótesis planteados.

Las encuestas demostraron que las personas de mayor edad poseen más información acerca de la F.H.A. pero en su mayoría no toma medidas de prevención por falta de un plan integral de salud que los proteja [5-9].

Otro punto planteado es la falta de subsidio por parte del Estado en la elaboración de la vacuna Candid I, lo cual impide realizar campañas de vacunación adecuadas para el total de la población de riesgo.

Se propone que los estudiantes y graduados relacionados con la salud trabajen en equipos en las zonas endémicas brindando información y apoyo a los centros de salud de las diferentes regiones.

Por último se sugiere que se integre en los programas educativos asignaturas relacionadas con la prevención de enfermedades [5-9].

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecen el aporte bibliográfico brindado por el Dr. Milani Hector y Dr. Milani Carlos; Dr. Atienza Oscar por el apoyo, dirección y corrección de nuestra investigación; al Diario La Capital de Rosario por el aporte de información brindado; a las personas entrevistadas que gentilmente nos brindaron su testimonio; a nuestros familiares y amigos que nos ayudaron a llevar adelante nuestro proyecto.

Tabla I

| Respuestas | Nº Personas | Porcentaje |
|--|-------------|------------|
| Personas que conocen la enfermedad | | |
| NO | 8 | 10% |
| SI | 74 | 90% |
| Personas que conocen casos de la enfermedad | | |
| NO | 24 | 29% |
| SI | 58 | 71% |
| Tiene antecedentes familiares de F.H.A. | | |
| NO | 48 | 59% |
| SI | 34 | 41% |
| Conocimiento sobre el vector que trasmite la F.H.A. | | |
| Personas que NO saben que la trasmite | 18 | 22% |
| Personas que SI saben que la trasmite | 62 | 76% |
| Otras Respuestas | 2 | 2% |
| Contagio | | |
| Personas que temen contagiarse | 47 | 58% |
| Personas que NO temen contagiarse | 33 | 40% |
| NS/NC | 2 | 2% |
| Personas que trabajan en zonas de riesgo | | |
| SI | 44 | 54% |
| NO | 36 | 44% |
| NS/NC | 2 | 2% |
| Integrantes de la Familia que trabajan en el campo | | |
| Todos | 13 | 16% |
| Algunos | 45 | 55% |
| Ninguno | 24 | 29% |
| Recibe información de su empleador | | |
| SI | 19 | 23% |
| NO | 51 | 62% |
| NS/NC | 12 | 15% |
| Le proporcionan elementos adecuados para trabajar | | |
| SI | 32 | 39% |
| NO | 35 | 43% |
| NS/NC | 15 | 18% |
| Se toman medidas para evitar el contagio | | |
| SI | 29 | 35% |
| NO | 38 | 47% |
| NS/NC | 15 | 18% |
| Elementos que utiliza para cuidarse | | |
| Todos | 11 | 13% |
| Algunos | 42 | 52% |
| Ninguno | 14 | 17% |
| NS/NC | 15 | 18% |
| Medidas de prevención futuras | | |
| Conoce | 39 | 48% |
| Desconoce | 41 | 50% |
| NS/NC | 2 | 2% |

Gráfico I

Personas que conocen la enfermedad

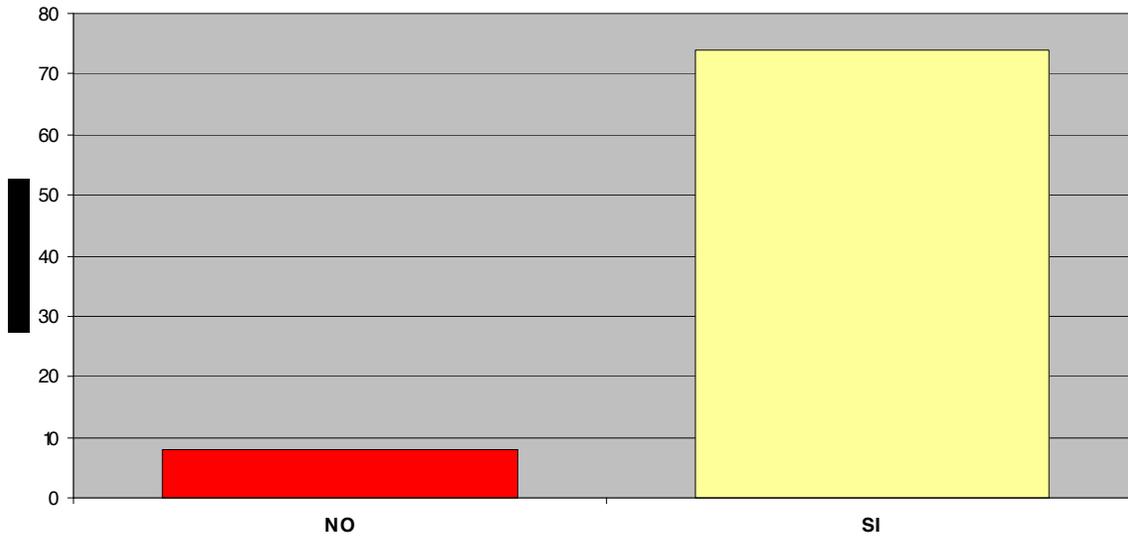


Gráfico II

Conocimiento de casos de F.H.A.

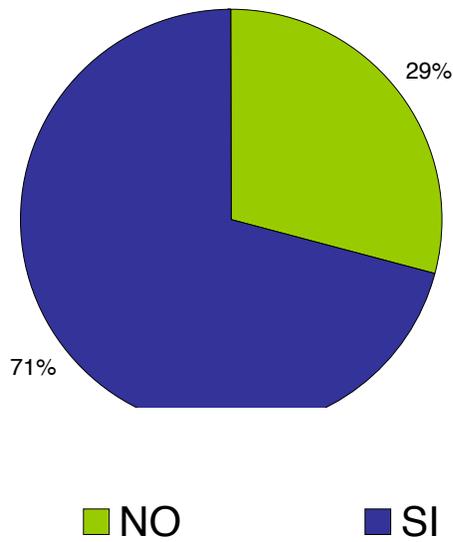


Gráfico III

Conocimiento sobre el vector que trasmite la F.H.A.

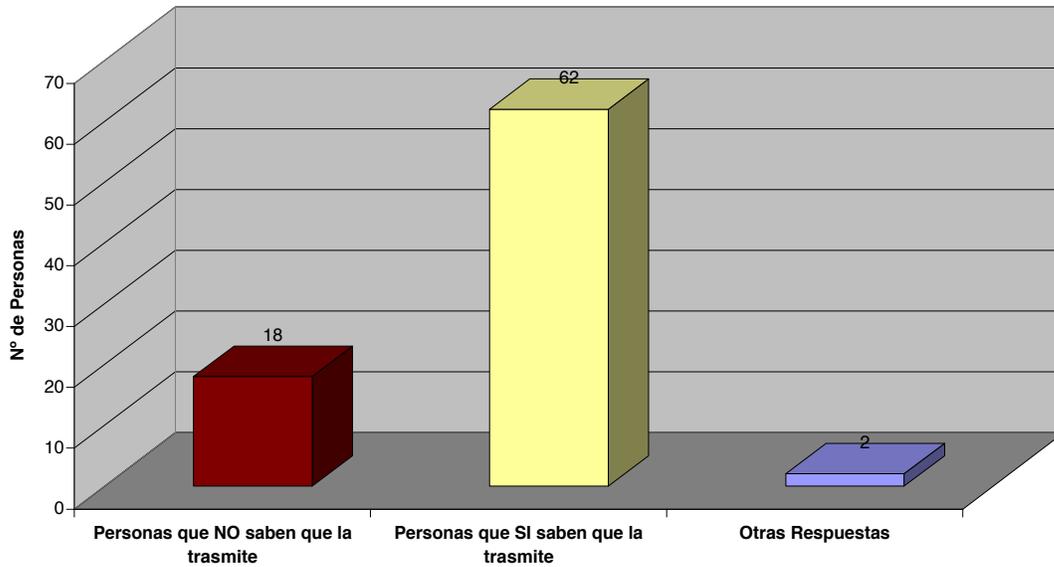


Gráfico IV

Personas que trabajan en Zonas de Riesgo

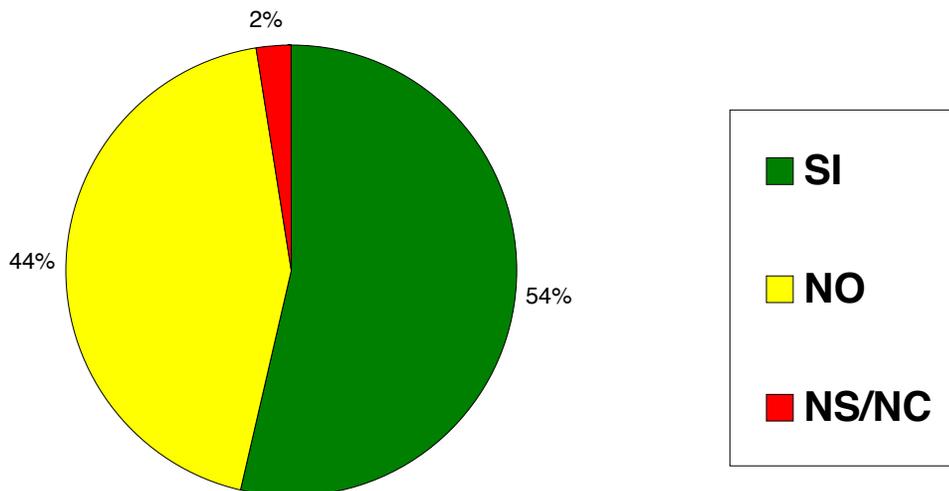


Gráfico VI

Cree Ud. Que se toman medidas para evitar el contagio

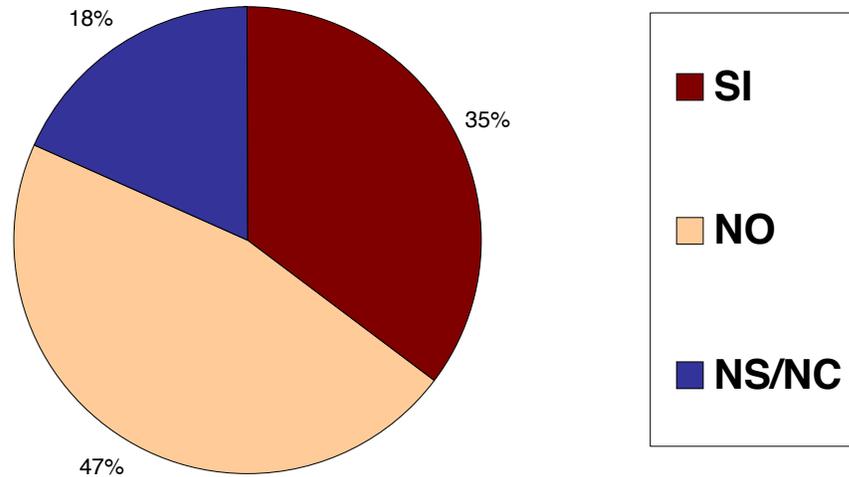
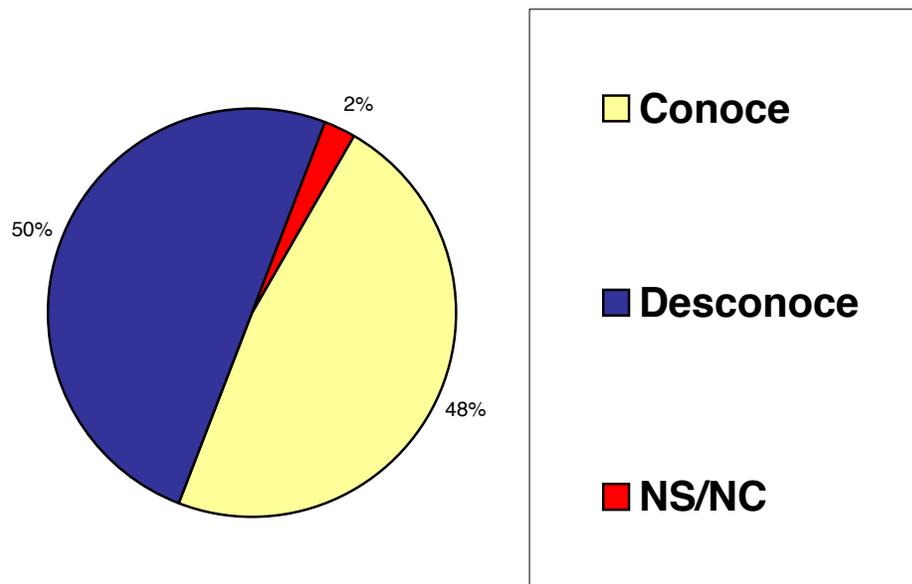


Gráfico VII

Tiene conocimiento sobre medidas de prevención





Referencias

1. Ruggiero H.R.; Parodi A.S.; Ruggiero H.A.; Boxaca M; Guerrero A.L.; Cintora A.S.; Magnoni C.; Milani H.; Maglio F.; González Cambaceres C.; Astarloa L.; Squasi G.; Fernández D. y Giacosa A. - Fiebre Hemorrágica Argentina: a) Período de Incubación e Invasión. Rev. A. M. Arg. 78:221. 1964.
2. Ludin H. IV Congreso Internacional de Hematología. Mar del Plata, 1952.
3. X Congreso Internacional de Química Clínica. México. 1978.
4. Frattini J. F-F.H.A. Investigaciones del Medio Interno. El día del médico. 31:242. 1959
5. Milani H.L., Milani H.A.; Ruggiero H.A.; Magnoni C.; Pérez Izquierdo F. Inmunofluorescencia Directa para el diagnóstico de la Fiebre Hemorrágica Argentina, Ciencia e Investigación. 33:325. 1977.
6. Kravets F. O. Ecología y control de reservorios. Ciencia e Investigación. 33:235. 1977.
7. Veronesi R. Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. El Ateneo. Buenos Aires. 1971
8. Seminario Internacional de Fiebre Hemorrágicas producidas por Arenavirus. Medicina (Buenos Aires). 37: supl. 3, 1977.
9. Ruggiero H.A.; Guerrero L.B; Milani H.A.; Milani H; Pérez Izquierdo F. Evolución alejada de vacunados contra la F.H.A con la cepa atenuada XJ Clon 3. Estudio Clínico, humoral e inmunológico 7 a 9 años después de su inoculación. 45 Triduo Bioquímico Científico Anual. Buenos Aires. 1980

REPORTE DE CASO – CASE REPORT

Hernia Diafragmática Izquierda Post-Traumática. A Propósito de un Caso Clínico

*Drs: José Bousquet, Pablo Herde, Juan E. Marcano,
Ronald Rodríguez.*

*Hospital Dr. Domingo Guzmán Lander. IVSS. Barcelona-
Estado Anzoátegui, Venezuela.*

Acta Científica Estudiantil 2006; 4(2):60-64.

Resumen

Objetivo: Presentar el caso clínico de una hernia diafragmática izquierda post-traumática. Método: Revisión sistemática de la historia clínica, estudios diagnósticos y material visual quirúrgico. Se efectúa revisión bibliográfica de la entidad clínica. Ambiente: Servicio de Cirugía. Hospital Dr. Domingo Guzmán Lander. IVSS. Barcelona – Estado Anzoátegui. Resultados: Se presenta el caso de una paciente femenina de 50 años de edad, con antecedentes de trauma toracoabdominal del lado izquierdo al caer sobre el borde de una bañera hace doce años, que ameritó cirugía de emergencia con nefrectomía izquierda, esplenectomía y colostomía temporal, desde entonces sufre de trastornos digestivos de dispepsia, llenura postprandial y epigastralgia, hasta cierto grado de dificultad respiratoria, incrementándose progresivamente su intensidad. Posteriormente presento trastornos clínicos de distensión abdominal, vómitos de contenido digestivo, luego intestinal, deshidratación, oliguria y dificultad respiratoria progresiva, cianosis y signos de shock hipovolémico y cardiogénico. Al observarse los estudios radiológicos de Rx. de Tórax PA y Lateral Izquierda, TC de Tórax y por las condiciones de la paciente, se decide su hospitalización, estabilización de su cuadro clínico hipovolémico, descompresión gástrica e intestinal y realizar la intervención de toracotomía de urgencia. Conclusión: El diagnóstico precoz de hernia diafragmática postraumática, requiere de un alto nivel de sospecha y una evaluación clínica e imagenológica adecuada, para prevenir las complicaciones a largo plazo. La hernia diafragmática es una emergencia, una vez diagnosticada se debe establecer su solución quirúrgica de inmediato en las mejores condiciones posibles.

Palabras Clave: Hernia diafragmática, traumatismos torácicos, toracotomía.
(fuente: DeCS Bireme)

Introducción

Las hernias diafragmáticas traumáticas pueden producirse por un traumatismo toracoabdominal brusco o por heridas penetrantes del diafragma.

Los accidentes automovilísticos tienden a causar hernias diafragmáticas por traumatismo brusco al producir un incremento repentino en el gradiente de presión pleuroperitoneal. Se produce como resultado una fuerza explosiva que, generalmente (90%), rompe el hemidiafragma izquierdo, ya que el derecho está protegido por el efecto amortiguador del hígado. Otros factores tales como la contracción muscular o las adherencias pueden ser también la causa.

Es frecuente la presencia de lesiones asociadas con fracturas, laceraciones de hígado y bazo, y lesiones cefálicas que son las más comunes.

Los síntomas de rotura diafragmática aguda suelen consistir en sufrimiento respiratorio, con disnea, cianosis e hipotensión como manifestaciones más corrientes.

Descripción del Caso

Paciente femenina de 50 años de edad, procedente de la localidad, con antecedentes de trauma toracoabdominal del lado izquierdo al caer de sus pies sobre el borde de una bañera, hace doce años que ameritó cirugía de emergencia con nefrectomía izquierda, esplenectomía y colostomía temporal, desde entonces sufre de trastornos digestivos de dispepsia, llenura postprandial y dolor en el epigastrio, hasta cierto grado de dificultad respiratoria, incrementándose progresivamente su intensidad. Posteriormente presentó trastornos clínicos de distensión abdominal, vómitos de contenido digestivo, luego intestinal, deshidratación, oliguria y dificultad respiratoria progresiva, cianosis y signos de shock hipovolémico y cardiogénico. Al observarse los estudios radiológicos de Rx. de Tórax PA y Lateral Izquierda, TC de Tórax y por las condiciones del paciente se decide su hospitalización, estabilización de su cuadro clínico hipovolémico, descompresión gástrica e intestinal y realizar la intervención de toracotomía de urgencia por el diagnóstico de Hernia Diafragmática Izquierda Post-traumática.

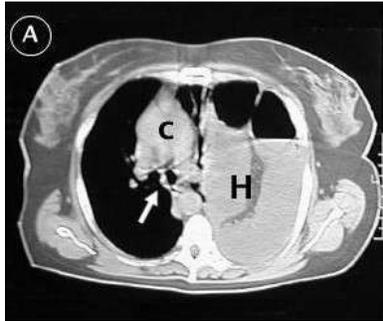
Rx. Tórax al momento de su Ingreso

Radiopacidad difusa del hemitórax izquierdo conteniendo asas delgadas dilatadas con edema de la pared intestinal, desviación mediastínica contralateral, disminuyendo por compresión del volumen torácico derecho, en la Rx lateral imágenes de niveles hidroaéreos múltiples, con discontinuidad diafragmática izquierda.



TC de Tórax

Se observa el desplazamiento del corazón y mediastino hacia la derecha y el hemitórax izquierdo ocupado por las asas intestinales, ausencia de parénquima pulmonar.

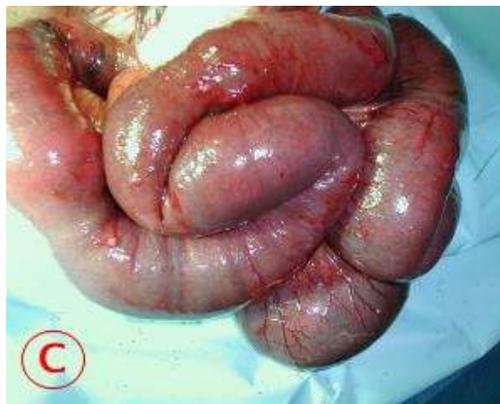


Intervención Quirúrgica

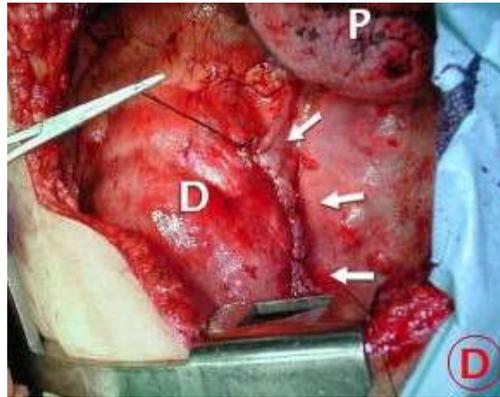
Se realiza Toracotomía Posterolateral Izquierda a nivel del 5to espacio intercostal izquierdo.



Se evidencia el contenido Herniado Intratorácico.



El contenido herniado liberado de las adherencias pulmonares y pleurales.
Observe el aspecto de la pared de las asas intestinales.



El anillo herniario o agujero diafragmático suturado, una vez incorporado al abdomen el contenido herniado y liberado de sus adherencias.

Rx. Tórax PA Postoperatorio Inmediato

El Pulmón Izquierdo esta expandido, aireado. Dos tubos torácicos a sello de agua fueron utilizados para expansión pulmonar y drenaje de la cavidad pleural.



Discusión

La hernia diafragmática es una emergencia, una vez diagnosticada se debe establecer su solución quirúrgica de inmediato en las mejores condiciones posibles.

El riesgo de atascamiento, vólvulo o torsión del contenido es elevado, con el consecuente íleo, distensión abdominal y el compromiso respiratorio por el grado de volumen de las asas distendidas dentro de la cavidad pleural.

Si no hay una herniación inmediata de las vísceras hacia el tórax izquierdo y no existen otras lesiones importantes, el diagnóstico puede pasarse por alto inicialmente. El paciente entra en una “fase de intervalo” durante la cual puede permanecer completamente asintomático. Sin embargo, una tercera fase de obstrucción intestinal y estrangulación se establece posteriormente, en general (85%) antes de 3 años, pero a veces mucho más tarde.

Los síntomas de la rotura del lado derecho suelen ser menos graves y más vagos, y se confirma el diagnóstico por fluoroscopia, neumoperitoneo y estudios de contraste a fin de diferenciar esta entidad de la eventración.

Las lesiones penetrantes en el diafragma generalmente no producen síntomas precoces, a menos que el orificio causado sea lo suficientemente amplio para permitir la herniación inmediata de las vísceras abdominales.

La colocación de una sonda nasogástrica descompresiva, la restitución hidroelectrolítica, y el mejoramiento de sus condiciones de hipoxemia e insuficiencia respiratoria solo se logran, con la restitución de su contenido a la cavidad abdominal mediante una toracotomía.

La larga data de evolución de esta hernia desarrollo adherencias intensas del contenido a las estructuras pulmonares y hacia el diafragma, y la complejidad de las adherencias en el anillo herniado y de las bridas adherenciales intraabdominales, requirió de una Laparotomía simultánea para garantizar la correcta liberación de las adherencias intraabdominales y la restitución del tránsito intestinal.

La enterostomía y descompresión de las asas dilatadas comprometidas, las resecciones intestinales y anastomosis terminales cuando exista estrangulamiento del contenido, las ostomías y omentectomías y el drenaje cuando exista perforación, son recursos quirúrgicos adicionales que están planteados en las hernias diafragmáticas atascadas.

El Cirujano de Emergencia, debe tener amplio conocimiento y dominio de las Técnicas Quirúrgicas de Toracotomía y Laparotomía y aplicarlas con juicio crítico, para lograr resolver los casos complejos toracoabdominales.

Referencias

1. Arrendrup HC, Jensen BS. Traumatic ruptura of the diafragma. Surg Gynecol Obstet 1982;154 (4):526-30.
2. Bourdeaud'hui X, Roques N, Laborde D. Hernie diaphragmatique intrapéricardique. Revue de la littérature. A propos d'un cas. Ann Chir Torca Cardio Casc 1988;42(2):118-20.
3. Cazaban LA. Hernia diafragmática estrangulada. Bol Soc Cire Uruguay (1961;32 4-6):465-99.
4. Ganzel BL, Gray LA. Diafragmatic injuries. Intern Trens Gen Torca Surg 1990; 7:312-6.
5. Hood RM. Traumatic diafragmatic hernia. Ann Torca Surg 1971;12(3):311-24.
6. Patel Jean. Tratado de Técnica Quirúrgica. Tomo III Aparato Respiratorio, Mediastino y Pared Torácica. Editorial Toray – Masson.1975.
7. Pradera R. Rotura diafragmática por contusión abdominal. Hernia gástrica irreductible. Operación de urgencia. Bol Soc Cir Uruguay 1958;29 (1):86-96.
8. Sabiston David C. Cirugía Torácica GIBBON. Tomo I. Capitulo 26. Salvat Editores. 1980.
9. Walker EW. Diafragmatic hernia with report of case. Intern J Surg 1900;23:257-60.

ARTICULO DE REVISION – REVIEW ARTICLE

Fármacos no-estimulantes para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad en Niños

Drs: Joaquín A. Peña^{1,2}, Cecilia Montiel-Nava^{1,2,3}, Juan D. Velásquez⁴.

¹Postgrado de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario de Maracaibo. Facultad de Medicina- La Universidad del Zulia; ²Unidad de Investigación del Trastorno por Déficit de Atención-Hiperactividad; ³Departamento de Psicología.

Escuela de Educación. Facultad de Humanidades y Educación.

La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela; ⁴Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

Acta Científica Estudiantil 2006; 4(2):65-79.

Email: juaco949@hotmail.com, ceciliamontiel@cantv.net

Resumen

Existe una gran cantidad de estudios que ofrecen soporte a la utilización de medicación no-estimulante para el tratamiento de los síntomas del TDAH. A pesar de las diferencias entre los compuestos empleados en esta entidad clínica, todos comparten una actividad noradrenérgica y dopaminérgica común. En aquellos pacientes que no toleran o presentan una respuesta limitada a los psicoestimulantes, o en las familias que prefieren otras alternativas terapéuticas; se han realizado ensayos clínicos con medicación no-estimulante. En este trabajo se revisa la literatura acerca del tratamiento no-estimulante para el manejo de los síntomas de falta de atención, hiperactividad e impulsividad propios del TDAH. Se discute el uso de fármacos tales como la atomoxetina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina, alfa-agonistas, y antipsicóticos atípicos, entre otros.

Palabras Clave: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, Drogas No Estimulantes del Sistema Nervioso Central.

(fuente: DeCS Bireme)

Abstract

There is a great number of studies that offer support for the use of non-stimulant medication for the treatment of the ADHD symptoms. In spite of the differences among the substances used for this clinical entity, all of them share noradrenergic and dopaminergic activity. Clinical trials with non-stimulant medication that acts on noradrenergic and /or dopaminergic pathways, have been conducted on those patients who cannot tolerate or show a limited response to stimulant medication, or for those families who would rather have a therapeutic alternative. In this paper we review the literature regarding the non-stimulant therapeutic options for the treatment of the attention, hyperactivity and impulsivity symptoms related to ADHD. We discussed the us of drugs such as atomoxetine, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, alpha-agonists and atypical antipsychotic medication.

Key Words: Attention Deficit Disorder with Hyperactivity, Non-Central Nervous System Stimulants Drugs.

(source: DeCS Bireme)

Introducción

El Trastorno por Déficit de Atención- Hiperactividad (TDAH) se define como un trastorno en el desarrollo del autocontrol, caracterizado clínicamente por dificultades en la esfera de la atención, exceso de actividad motora y deficiencias en el control de los impulsos (1). La Asociación Americana de Psiquiatría (APA) establece que la prevalencia estimada es de 3 a 5 % de los niños (2); siendo reportadas prevalencias de hasta el 20 %, diferencias explicables por los diversos criterios diagnósticos y métodos de evaluación empleados, con una relación varón: niña de aproximadamente 4:1 (3-4). El TDAH representa un problema de salud pública y por ende necesita un tratamiento adecuado a fin de prevenir el compromiso académico, la disfunción social, y la autoestima baja. En el contexto terapéutico, el abordaje del TDAH integra un proceso multimodal que asocia elementos psicoeducativos del niño y sus padres, la reeducación de los problemas del aprendizaje, la identificación y tratamiento de otras condiciones comórbidas con el empleo de un tratamiento farmacológico.

Los estimulantes son un tratamiento seguro y efectivo en el manejo del TDAH, existiendo una respuesta favorable de aproximadamente un 70-90% de los pacientes que lo reciben (5) . No obstante, un grupo de pacientes con TDAH no obtienen respuesta con los estimulantes, o los efectos adversos impiden su uso (pérdida del apetito, insomnio, molestias estomacales). Para esos pacientes existen otras estrategias terapéuticas que incluyen la medicación no-estimulante.

Este artículo tiene como propósito ofrecer una revisión acerca de las alternativas no-estimulantes como opción terapéutica para el TDAH.

Blancos de Acción Potenciales de la Medicación para el TDAH

El TDAH es un problema fundamentalmente químico, pues obedece a una disfunción de las catecolaminas, en particular de los sistemas neuronales de la dopamina (DA) (6-7) y noradrenalina (NA) (7-9). Por ello, el tratamiento más efectivo es el que modifica la neuroquímica con el empleo de la medicación. A no ser que las dificultades químicas sean cambiadas, es muy poco probable que las otras intervenciones sean efectivas. La razón de este planteamiento se relaciona con el papel de la DA y NA en la conducta atencional, psicomotora, premio y reforzamiento, las cuales suelen estar deficientes en el TDAH y pueden ser modificadas con fármacos que bloquean los transportadores de DA y NA. Se trata de un mecanismo complejo que evidencia una disminución de la disponibilidad de los neurotransmisores en regiones clave y que puede ser debida a una falta de precursores, alteración en la producción de neurotransmisores o aumento de su recaptura.

En el momento actual, el manejo terapéutico del TDAH se dirige a dos principales blancos de acción: a) moduladores de la dopamina y b) moduladores de la noradrenalina. Las catecolaminas están implicadas en la atención, autorregulación y el control ejecutivo. Basado en la investigación animal, y los modelos neuroanatómicos sobre la atención, se ha comprobado que los estímulos externos activan los sistemas central y periférico de la noradrenalina. La distribución cerebral de los sistemas de atención consiste en un sistema posterior, mediado por la noradrenalina, que permite la desactivación de un estímulo para orientar la

atención a uno nuevo, y un sistema anterior ejecutivo, mediado por dopamina y noradrenalina, encargado de analizar la información, preparar las respuestas y mantener activadas ("on line"), las funciones del lóbulo frontal.

Tanto la investigación neuropsicológica y de neuroimagen, como los modelos animales han sugerido la existencia de una disfunción del lóbulo frontal en el TDAH con interacción de los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos. Así, la disfunción neurológica y los elementos comórbidos del TDAH pueden relacionarse muy bien con esta hipótesis catecolaminérgica. Es bien conocido, que los niveles óptimos de NA priman el sistema atencional posterior permitiendo un cambio apropiado entre el estímulo saliente y el nuevo; el sistema atencional anterior es entonces reclutado dependiendo de la actividad noradrenérgica y dopaminérgica, para analizar los datos antes de seleccionar e iniciar una respuesta apropiada.

Las anfetaminas y el metilfenidato bloquean los transportadores de DA y NA y de ese modo aumentan la neurotransmisión de las catecolaminas (10-11). La importancia de la noradrenalina en la fisiopatología del TDAH ha sido señalada por muchos autores. En su mayoría, los no estimulantes actúan sobre la noradrenalina, si bien tienen un efecto directo o indirecto sobre la dopamina. Debido a que en la corteza prefrontal existe una menor densidad de transportadores de dopamina (TD) comparado con los de noradrenalina (TN), la dopamina es directamente recaptada por los TN (12-13), permitiendo, de esta manera que cualquier medicamento que tenga influencia sobre los TN aumente consecuentemente las concentraciones tanto de NA como de DA; aunado al hecho de que la NA es un potente agonista de los receptores D4.

El aumento de la actividad basal del locus coeruleus, conformado primariamente por neuronas noradrenérgicas, puede disminuir la respuesta de la corteza frontal. Así, diversos tipos de tratamiento reducen la actividad del locus coeruleus con el propósito de mejorar los procesos de la atención, y cognitivos (8).

Farmacos No Estimulantes Empleados en el TDAH

En aquellos pacientes que no toleran o presentan una respuesta limitada a los estimulantes, o en las familias que prefieren terapia no-estimulante; se han realizado ensayos clínicos con medicación no-estimulante que actúan en las vías noradrenérgicas y/o dopaminérgicas, para estudiar su efectividad en el manejo terapéutico del TDAH. A continuación se presentan las opciones terapéuticas no-estimulantes que mayor eficacia han mostrado en el manejo de los síntomas del TDAH (Tabla 1).

ATOMOXETINA

Atomoxetina afecta de manera directa las concentraciones de NA y DA inhibiendo de manera potente y altamente selectiva el transportador presináptico de NA con mínima afinidad por otros transportadores y receptores (14). Atomoxetina fue aprobado por la FDA para el tratamiento del TDAH en niños, adolescentes y adultos en Noviembre de 2002.

Tabla 1: Opciones terapéuticas no estimulantes para el TDAH

| CATEGORIA | NOMBRE GENERICO | MECANISMO DE ACCION | DO SIS DIARIA USUAL (MG/KG) |
|--------------------------------------|--|---|-----------------------------|
| NORADRENERGICOS | ATOMOXETINA | INHIBICION SELECTIVA DEL TRANSPORTADOR PRESINAPTICO DE LA NORADRENALINA | 1.2mg/kg/día |
| ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS | IMIPRAMINA AMITRIPTILINA CLOMIPRAMINA DESIPRAMINA | BLOQUEO DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA Y NORADRENALINA | 2,5-5 mg/kg/día |
| ANTIDEPRESIVOS NO TRICICLICOS | BUPROPION | AGONISTA DOPAMINERGICO Y NORADRENERGICO | 3-6mg/kg/día |
| | VENLAFAXINA | INHIBICION SELECTIVA DE RECAPTACION DE LA SEROTONINA Y NORADRENALINA | 1-3mg/kg/día |
| | FLUOXETINA | INHIBICION SELECTIVA DE LA RECAPTACION DE LA SEROTONINA | 1-3mg/kg/día |
| ALFA-AGONISTA | CLONIDINA GUANFACINA | AGONISTA α_2 -NORADRENERGICO | 0,2 mg/kg |
| ANTIPSICOTICOS | RISPERIDONA | ANTAGONISTA MONOAMINERGICO SELECTIVO | 0,5-1,5 mg/día |
| | BUSPIRONA | AGONISTA DE LOS RECEPTORES SEROTONINERGICOS | 0,5 mg/kg/día |

La terapia con atomoxetina se inicia con una dosis de 0.5 mg/kg/día, administrada como una dosis única por la mañana. Después de 7 días, la dosis se incrementa aproximadamente 1.2 mg/kg/día, administrada como una dosis única. Posteriormente puede aumentarse la dosis hasta 1.4 mg/kg/día, o hasta una dosis máxima de 100mg/día. Posterior al ajuste de la dosis al peso corporal, los parámetros farmacocinéticos son similares en todos los grupos de edad y género (15). Alcanza su concentración plasmática máxima después de 1 a 2 horas posterior a su administración oral (16). Tiene una vida media plasmática de aproximadamente 5.2 horas en metabolizadores rápidos (17). Su farmacodinamia, sin embargo, no es consistente con la vida media. El beneficio farmacológico en los síntomas del TDAH tiene una mayor duración en el tiempo (24 horas) de lo que se predeciría con base en el perfil farmacocinético.

Los efectos secundarios más frecuentes son vómitos (el cual disminuye o desaparece cuando se administra concomitantemente con la comida con mayor contenido graso del día, helados, mantequilla de maní) y somnolencia la cual mejora al administrar el medicamento por las noches. Por su efecto noradrenérgico puede observarse un ligero aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea, que carecen de significación clínica (18). Recientemente han aparecido reportes que asocian la atomoxetina con la presencia de ideas suicidas.

Existe evidencia que ofrece soporte a la utilidad potencial de atomoxetina en el manejo de pacientes con TDAH y trastornos comórbidos, tales como tics, ansiedad, depresión y trastorno oposicionista desafiante (19-21).

Kratchovill y col. (22) realizaron un estudio abierto, aleatorizado en el que comparaban la eficacia de atomoxetina con metilfenidato en 288 niños y adolescentes con TDAH por 10 semanas. Ambos medicamentos se asociaron a una marcada mejoría en los dominios sintomáticos de falta de atención e

hiperactividad / impulsividad. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de tratamiento. La tolerabilidad y seguridad fueron similares para ambos medicamentos.

Allen y col. (19) estudiaron un grupo de 148 pacientes entre los 7 y 17 años con diagnóstico de TDAH y trastorno por tics o síndrome de Tourette según criterios del DSM-IV, para evaluar la hipótesis que el tratamiento con atomoxetina no empeoraría los tics ya existentes. Los pacientes fueron asignados a 17 semanas de tratamiento con atomoxetina (n=76) o placebo (n=72). Este reporte describió atomoxetina como bien tolerada y eficaz en el tratamiento de los síntomas del TDAH con trastornos por tics asociados y que la severidad de los tics no parecía empeorar y en algunos pacientes podía incluso disminuir.

ANTIDEPRESIVOS

Antidepresivos Tricíclicos

La desipramina, imipramina y nortriptilina emergen como terapia alternativa para el TDAH (20-21). Hasta hace poco, los antidepresivos tricíclicos fueron la medicación más utilizada en el tratamiento del TDAH. Los antidepresivos tricíclicos (ADT) se deben emplear luego de haber probado con los estimulantes y atomoxetina, y tras considerar los beneficios y riesgos de utilizar este tipo de medicación (25).

Se cree que los antidepresivos funcionan bien en niños con TDAH porque potencian las sinapsis adrenérgicas, bloquean la reabsorción de dopamina y norepinefrina en las terminaciones nerviosas y aumentan los niveles de dopamina. La experiencia clínica sugiere que estos fármacos tienen efectos menores en la concentración y funcionamiento ejecutivo que los estimulantes, pero efectos similares en la conducta impulsiva y cambios de humor (26). Su empleo en TDAH proviene de su reconocida acción en la recaptación de NA y DA, con las ventajas de una vida media larga y su efecto favorable en el tratamiento del TDAH comórbido. Las dosis empleadas oscilan entre 2.5 y 5 mg/kg/día. Su eficacia es superior al placebo, pero considerablemente menor que la de los psicoestimulantes. Se han reportado excelentes resultados en el tratamiento del TDAH asociado con depresión, ansiedad y tics. En pacientes con TDAH y tics, se encontró que la desipramina fue superior a la clonidina para el control de los síntomas. Su efecto adverso en la esfera cardiovascular, en particular la muerte súbita, limita su empleo en niños puberales.

Antidepresivos no tricíclicos

BUPROPION

El bupropion es un antidepresivo que posee un efecto indirecto agonista dopaminérgico y noradrenérgico. Ha demostrado eficacia en el TDAH (27-28), y se considera de segunda línea para adolescentes y adultos con TDAH, especialmente en los pacientes con depresión comórbida, tabaquismo y/o abuso de sustancias (29). Se emplea en una dosis inicial de 3 mg/kg/día la cual puede incrementarse a una dosis máxima de 6 mg/kg/día (o 400mg/día). Sus efectos colaterales incluyen irritabilidad, insomnio o somnolencia, cefalea, náuseas, constipación. Puede exacerbar los tics y aparentemente exhibe un mayor riesgo



de inducir convulsiones, particularmente relacionado con dosis elevadas, o en pacientes con historia previa de convulsiones. A pesar de resultados positivos en estudios realizados en niños y adultos, su eficacia es inferior a la evidenciada con los estimulantes (30).

VENLAFAXINA

Es un antidepresivo con propiedades serotoninérgicas y noradrenérgicas, empleado primariamente para el tratamiento de la depresión y ansiedad. La mayoría de los estudios con venlafaxina, se ha realizado en adultos; sus resultados son controvertidos y no pueden generalizarse a la población pediátrica (31). Cuatro estudios abiertos en adultos (n=61) demuestran tasas de respuesta del 77% pero con cifras de abandono del 21% debido a efectos adversos (32-35). Adicionalmente, un estudio abierto con 16 niños con TDAH reportó una tasa de respuesta del 50% con una tasa de abandono por efectos adversos del 25%, el más prominente de ellos fue la reagudización de la hiperactividad (36).

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA.

A pesar de que un pequeño estudio abierto (37) sugirió que la fluoxetina podía ser benéfica en el tratamiento del TDAH en niños, su utilidad en los síntomas principales del trastorno no ha tenido un gran soporte en la experiencia clínica (37). No obstante, dada la frecuente asociación del TDAH con otros trastornos comórbidos, puede considerarse su combinación con los psicoestimulantes en esta situación particular (33,37).

AGONISTAS ALFA -2.NORADRENÉRGICOS

La clonidina y guanfacina han sido empleados en el tratamiento de los síntomas del TDAH. Estos fármacos modulan la respuesta del locus coeruleus a las señales sensoriales y actúan estimulando directamente los receptores alfa₂ postsinápticos en el córtex parietal posterior y/o el prefrontal. Algunos estudios (38-40) han reportado los efectos positivos de la clonidina en el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes empleado en una dosis diaria de 4 a 5 mg/kg (promedio 0,2 mg/kg). Estudios más recientes han señalado que el tratamiento combinado de metilfenidato y clonidina es superior al uso aislado de cualquiera de ellos en el TDAH comórbido (41).

Se han planteado dudas sobre la seguridad de esta combinación farmacológica, debido a los casos reportados de muerte súbita y sus efectos cardiovasculares adversos. Antes de iniciar su tratamiento es recomendable practicar una evaluación cardiovascular. Su mayor efecto colateral es la sedación. La guanfacina está siendo empleada como una nueva alternativa por su menor efecto sedante y un mejor efecto sobre la atención, sobre la base, entre otras características, de su mayor especificidad por los receptores alfa_{2a}, que se sitúan preferentemente en el córtex frontal y tienen papel importante en las funciones cognitivas. Su dosis diaria oscila entre 1.5 y 3 mg/día. En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado, la guanfacina mejoró los síntomas en 34 pacientes con TDAH y tics, pero el tamaño del efecto fue considerablemente menor que el de los psicoestimulantes (41).

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Los fármacos antipsicóticos son agentes terapéuticos efectivos para una gama amplia de trastornos infantiles. El desarrollo de agentes antipsicóticos atípicos como la risperidona, la cual exhibe una incidencia reducida de efectos adversos, condujo a la posibilidad de contar con estos fármacos más seguros y mejor tolerados por la población pediátrica. Un estudio reciente (42), encontró que los pacientes tratados con risperidona exhibieron mejoría clínica importante de un amplio rango de trastornos y síntomas, especialmente la conducta agresiva. La risperidona es un fármaco antagonista monoaminérgico selectivo, con efectos limitados sobre el TDAH, pero que ha mostrado considerable eficacia cuando existe comorbilidad con el trastorno de conducta oposicional desafiante (43). También se emplea para el tratamiento de los tics y el TDAH asociado con el síndrome de Tourette. Hay evidencia clínica que dosis bajas (0.5 a 1.5 mg/día) pueden controlar la conducta agresiva y disruptiva en niños con TDAH (44-45).

Entre los efectos adversos se incluyen, aumento de peso, sedación, síntomas extrapiramidales, incontinencia urinaria y ginecomastia.

BUSPIRONA

La buspirona es un fármaco ansiolítico con un perfil farmacológico distinto al de las benzodiazepinas, que posee una alta afinidad con los receptores 5HT 1-A pre y postsinápticos, así como un efecto moderado dopaminérgico y alfaadrenérgico. Se ha estudiado su eficacia en el TDAH con una respuesta inicial positiva en la hiperactividad, impulsividad y oposicionalidad en un pequeño estudio abierto con 16 niños con TDAH. Sin embargo, un reciente estudio multicéntrico controlado, con una muestra significativa no demostró una eficacia estadísticamente significativa cuando se comparó con placebo (41).

ANTIEPILÉPTICOS

Por mucho tiempo se ha señalado un efecto favorable de los anticonvulsivantes en el TDAH, si bien su utilización es empírica y sin elementos seguros sobre su mecanismo de acción. Fármacos como el valproato y la carbamacepina se han empleado en niños con TDAH principalmente cuando éste se asocia con crisis convulsivas. En muchos casos su empleo es contraproducente por el empeoramiento de los síntomas en vez de mejorarlos. A la carbamacepina, un anticonvulsivante y estabilizador del estado del ánimo, se le atribuye un efecto beneficioso en los pacientes con TDAH por su acción eutimizante; sin embargo, no hay evidencias suficientes para suponer que es más efectivo que otros fármacos. Tampoco hay elementos que soporten la práctica difundida de administrar anticonvulsivos cuando el TDAH se acompaña de un EEG anormal. Con este fin también se ha usado la carbamacepina por su efecto estabilizador de la actividad paroxística que puede asociarse en algunos casos. Conviene señalar nuevamente, que algunos pacientes con TDAH sin antecedentes de convulsiones previas ni evidencia clínica de crisis convulsivas exhiben alteraciones electroencefalográficas. También se ha señalado que, entre 1,1 y 8,7 % de la población normal puede exhibir anomalías epileptiformes en el EEG (46) Algunos autores han planteado un papel fisiopatológico de las descargas paroxísticas sobre las alteraciones conductuales y sugieren cambiar el enfoque actual tanto diagnóstico como terapéutico. Por esta razón, se ha considerado la realización de estudios polisomnográficos nocturnos en algunos pacientes con TDAH, ya que existe evidencia clínica que apunta hacia la utilidad del tratamiento anticonvulsivo en pacientes con TDAH y EEG anormal. También es importante mencionar que la presencia de anomalías electroencefalográficas en niños con TDAH se ha relacionado con el pronóstico, con una mejor respuesta a los psicoestimulantes y con mejor desempeño en las pruebas de actuación cognitiva (47-48). La utilidad clínica del estudio Electroencefalográfico en niños con TDAH de rutina puede ser limitado, ya que una escasa proporción de estos pacientes exhiben crisis convulsivas. Por otra parte, se sabe que las alteraciones electroencefalográficas pueden desaparecer con la edad. Se hacen necesarios estudios de seguimiento para aclarar este asunto.

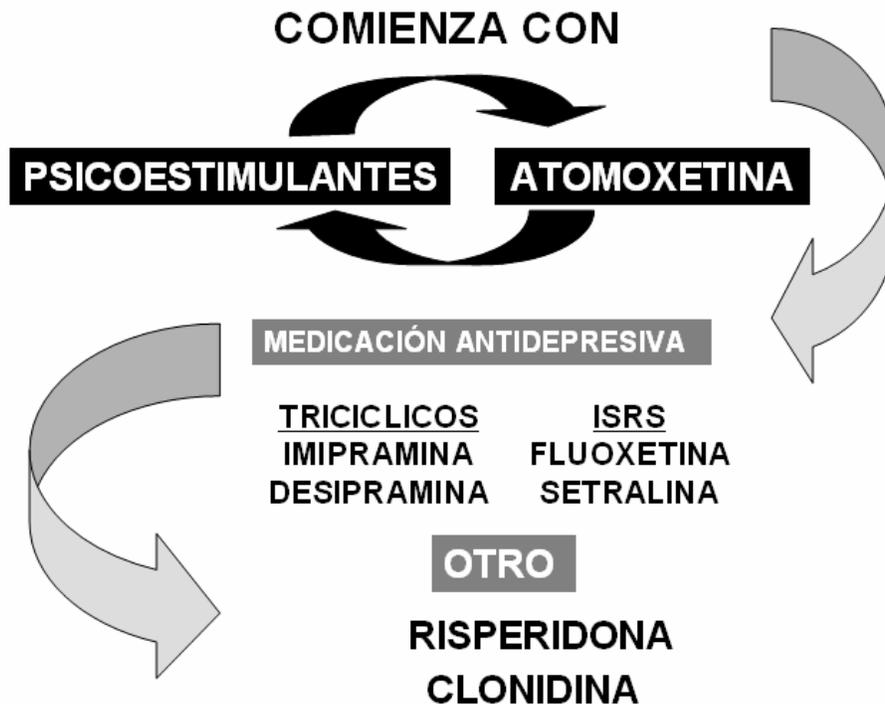
¿Cuándo Utilizar los No-Estimulantes?

El tratamiento farmacológico con psicoestimulantes ha sido la opción terapéutica mayormente empleada, con alta efectividad probada en más de 150 estudios controlados y con efectos positivos a largo plazo (49). En torno a un 70 % de los niños tratados con psicoestimulantes responden positivamente; el resto habitualmente no responde o exhibe efectos secundarios severos (1, 50). En efecto, no todos los pacientes con TDAH se benefician con los estimulantes, pudiendo estos no ser una alternativa válida. Es igualmente posible que requieran terapia coadyuvante, especialmente en aquellos con cuadros comórbidos.

Las reacciones adversas asociadas con los psicoestimulantes incluyen, insomnio, tics, anorexia, ansiedad, depresión (51-52). Algunos de ellos exhiben una vida media corta que obliga al empleo de dosis diarias múltiples con el riesgo agregado de producir insomnio. Además, muchos pacientes y sus familiares rehúsan este tipo de fármacos que por otra parte son sustancias controladas con potencial de abuso y diversión.

Los clínicos que trabajan con TDAH deben estar preparados para individualizar las intervenciones terapéuticas. La medicación estimulante es la mejor opción de inicio, pero su posible limitación de empleo en los casos de tolerabilidad escasa, pobre respuesta o comorbilidad, permite considerar otras opciones. Afortunadamente se dispone hoy día de una gama de psicofármacos que facilitan el manejo de este tipo de pacientes. Con la ayuda de un algoritmo se puede elaborar la estrategia de tratamiento en una forma racional (Ver Figura 1).

Figura 1: Algoritmo farmacológico para el tratamiento del TDAH



Sobre la base de la evidencia clínica, en un paciente con diagnóstico de TDAH se debe comenzar ya sea con uno de los psicoestimulantes o con atomoxetina. Si no hay respuesta con uno de estos, se debe considerar la otra opción, es decir, si se inició el tratamiento con un estimulante y no hay respuesta considerar las otras opciones de psicoestimulantes. Si no hay respuesta iniciar con atomoxetina. Si ninguno de estos dos grupos funciona, se pasa a los medicamentos de segunda intención, que en este caso serían los antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos deben ser empleados solo luego de haber considerado cuidadosamente los riesgos/beneficios de tratar o no tratar el niño; debido al riesgo de arritmias cardíacas, y sobredosis accidentales o intencionales. Sin embargo, los tricíclicos podrían aún tener utilidad en subgrupos de pacientes con TDAH, particularmente en aquellos con tics.

La última línea de medicamentos que incluyen los alfa agonistas y los antipsicóticos atípicos; poseen evidencia terapéutica basada en pequeños ensayos clínicos; y no se recomiendan como agentes de primera línea o intención. Sin embargo, este algoritmo no es una guía rígida. La decisión del clínico al evaluar el caso debe prevalecer. Si, por ejemplo, se requiere control de los síntomas a lo largo de todo el día, o no hay necesidad de conseguir una respuesta rápida, o en aquellos adolescentes con riesgo de posible uso inadecuado de fármacos, los pacientes con historia previa de dependencia o abuso, o que presentan tics, ansiedad, o depresión comórbidos, quizás la alternativa válida es la atomoxetina. Por último, debe considerarse la intervención psicosocial que ofrece, además de una herramienta terapéutica, soporte a la familia que cotidianamente padece los efectos de un miembro con TDAH.

Conclusiones

Existe una gran cantidad de estudios que ofrecen soporte a la utilización de medicación no-estimulante para el tratamiento de los síntomas del TDAH. A pesar de las diferencias entre los diversos compuestos empleados en esta entidad clínica, todos comparten una actividad noradrenérgica y dopaminérgica común.

Los psicoestimulantes son considerados como un tratamiento seguro y altamente eficaz en el manejo del TDAH, y han existido en el mercado por más de 60 años. Sin embargo, el tratamiento con atomoxetina y otros medicamentos no-estimulantes deben ser considerado como alternativa en casos donde:

- a.) pobre o falta de respuesta a los estimulantes
- b.) cuando el sujeto o la familia no aceptan el tratamiento con estimulantes
- c.) trastornos comórbidos tales como tics, ansiedad y/o depresión.
- d.) El niño está a riesgo de desarrollar efectos secundarios por el uso de psicoestimulantes.

Aún y cuando existen resultados promisorios del uso de no-estimulantes en el tratamiento del TDAH, se hace necesario estudios comparativos entre los psicoestimulantes y estos agentes; y así poder tener una mejor definición del papel de las medicaciones alternativas en el manejo de los síntomas del TDAH.

Referencias

1. Barkley, R Barkley, R. ADHD and the nature of self-control. New York, NY. The Guilford Press. 1997
2. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition-text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000
3. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Aug;35(8):978-87.
4. Peña, J.A., Montiel-Nava, C., El trastorno por déficit de atención-hiperactividad ¿mito o realidad? *Revista de Neurología*. 2003; 36(2): 173-179.
5. Pliszka SR, Greenhill LL, Crismon ML, Sedillo A, Carlson C, Conners CK, McCracken JT, Swanson JM, Hughes CW, Llana ME, Lopez M, Toprac MG (2000). The Texas Children's Medication Algorithm Project: Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Part II: Tactics. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(7):920-7
6. Brown TE. Atomoxetine and stimulants in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: four case reports. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004 Spring;14(1):129-36.
7. Zametkin AJ, Rapoport JL. neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26:676-86.
8. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Mar;35(3):264-72.
9. Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry*. 1999 Nov 1;46(9):1234-42.
10. Barkley 1977, 20. Barkley RA. A review of stimulant drug research with hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry* 1977; 86: 184-192
11. Gatley SJ, Pan D, Chen R, Chaturvedi G, Ding YS. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci*. 1996;58(12):231-9.
12. Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G. Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem*. 1990 Sep;55(3):1067-70.
13. Yamamoto, 1998), Yamamoto BK, Novotney S Regulation of extracellular dopamine by the norepinephrine transporter. *J Neurochem*. 1998 Jul;71(1):274-80.
14. Taylor E, Schachar R, Thorley G et al. Which boys respond to stimulant medication? A controlled trial of methylphenidate in boys with disruptive behavior. *Psychol Med* 1987; 17:121-143.
15. Velasquez-Tirado JD, Pena JA. Evidencia actual sobre la atomoxetina. Alternativa terapéutica para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol*. 2005 Oct 16-31;41(8):493-500.
16. Farid NA, Berstron RF, Ziege EA, Lemberger L. The effect of food on the relative bioavailability of tomoxetine and intersubject differences in metabolism. *Fed Proc* 1985;44(4):1118.
17. Sauer JM, Ponsler GD, Mattiuz EL, Long AJ, Witcher JW, Thomasson HR, Desante KA. Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2003 Jan;31(1):98-107
18. Wernicke JF, Faries D, Girod D, Brown J, Gao H, Kelsey D, Quintana H, Lipetz R, Michelson D, Heiligenstein J Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf*. 2003;26(10):729-40
19. Allen AJ, McCracken J, Salle F et al. Improvement of ADHD by atomoxetine in children with tic disorder. Scientific proceedings of the Annual Meeting of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Miami, FL, USA . 2003.
20. Michelson D, Kratochvil C, Newcorn J, Gao H. Atomoxetine for comorbid ADHD and affective symptoms. Scientific proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Child and adolescent psychiatry. Miami, FL, USA .2003.
21. Newcorn J, Michelson D, Spencer T, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents ADHD with comorbid ODD (Poster). In 49th ESCAP. Paris. 2003

22. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, Newcorn JH, Casat C, Milton D, Michelson D. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002 Jul;41(7):776-84.
23. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996 Apr;35(4):409-32.
24. Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ, Geller B, Schleifer D, Spencer TJ, Birmaher B, Goldblatt A. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996 Nov;35(11):1491-501
25. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics.* 1999 Aug;104(2):e20.
26. Robin, A. ADHD in Adolescents. Diagnosis and treatment. New York, NY: The Guilford Press. 1998
27. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, Polisner D, Solhkhah R, Comeau S, Monuteaux MC, Parekh A. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry.* 2001 Feb;158(2):282-8
28. Allen AJ, Kuperman S, Arndt SV, Herrmann KJ, Schumacher E. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995 May;34(5):649-57
29. Riggs PD, Leon SL, Mikulich SK, Pottle LC. An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998 Dec;37(12):1271-8
30. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, Weller RA, Khayrallah M, Ascher J. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996 Oct;35(10):1314-21
31. Campbell DK. Update in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Op Ped* 2004; 16(2):217-226.
32. Asdler L, Resnick S, Kunz M, Devinsky O. Open-label Trial of Venlafaxine in Attention Deficit Disorder. Orlando, FL: New Clinical Drug Evaluation Unit Program. 1995
33. Findling R, Schwartz M, Flannery D, Manos M. Venlafaxine in adults with ADHD: an open trial. *Journal of Clinical Psychiatry,* 1996, 57, 184–189.
34. Hornig-Rohan M, Amsterdam J. Venlafaxine vs. Stimulant Therapy in Patients with Dual Diagnoses of ADHD and Depression. Orlando, FL: New Clinical Drug Evaluation Unit Program. 1995
35. Reimherr F, Hedges D, Strong R, Wender P. An Open-label Trial of Venlafaxine in Adult Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Orlando, FL: New Clinical Drug Evaluation Unit Program. 1995
36. Olvera RL, Pliszka SR, Luh J, Tatum R. An open trial of venlafaxine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1996 Winter;6(4):241-50.
37. Gammon GD, Brown TF. Fluoxetine and methylphenidate in combination for treatment of ADHD and comorbid depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol,* 1993, 3:1-10
38. van der Meere J, Gunning B, Stemerink N. The effect of methylphenidate and clonidine on response inhibition and state regulation in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry.* 1999 Feb;40(2):291-8
39. Hunt RD, Minderaa RB, Cohen DJ. Clonidine benefits children with attention deficit disorder and hyperactivity: report of a double-blind placebo-crossover therapeutic trial. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1985 Sep;24(5):617-29.
40. Steingard R, Biederman J, Spencer T, Wilens T, Gonzalez A. Comparison of clonidine response in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with and without comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1993 Mar;32(2):350-3.
41. Pliszka SR. Psychiatric Comorbidities in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, *Pediatr Drugs.* 2003. 5(11):741-50.

42. King B, Zwi K, Longworth J and Dossetor D, Use of risperidone in a paediatric population: An observational study. *J Paediatr Child Health* 2003. 39:523-27.
43. Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A; Risperidone Conduct Study Group. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Sep;41(9):1026-36.
44. Aman MG, Armstrong S, Buican B, Sillick T. Four-year follow-up of children with low intelligence and ADHD: a replication. *Res Dev Disabil*. 2002 Mar-Apr;23(2):119-34.
45. Aman M, Buitelaar J, Smedt GD, Wapenaar R, Binder C. Pharmacotherapy of disruptive behavior and item changes on a standardized rating scale: pooled analysis of risperidone effects in children with subaverage IQ. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005 Apr;15(2):220-32.
46. Matoth I, Taustein I, Kay BS, Shapira YA. Overuse of EEG in the evaluation of common neurologic conditions. *Pediatr Neurol*. 2002 Nov;27(5):378-83.
47. Satterfield JH, Cantwell DP, Satterfield BT. Pathophysiology of the hyperactive child syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1974 Dec;31(6):839-44.
48. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*. 2002 Feb;26(2):125-9.
49. Pelham WE, Gnagy EM, Greiner AR, Hoza B, Hinshaw SP, Swanson JM, Simpson S, Shapiro C, Bukstein O, Baron-Myak C, McBurnett K. Behavioral versus behavioral and pharmacological treatment in ADHD children attending a summer treatment program. *J Abnorm Child Psychol*. 2000 Dec;28(6):507-25.
50. Swanson JM, Lerner M, Williams L. More frequent diagnosis of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 1995 Oct 5;333(14):944
51. Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 May;43(5):559-67
52. Greenhill, L.L. Stimulant medication. NIH Consensus development conference on diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder. November 16-18. Bethesda, MD: National Institutes of Health. 1998
53. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition-text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000
54. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Aug;35(8):978-87.
55. Peña, J.A., Montiel-Nava, C., El trastorno por déficit de atención-hiperactividad ¿mito o realidad? *Revista de Neurología*. 2003; 36(2): 173-179.
56. Brown TE. Atomoxetine and stimulants in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: four case reports. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004 Spring;14(1):129-36.
57. Zametkin AJ, Rapoport JL. neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26:676-86.
58. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Mar;35(3):264-72.
59. Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry*. 1999 Nov 1;46(9):1234-42.
60. Barkley 1977, 20. Barkley RA. A review of stimulant drug research with hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry* 1977; 86: 184-192
61. Gatley SJ, Pan D, Chen R, Chaturvedi G, Ding YS. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci*. 1996;58(12):231-9.
62. Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G. Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem*. 1990 Sep;55(3):1067-70.
63. Yamamoto, 1998), Yamamoto BK, Novotney S Regulation of extracellular dopamine by the norepinephrine transporter. *J Neurochem*. 1998 Jul;71(1):274-80.

64. Taylor E, Schachar R, Thorley G et al. Which boys respond to stimulant medication? A controlled trial of methylphenidate in boys with disruptive behavior. *Psychol Med* 1987; 17:121-143.
65. Farid NA, Berstron RF, Ziege EA, Lemberger L. The effect of food on the relative bioavailability of tomoxetine and intersubject differences in metabolism. *Fed Proc* 1985;44(4):1118.
66. Sauer JM, Ponsler GD, Mattiuz EL, Long AJ, Witcher JW, Thomasson HR, Desante KA. Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2003 Jan;31(1):98-107
67. Wernicke JF, Faries D, Girod D, Brown J, Gao H, Kelsey D, Quintana H, Lipetz R, Michelson D, Heiligenstein J Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf.* 2003;26(10):729-40
68. Allen AJ, McCracken J, Salle F et al. Improvement of ADHD by atomoxetine in children with tic disorder. Scientific proceedings of the Annual Meeting of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Miami, FL, USA . 2003.
69. Michelson D, Kratochvil C, Newcorn J, Gao H. Atomoxetine for comorbid ADHD and affective symptoms. Scientific proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Child and adolescent psychiatry. Miami, FL, USA .2003.
70. Newcorn J, Michelson D, Spencer T, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents ADHD with comorbid ODD (Poster). In 49th ESCAP. Paris. 2003
71. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, Newcorn JH, Casat C, Milton D, Michelson D Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002 Jul;41(7):776-84.
72. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996 Apr;35(4):409-32.
73. Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ, Geller B, Schleifer D, Spencer TJ, Birmaher B, Goldblatt A. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996 Nov;35(11):1491-501
74. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics.* 1999 Aug;104(2):e20..
75. Robin, A. ADHD in Adolescents. Diagnosis and treatment. New York, NY: The Guilford Press. 1998
76. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, Polisner D, Solhkhah R, Comeau S, Monuteaux MC, Parekh A A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry.* 2001 feb;158(2):282-8Barrickman LL, Perry
77. Allen AJ, Kuperman S, Arndt SV, Herrmann KJ, Schumacher E. Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995 May;34(5):649-57
78. Riggs PD, Leon SL, Mikulich SK, Pottle LC. .An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1998 Dec;37(12):1271-8
79. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, Weller RA, Khayrallah M, Ascher J Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996 Oct;35(10):1314-21
80. Campbell DK, Update in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Op Ped* 2004; 16(2):217-226.
81. Asdler L, Resnick S, Kunz M, Devinsky O. Open-label Trial of Venlafaxine in Attention Deficit Disorder. Orlando, FL: New Clinical Drug Evaluation Unit Program. 1995
82. Findling R, Schwartz M, Flannery D, Manos M . Venlafaxine in adults with ADHD: an open trial. *Journal of Clinical Psychiatry,* 1996, 57, 184–189.
83. Hornig-Rohan M, Amsterdam J . Venlafaxine vs. Stimulant Therapy in Patients with Dual Diagnoses of ADHD and Depression. Orlando, FL: New Clinical Drug Evaluation Unit Program. 1995

84. Reimherr F, Hedges D, Strong R, Wender P. An Open trial of Venlafaxine in Adult Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Orlando, FL: New Clinical Drug Evaluation Unit Program. 1995
85. Olivera RL, Pliszka SR, Luh J, Tatum R. An open trial of venlafaxine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1996 Winter;6(4):241-50.
86. Gammon GD, Brown TF. Fluoxetine and methylphenidate in combination for treatment of ADHD and comorbid depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 1993, 3:1-10
87. van der Meere J, Gunning B, Stermerdink N. The effect of methylphenidate and clonidine on response inhibition and state regulation in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999 Feb;40(2):291-8
88. Hunt RD, Minderaa RB, Cohen DJ. Clonidine benefits children with attention deficit disorder and hyperactivity: report of a double-blind placebo-crossover therapeutic trial. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1985 Sep;24(5):617-29.
89. Steingard R, Biederman J, Spencer T, Wilens T, Gonzalez A. Comparison of clonidine response in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with and without comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993 Mar;32(2):350-3.
90. Pliszka SR, Psychiatric Comorbidities in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, *Pediatr Drugs*. 2003. 5(11):741-50.
91. King B, Zwi K, Longworth J and Dossetor D, Use of risperidone in a paediatric population: An observational study. *J Paediatr Child Health* 2003. 39:523-27.
92. Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A; Risperidone Conduct Study Group. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Sep;41(9):1026-36.
93. Aman MG, Armstrong S, Buican B, Sillick T. Four-year follow-up of children with low intelligence and ADHD: a replication. *Res Dev Disabil*. 2002 Mar-Apr;23(2):119-34.
94. Aman M, Buitelaar J, Smedt GD, Wapenaar R, Binder C. Pharmacotherapy of disruptive behavior and item changes on a standardized rating scale: pooled analysis of risperidone effects in children with subaverage IQ. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005 Apr;15(2):220-32.
95. Matoth I, Taustein I, Kay BS, Shapira YA. Overuse of EEG in the evaluation of common neurologic conditions. *Pediatr Neurol*. 2002 Nov;27(5):378-83.
96. Satterfield JH, Cantwell DP, Satterfield BT. Pathophysiology of the hyperactive child syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1974 Dec;31(6):839-44.
97. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*. 2002 Feb;26(2):125-9.
98. Pelham WE, Gnagy EM, Greiner AR, Hoza B, Hinshaw SP, Swanson JM, Simpson S, Shapiro C, Bukstein O, Baron-Myak C, McBurnett K. Behavioral versus behavioral and pharmacological treatment in ADHD children attending a summer treatment program. *J Abnorm Child Psychol*. 2000 Dec;28(6):507-25.
99. Swanson JM, Lerner M, Williams L. More frequent diagnosis of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 1995 Oct 5;333(14):944
100. Barkley, R. ADHD and the nature of self-control. New York, NY. The Guilford Press. 1997
101. Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 May;43(5):559-67
102. Greenhill, L.L. Stimulant medication. NIH Consensus development conference on diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder. November 16-18. Bethesda, MD: National Institutes of Health. 1998

ARTICULO DE REVISION – REVIEW ARTICLE

Rodent Reservoirs of Zoonotic Viral Hemorrhagic Fevers in Venezuela*

*Drs: Jair A. Vargas¹, Sonia M. Dickson^{1,2}, Pedro M. Rifakis^{1,3}, Franco Meo³,
Nacary Gonçalves³, Enrique Cardoso³, Frank Hernández³, Carmen Alurralde³,
Alfonso J. Rodríguez-Morales¹, Carlos Franco-Paredes^{4,5}*

¹Collaborative Group of Clinical Infectious Diseases Research, Caracas; ²Caracas' Clinical Hospital, Caracas; ³Division of Internal Medicine and Epidemiology, Hospital Perez de Leon, Health Direction of Municipio Sucre, Miranda, Caracas, Venezuela; ⁴Emory University, Atlanta, GA, USA; ⁵Hospital Infantil de México, México.

Acta Científica Estudiantil 2006; 4(2):80-87.

Email: ajrodriguezmd@hotmail.com

Resumen

Muchas fiebres hemorrágicas virales (FHV) pertenecientes a diferentes familias taxonómicas, son endémicas en Venezuela. De hecho, muchos agentes asociados a estas FHV han sido inicialmente aislados y descritos en Venezuela. La identificación de reservorios animales de estos virus es compleja, pero involucra en muchas ocasiones roedores. Las especies de roedores más importantes actuando como reservorios de FHV en Venezuela, incluyen *Sigmodon*, *Oecomys*, *Zygodontomys*, *Holochilus*, *Heteromys*, *Rattus*, *Oryzomys*, *Oligoryzomys*, y *Proechimys*. *Sigmodon spp*, los cuales se han definido como posibles reservorios de virus Guanarito, virus Pirital, virus Caño Delgadito, y virus de la Encefalitis Equina Venezuela. En este artículo se revisan estos aspectos.

Palabras Clave: Rodentia, Arenavirus, New World Arenaviruses, Host-Parasite Relations.
(fuente: *DeCS Bireme*)

Abstract

Many viral hemorrhagic fevers (VHF) belonging to different taxonomic families are endemic to Venezuela. Indeed, many agents associated to VHF were initially isolated and described in Venezuela. The identification of animal reservoirs of these viruses is complex but sometimes involves rodents. The most important rodent species acting as reservoirs to VHF in Venezuela include *Sigmodon*, *Oecomys*, *Zygodontomys*, *Holochilus*, *Heteromys*, *Rattus*, *Oryzomys*, *Oligoryzomys*, and *Proechimys*. *Sigmodon spp*, which have been defined as possible reservoirs of Guanarito virus, Pirital viruses, Caño Delgadito virus, and Venezuelan Equine Encephalitis virus. We review these in this article.

Key Words: Roedores, Arenavirus, Arenavirus del Nuevo Mundo, Relaciones Huésped-Parásitos.
(source: *DeCS Bireme*)

*This paper was previously presented in part at the 8th Biennial Conference of the Society for Tropical Veterinary Medicine – “Impact of Emerging Zoonotic Diseases on Animal Health”. Hanoi, Vietnam. June 26 – July 1, 2005. P52.

Introduction

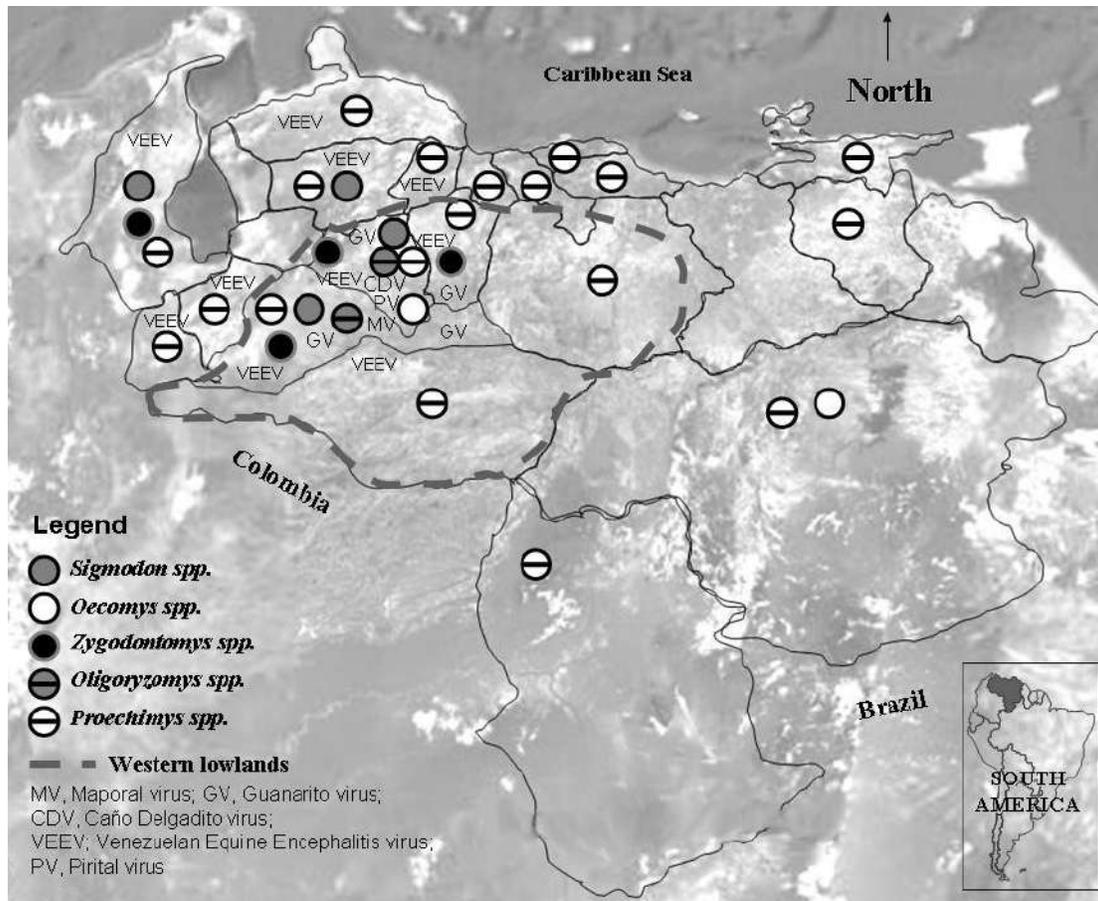
The viral hemorrhagic fevers (VHF) encompass a group of clinical syndromes associated to fever and coagulopathy caused by RNA viruses belonging to one of four taxonomically diverse viral families [1-5]. Furthermore, many of these viral infections may lead to severe systemic manifestations and death [1,4]. These conditions are transmitted to humans via contact with infected animal reservoirs or arthropod vectors. Historically, the identification of animal reservoirs of these viruses is cumbersome since these reservoirs may include a wide variety of animal species. However, defining these reservoirs is considered a crucial step in understanding the epidemiology of these diseases and in establishing control interventions.

Viral hemorrhagic fevers are endemic to many tropical and subtropical areas in the Americas. In fact, hemorrhagic fevers have been pointed out as significant cause of massive population loss in the continent over the centuries [2]. Venezuela is a South American country where many endemic VHF belonging to different virus families have been associated to human disease [3-5]. Indeed, some of the original VHF viruses were initially isolated and described in Venezuela [5-7]. Reservoirs of many of these viruses include a wide range of animal species, including rodents [7-11]. We were therefore interested in identifying and systematically summarizing published data on potential rodent reservoirs of agents of VHF in Venezuela according to some ecological factors in this review article.

Ecology in Rodent Reservoirs Habitats

The rodent biodiversity in Venezuela is really complex [12-16]. There is a wide variety of ecological conditions present in the country and a significant geographical variation of Holdrige life zones that may be conducive for rodents to act as animal reservoirs of VHF [16-20]. Venezuela is situated in the northern area of south America, covering an area of 916,445 sq km, the country is bordered by Colombia to the west, by Guyana to the east, by Brazil to the south and finally by the Caribbean sea to the north and the Atlantic ocean to the northeast. It is possible to divide the country into three geographical regions: the llanos plains (Fig. 1); the Guiana Highlands and the coastal plains and the mountains. The "llanos" plains are situated in central Venezuela and cover about one third of the country. These plains are low-lying grasslands. The Guiana Highlands may be found in the southeast and may constitute 40% of mainland Venezuela. The coastal plains and mountains are located in the north. They contain the Andes ranges, a lower mountain system and the coastal mountains of the Cordillera de la Costa. In the northwest lies a shallow freshwater lake. This lake is named Maracaibo and covers 12,769 sq km. The lake is encircled by lowland swamps. Mountain heights reach up 5007 m in the Andes, to 2926m in the Guiana Highlands and to 2764 m in the Cordillera de la Costa. The Orinoco River, flowing for 2080 km. This drains the llanos and the Guiana Highlands and flows through many tributaries to the Atlantic Ocean.

Figure 1. Map of Venezuela indicating the distribution of most important rodent reservoirs related with VHF viruses.



Rodent Genuses associated with VHF

In these ecological settings, the most important rodent genus's identified in Venezuela include *Sigmodon*, *Oecomys*, *Zygodontomys*, *Holochilus*, *Heteromys*, *Rattus*, *Oryzomys*, *Oligoryzomys*, *Proechimys* (Table 1). Most of these rodent genera are involved as potential reservoirs of VHF (Table 1). *Sigmodon spp* are involved as possible reservoirs of Guanarito virus (etiological agent of the Venezuelan Hemorrhagic Fever) [21-24], Pirital viruses [22,23], Caño Delgadito virus (a new Hantavirus isolated and described in Venezuela) [6,25], and Venezuelan Equine Encephalitis virus [26-30]. *Sigmodon hispidus* is one the reservoirs of Venezuelan Equine Encephalitis virus [26]. *Sigmodon alstoni* is possible reservoir of Guanarito and Pirital viruses [23,25]. *Oecomys* is present in Venezuela but has not been associated as reservoir of VHF [31], although in Peru *O. bicolor* and *O. paricola* are reservoir of Allpahuayo virus [32]. *Zygodontomys brevicauda* is reservoir of Guanarito virus [8,23]. *Holochilus spp.* are associated as reservoir of Hantaviruses in Brazil [33], but not in Venezuela, although this genus is

considered as a reservoir of other tropical diseases (cutaneous leishmaniasis [34,35], schistosomiasis [34,36,37] and american trypanosomiasis [38]). *Heteromys spp.* are not associated as reservoir of VHF, although this genus is reservoir of visceral leishmaniasis [39]. *Rattus spp.* are not associated as reservoir of VHF, also this genus is associated with other tropical diseases (plague [40], cutaneous leishmaniasis [41], trichinellosis [42], scrub typhus [43], fascioliasis [44], among others). In other countries *Rattus spp.* are reservoir of Hantaviruses [45,46]. *Oryzomys spp.* are not associated as reservoir of VHF, *O. palustris* in other countries is reservoir of Hantaviruses [47,48]. *Oligoryzomys fulvescens* is reservoir of Maporal virus, a new Hantavirus in western Venezuela [7]. *Proechimys spp.* are reservoir of VEE virus [10,49,50]. Ecological studies on *P. guirae* have identified this particular species as reservoir of VEE virus in central Venezuela [10] (Fig. 1). Other genera are present but no related to VHF.

The relation between topography of Venezuela and the prevalence of these rodent species appears to be critical, and then the distribution of VHF. Excepting VEE the rest of VHF associated to rodent reservoirs are limited exclusively to the area of western lowlands (the "llanos" plains) (<500 masl) (Fig. 1).

Discussion

Viral hemorrhagic fevers tend to occur in underdeveloped areas of the world and much of our current knowledge comes from sporadic naturally occurring outbreaks. So much needs to learn ahead about them. In the past few years, emergent diseases including VHF episodes have increased; nearly all have involved zoonotic agents. Unfortunately, it is difficult to predict when or where the next important new zoonotic pathogen will emerge or what its ultimate possible impact to humans [12]. In order to gain further knowledge on the epidemiology of viral zoonosis of potential human impact it is relevant to evaluate the impact of environmental changes, the geographical distribution depending on the biotope, the dynamics of transmission, and behavior of rodents and viral population dynamics [51].

We conclude that the complex picture of the hemorrhagic viruses, the potential rodent reservoirs, and the description of the ecoepidemiology of VHF continue to represent a great challenge in clarifying the role of reservoirs in the life cycle and transmission dynamics of VHF in Venezuela and South America.

Table 1. Summary of Rodent Reservoirs Associated to Viral Hemorrhagic Fevers and Other Tropical Diseases in Venezuela.

| List of Rodent Reservoir | Viruses harbored | Diseases | References |
|---------------------------------------|---|--|------------|
| <i>Sigmodon spp.</i> | Guanarito virus | Venezuelan Hemorrhagic Fever | 21-24 |
| | Pirital viruses | Not well established | 22,23 |
| | Caño Delgadito virus | a new Hantavirus isolated and described in Venezuela | 6,25 |
| | Venezuelan Equine Encephalitis (VEE) virus | Venezuelan Equine Encephalitis | 26-30 |
| <i>Sigmodon hispidus</i> | VEE virus | Venezuelan Equine Encephalitis | 26 |
| <i>Sigmodon alstoni</i> | Guanarito and Pirital viruses | Venezuelan Hemorrhagic Fever | 23,25 |
| <i>Oecomys</i> (present in Venezuela) | Allpahuayo virus (in Perú) | Not well established | 31,32 |
| <i>Zygodontomys brevicauda</i> | Guanarito virus | Venezuelan Hemorrhagic Fever | 8,23 |
| <i>Holochilus spp.</i> | Not a virus reservoir; other tropical diseases reservoir: cutaneous leishmaniasis, schistosomiasis and american trypanosomiasis | | 33-38 |
| <i>Heteromys spp.</i> | Not a virus reservoirs; other tropical diseases reservoir: visceral leishmaniasis | | 39 |
| <i>Rattus spp.</i> | not associated as reservoir of VHF, also this genus is associated with other tropical diseases (plague, cutaneous leishmaniasis, scrub typhus, among others); in other countries, reservoir of Hantaviruses | | 40-46 |
| <i>Oryzomys spp.</i> | not associated as reservoir of VHF, in other countries is reservoir of Hantaviruses | | 47,48 |
| <i>Oligoryzomys fulvescens</i> | Maporal virus | a new Hantavirus in western Venezuela | 7 |
| <i>Proechimys spp.</i> | VEE virus | Venezuelan Equine Encephalitis | 10,49,50 |

References

1. Geisbert TW, Jahrling PB. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges. *Nature Med* 2004; 12 (10): S110-120.
2. Acuna-Soto R, Stahle DW, Therrel M, Gomez Chavez S, Cleaveland MK. Drought, epidemic disease, and the fall of classic period cultures in Mesoamerica (AD 750-950). Hemorrhagic fevers as a cause of massive population loss. *Medical Hypotheses* 2005; 65; 405-409.
3. Tesh RB, Jahrling PB, Salas R, Shope RE. Description of Guanarito virus (Arenaviridae: Arenavirus), the etiologic agent of Venezuelan hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1994;50(4):452-9.
4. Salas RA, de Manzione N, Tesh R. Fiebre hemorrágica venezolana: ocho años de observación. *Acta Cient Venez* 1998;49 Suppl 1:46-51.
5. Uzcategui NY, Comach G, Camacho D, Salcedo M, Cabello de Quintana M, Jimenez M, Sierra G, Cuello de Uzcategui R, James WS, Turner S, Holmes EC, Gould EA. Molecular epidemiology of dengue virus type 3 in Venezuela. *J Gen Virol* 2003;84(Pt 6):1569-75.
6. Fulhorst CF, Monroe MC, Salas RA, Duno G, Utrera A, Ksiazek TG, Nichol ST, de Manzione NM, Tovar D, Tesh RB. Isolation, characterization and geographic distribution of Cano Delgadito virus, a newly discovered South American hantavirus (family Bunyaviridae). *Virus Res* 1997;51(2):159-71.
7. Fulhorst CF, Cajimat MN, Utrera A, Milazzo ML, Duno GM. Maporal virus, a hantavirus associated with the fulvous pygmy rice rat (*Oligoryzomys fulvescens*) in western Venezuela. *Virus Res* 2004;104(2):139-44.
8. Fulhorst CF, Ksiazek TG, Peters CJ, Tesh RB. Experimental infection of the cane mouse *Zygodontomys brevicauda* (family Muridae) with guanarito virus (Arenaviridae), the etiologic agent of Venezuelan hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1999;180(4):966-9.
9. Weaver SC, Salas RA, de Manzione N, Fulhorst CF, Duno G, Utrera A, Mills JN, Ksiazek TG, Tovar D, Tesh RB. Guanarito virus (Arenaviridae) isolates from endemic and outlying localities in Venezuela: sequence comparisons among and within strains isolated from Venezuelan hemorrhagic fever patients and rodents. *Virology* 2000;266(1):189-95.
10. Salas RA, Garcia CZ, Liria J, Barrera R, Navarro JC, Medina G, Vasquez C, Fernandez Z, Weaver SC. Ecological studies of enzootic Venezuelan equine encephalitis in north-central Venezuela, 1997-1998. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64(1-2):84-92.
11. Milazzo ML, Eyzaguirre EJ, Molina CP, Fulhorst CF. Maporal viral infection in the Syrian golden hamster: a model of hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 2002;186(10):1390-5.
12. Murphy FA. Emerging zoonoses. *Emerg Infect Dis* 1998;4(3):429-35.
13. Durant P, Díaz A. Informaciones ecológicas de una población de ratas casiraguas (*Proechimys* sp) en áreas adyacentes a la presa "Las Cuevas". Complejo hidroeléctrico de los Andes "Leonardo Ruíz Pineda". Estado Táchira. Venezuela. *Rev Ecol Lat Am* 1995;3(1-3):39-50.
14. Durant P, Guevara MA. A new rabbit species (*Sylvilagus*, Mammalia: Leporidae) from the lowlands of Venezuela. *Rev Biol Trop* 2001;49(1):369-81.
15. Durant P, Díaz A. Pequeños mamíferos alto-andinos, Mérida-Venezuela. *Rev For Latinoam* 1994;14:103-31.
16. Péfaur JE. Biodiversidad de Venezuela. *Despertar Universitario* 2003;0(98):18-22.
17. Young NA, Johnson KM. Antigenic variants of Venezuelan equine encephalitis virus: their geographic distribution and epidemiologic significance. *Am J Epidemiol* 1969;89(3):286-307.
18. Shope RE, Woodall JP. Ecological interaction of wildlife, man, and a virus of the Venezuelan equine encephalomyelitis complex in a tropical forest. *J Wildl Dis* 1973;9(3):198-203.
19. Prieto A, Sant S, Méndez E, Lodeiros C. Diversidad y abundancia de moluscos en las praderas de *Thalassia testudinum* de la Bahía de Mochima, Parque Nacional Mochima, Venezuela. *Rev Biol Trop* 2003;51(2):413-26.
20. Núñez I, González E, Barahona A. La biodiversidad: historia y contexto de un concepto. *Interciencia* 2003;28(7):387-93.
21. Tesh RB, Wilson ML, Salas R, De Manzione NM, Tovar D, Ksiazek TG, Peters CJ. Field studies on the epidemiology of Venezuelan hemorrhagic fever: implication of the cotton rat *Sigmodon alstoni* as the probable rodent reservoir. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49(2):227-35.

22. Fulhorst CE, Bowen MD, Salas RA, de Manzione NM, Duno G, Utrera A, Ksiazek TG, Peters CJ, Nichol ST, De Miller E, Tovar D, Ramos B, Vasquez C, Tesh RB. Isolation and characterization of piritral virus, a newly discovered South American arenavirus. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56(5):548-53.
23. Fulhorst CF, Bowen MD, Salas RA, Duno G, Utrera A, Ksiazek TG, De Manzione NM, De Miller E, Vasquez C, Peters CJ, Tesh RB. Natural rodent host associations of Guanarito and piritral viruses (Family Arenaviridae) in central Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61(2):325-30.
24. Rodríguez AJ, Romai E, Arias A. Fiebre Hemorrágica Venezolana: un Meta-Análisis. *Revista Paraguaya de Infectología* 1999;4(1):50B.
25. Fulhorst CF, Milazzo ML, Duno G, Salas RA. Experimental infection of the *Sigmodon alstoni* cotton rat with Cano Delgadito virus, a South American hantavirus. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67(1):107-11.
26. Howard AT. Experimental infection and intracage transmission of Venezuelan equine encephalitis virus (subtype IB) among cotton rats, *Sigmodon hispidus* (Say and Ord). *Am J Trop Med Hyg* 1974;23(6):1178-84.
27. Bowen GS. Experimental infection of North American mammals with epidemic Venezuelan encephalitis virus. *Am J Trop Med Hyg* 1976;25(6):891-9.
28. Seymour C, Dickerman RW, Martin MS. Venezuelan encephalitis virus infection in neotropical bats. II. Experimental infections. *Am J Trop Med Hyg* 1978;27(2 Pt 1):297-306.
29. Fairbrother A, Yuill TM, Olson LJ. Effects of ingestion of chlorocholine chloride and cyclophosphamide on Venezuelan equine encephalitis virus infections in deer mice (*Peromyscus maniculatus*). *Toxicology* 1984;31(1):67-71.
30. Wang E, Bowen RA, Medina G, Powers AM, Kang W, Chandler LM, Shope RE, Weaver SC; Cysticercosis Working Group in Peru. Virulence and viremia characteristics of 1992 epizootic subtype IC Venezuelan equine encephalitis viruses and closely related enzootic subtype ID strains. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65(1):64-9.
31. Utrera A, Duno G, Ellis BA, Salas RA, de Manzione N, Fulhorst CF, Tesh RB, Mills JN. Small mammals in agricultural areas of the western Llanos of Venezuela: community structure, habitat associations, and relative densities. *Journal of Mammalogy* 2000;81(2):536-48.
32. Moncayo AC, Hice CL, Watts DM, Travassos de Rosa AP, Guzman H, Russell KL, Calampa C, Gozalo A, Popov VL, Weaver SC, Tesh RB. Allpahuayo virus: a newly recognized arenavirus (arenaviridae) from arboreal rice rats (*Oecomys bicolor* and *Oecomys paricola*) in northeastern Peru. *Virology* 2001;284(2):277-86.
33. Rosa ES, Mills JN, Padula PJ, Elkhoury MR, Ksiazek TG, Mendes WS, Santos ED, Araujo GC, Martinez VP, Rosa JF, Edelstein A, Vasconcelos PF. Newly recognized hantaviruses associated with hantavirus pulmonary syndrome in northern Brazil: partial genetic characterization of viruses and serologic implication of likely reservoirs. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2005;5(1):11-9.
34. Bastos Ode C, Sadigursky M, do Nascimento Mdo D, Brazil RP, de Holanda JC. *Holochilus brasiliensis nanus* Thomas, 1897. Suggestion for an experimental model for filariasis, leishmaniasis and schistosomiasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1984;26(6):307-15.
35. Brandao-Filho SP, Brito ME, Carvalho FG, Ishikawa EA, Cupolillo E, Floeter-Winter L, Shaw JJ. Wild and synanthropic hosts of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in the endemic cutaneous leishmaniasis locality of Amaraji, Pernambuco State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97(3):291-6.
36. Picot H. *Holochilus brasiliensis* and *Nectomys squamipes* (Rodentia-Cricetidae) natural hosts of *Schistosoma mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992;87 Suppl 4:255-60.
37. Vuong PN, Bayssade-Dufour C, Albaret JL, Farhati K. Histopathological observations in new and classic models of experimental *Schistosoma haematobium* infections. *Trop Med Int Health* 1996;1(3):348-58.
38. Barretto MP, Ribeiro RD. Studies on wild reservoirs and vectors of *Trypanosoma cruzi*. LV. Natural infection of the rat *Holochilus brasiliensis leucogaster* (Brandt, 1835 by *T. cruzi*). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1974;16(5):270-5.

39. Adler GH, Becerra MT, Travi BL. Feeding success of *Lutzomyia evansi* (Diptera: Psychodidae) experimentally exposed to small mammal hosts in an endemic focus of *Leishmania chagasi* in northern Colombia. *Biomedica* 2003;23(4):396-400.
40. Kohler W, Kohler M. Plague and rats, the "plague of the Philistines", and: what did our ancestors know about the role of rats in plague. *Int J Med Microbiol* 2003;293(5):333-40.
41. Svobodova M, Votypka J, Nicolas L, Volf P. *Leishmania tropica* in the black rat (*Rattus rattus*): persistence and transmission from asymptomatic host to sand fly vector *Phlebotomus sergenti*. *Microbes Infect* 2003;5(5):361-4.
42. Stojcevic D, Zivicnjak T, Marinculic A, Marucci G, Anđelko G, Brstilo M, Pavo L, Pozio E. The epidemiological investigation of *Trichinella* infection in brown rats (*Rattus norvegicus*) and domestic pigs in Croatia suggests that rats are not a reservoir at the farm level. *J Parasitol* 2004;90(3):666-70.
43. Kawamori F, Akiyama M, Sugieda M, Kanda T, Akahane S, Uchikawa K, Yamada Y, Kumada N, Furuya Y, Yoshida Y, et al. Epidemiology of Tsutsugamushi disease in relation to the serotypes of *Rickettsia tsutsugamushi* isolated from patients, field mice, and unfed chiggers on the eastern slope of Mount Fuji, Shizuoka Prefecture, Japan. *J Clin Microbiol* 1992;30(11):2842-6.
44. Haridy FM, Morsy TA, Ibrahim BB, Abdel Gawad AG, Mazyad SA, Egyptian Society of Parasitology. *Rattus rattus*: a new host for fascioliasis. *J Egypt Soc Parasitol* 2003;33(2):647-8.
45. Rodriguez AJ, Vargas J, Riera J, Paris LA. Hantavirus Human Infections: A Meta-Analysis. 8TH International Congress on Infectious Diseases. Boston, Massachusetts, USA. May 1998. Abstract 60.002.
46. Carroll DS, Mills JN, Montgomery JM, Bausch DG, Blair PJ, Burans JP, Felices V, Gianella A, Iihoshi N, Nichol ST, Olson JG, Rogers DS, Salazar M, Ksiazek TG. Hantavirus pulmonary syndrome in Central Bolivia: relationships between reservoir hosts, habitats, and viral genotypes. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72(1):42-6.
47. Torrez-Martinez N, Hjelle B. Enzootic of Bayou hantavirus in rice rats (*Oryzomys palustris*) in 1983. *Lancet* 1995;346(8977):780-1.
48. Torrez-Martinez N, Bharadwaj M, Goade D, Delury J, Moran P, Hicks B, Nix B, Davis JL, Hjelle B. Bayou virus-associated hantavirus pulmonary syndrome in Eastern Texas: identification of the rice rat, *Oryzomys palustris*, as reservoir host. *Emerg Infect Dis* 1998;4(1):105-11.
49. Barrera R, Ferro C, Navarro JC, Freier J, Liria J, Salas R, Ahumada M, Vasquez C, Gonzalez M, Kang W, Boshell J, Weaver SC. Contrasting sylvatic foci of Venezuelan equine encephalitis virus in northern South America. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67(3):324-34.
50. Carrara AS, Gonzales G, Ferro C, Tamayo M, Aronson J, Paessler S, Anishchenko M, Boshell J, Weaver SC. Venezuelan equine encephalitis virus infection of spiny rats. *Emerg Infect Dis* 2005;11(5):663-9.
51. Strady C, Jaussaud R, Remy G, Penalba C. Hantavirus infections. *Presse Med* 2005;34(5):391-9.

ARTICULO DE REVISION – REVIEW ARTICLE

Angiogénesis en Cáncer Cervical: Expresión del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), Metabolismo Oxidativo e Infiltración Leucocitaria

Lic. Yenddy Carrero¹, Dr. Freddy Alaña², MSc. Diana Callejas³, MSc. Raimy Mindiola³

¹Universidad del Zulia, Facultad Experimental de Ciencias, División de Estudios para graduados. Maestría en Biología Mención Inmunología Básica; ²Servicio Médico-Odontológico, Universidad del Zulia; ³Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, Laboratorio Regional de Referencia Viroológica; Maracaibo, Venezuela.

Acta Científica Estudiantil 2006; 4(2):88-104.

Email: yendydulsura@hotmail.com

Resumen

El cáncer de cuello uterino (CaCu) representa un problema de salud pública a nivel mundial, representando la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres. El proceso de angiogénesis es determinado por el balance entre factores estimuladores e inhibidores, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), constituye uno de los factores proangiogénicos esenciales en el desarrollo tumoral, se ha descrito que procesos inflamatorios crónicos persistentes atraen gran cantidad de células infiltrantes así mismo se ha determinado que la hipoxia y el aumento del metabolismo oxidativo estimula la producción de sustancias angiogénicas.

Palabras Clave: Neoplasmas del Cuello Uterino, Factor A de Crecimiento Endotelial Vascular, Leucocitos.

(fuente: DeCS Bireme)

El cáncer cervical es considerado hoy en día la neoplasia más frecuente en la población femenina. Aproximadamente el 1,6% de las mujeres en el mundo desarrollan esta patología [1]. Cada año son diagnosticados 437.000 nuevos casos a nivel mundial y se estima que anualmente mueren 231.000 mujeres como consecuencia de la enfermedad. De ese total, el 80% son mujeres que viven en países pobres o en desarrollo [2]. La evidencia epidemiológica sugiere, desde hace varios años, que el cáncer cervical se comporta como una enfermedad de transmisión sexual por lo que sus factores de riesgo tienden a ser similares a los de este grupo de enfermedades: el inicio de relaciones sexuales a temprana edad, múltiples compañeros sexuales, bajo nivel socioeconómico, y antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) como el Virus de Papiloma Humano (VPH), el cual es considerado un potencial cofactor en la génesis del cáncer cervical [3].

La respuesta inmunitaria en el cuello uterino es compleja, principalmente debido a su participación en los eventos reproductivos, sin embargo el desequilibrio entre citocinas Th-1 y Th-2 puede condicionar el paso de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) a cáncer extraepitelial [4]. La producción in situ de citocinas reviste mayor importancia que la sistémica y puede determinar diferentes

efectos. Así encontramos que de acuerdo al perfil de citocinas es posible obtener efectos proinflamatorios, inflamatorios y quimiotácticos [5].

Las citocinas producidas por las células tumorales son generalmente angiogénicas. La angiogenesis promueve el crecimiento y la supervivencia del tumor e influencia la migración de la célula y la metástasis del cáncer. El papel de la citocinas es la atracción de células inmunitarias al sitio del tumor. La infiltración de leucocitos circulantes al tumor es facilitada obviamente por actividad angiogénica, pero puede ocurrir también la extravasación y la migración en el tejido fino circundante [6-7].

El número y tipo de leucocitos presentes en la infiltración se relaciona con las citocinas producidas por las células del tumor y las células estromales localizadas en el sitio del tumor. En tumores de pecho, tumores cervicales, y en tumores pancreáticos, así como sarcomas y gliomas se producen citocinas que son mediadores importantes de macrófagos e infiltración de linfocitos [8-9] en cáncer ovárico, las citocinas son importantes para la infiltración de las células de T CD8+ y macrófagos [10].

La infiltración leucocitaria como consecuencia de la producción de estas citocinas, puede modular la diseminación del cáncer, bien sea promoviéndolo (daño oxidativo del ADN) o bien sea inhibiéndolo (Natural Killer, Linfocitos T Citotóxicos) [11-12]. Estas células infiltrantes y las células intrínsecas del cuello pueden ser el origen de un metabolismo oxidativo aumentado, que puede modular el crecimiento tumoral.

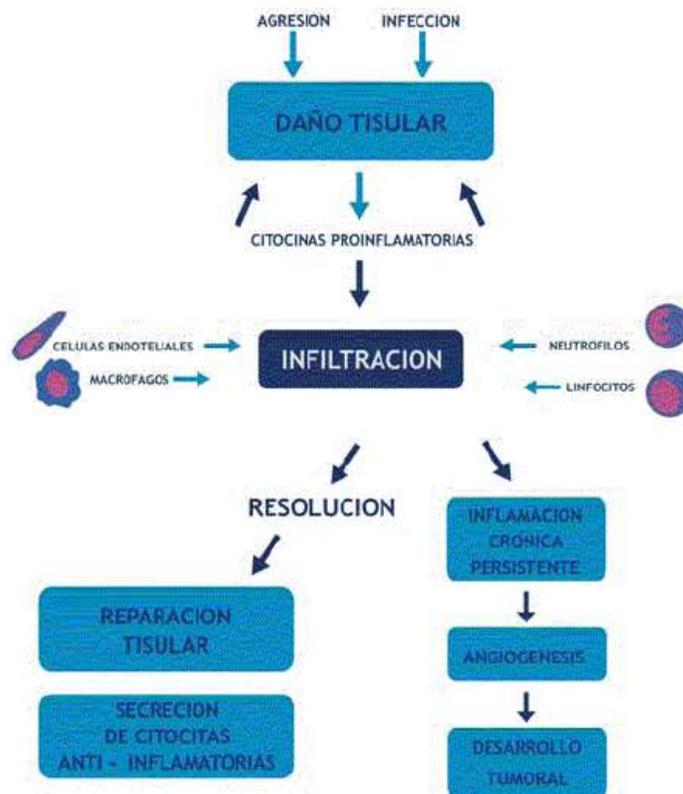
La angiogénesis desempeña un papel importante en la inducción de nuevos vasos sanguíneos y es crítica para el crecimiento y extensión de tumores sólidos. Las primeras evidencias de este mecanismo se describieron hace más de 25 años por lo que la angiogénesis, es considerada un blanco específico en el tratamiento antitumoral, el cual se basa en la inhibición de la formación de nuevos vasos sanguíneos en los tumores malignos, esto puede deberse a la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores tumorales que aparecen junto con los factores de crecimiento y las citocinas que contribuyen de forma importante, en la angiogénesis tumoral [10].

Se describe una relación dinámica entre los factores estimulantes e inhibidores de la angiogénesis, dentro de los cuales se encuentran los macrófagos asociados al tumor y las proteasas, entre los factores angiogénicos más conocidos se encuentran el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y los factores de crecimiento fibroblásticos y todos los relacionados con macrófagos y proteasas; así mismo existen otros menos conocidos como los pleiotróficos, los prostanoides, y algunas moléculas como el óxido nítrico [13].

Estos factores son liberados por las células del tumor en sí o por los macrófagos atraídos al propio tumor [14]. En los últimos años se han identificado algunos de estos factores [15]. Como se mencionó anteriormente, uno de los factores reguladores más importantes de la angiogénesis es el VEGF el cual induce el estroma vascular no sólo como un mitógeno directo de las células endoteliales, sino como un potente mediador de la permeabilidad de los microvasos. Este factor se sobreexpresa en una variedad de tejidos benignos y malignos. En tejidos benignos, como los de los ovarios (células lúteas), trompas

de Falopio, endometrio y tráquea, la expresión de VEGF podía indicar que esta sustancia desempeña un papel importante en la secreción luminal, aumentando la permeabilidad vascular local [16-17].

Figura 1. El daño tisular se produce por infección de un patógeno o injuria, la secreción de citocinas inflamatorias estimulan la infiltración de células mononucleares y polimorfonucleares, lo cual contribuye a la reparación del tejido. Cuando el proceso inflamatorio persiste se produce una inflamación crónica que promueve la angiogenesis y el desarrollo tumoral.

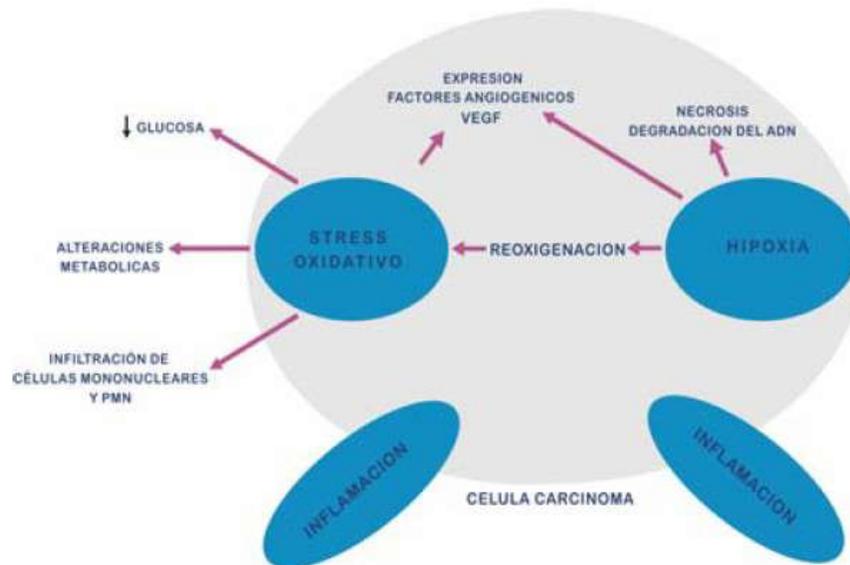


La expresión elevada de VEGF en tumores cervicales es particularmente interesante, puesto que la proliferación vascular es una característica de estos tumores. En algunos estudios se ha demostrado que la densidad elevada de microvasos es un indicador de mal pronóstico en el cáncer cervical [18-19]. La idea de que la hipoxia local induce la expresión de VEGF se confirma por la observación frecuente de células tumorales que expresan VEGF localizadas en zonas inmediatamente adyacentes a áreas de necrosis [19-20].

Así mismo se ha establecido que el reclutamiento de leucocitos en sitios de la inflamación está asociado a angiogenesis, existe evidencia considerable para sugerir que la angiogenesis y la inflamación ocurren de una manera interactiva y traslapada [21-22]. VEGF estimula la proliferación y la migración endotelial de la célula *in vitro* [23-24] y además actúa como citocina proinflamatoria aumentando la

permeabilidad endotelial de la célula, induciendo la expresión de moléculas de adherencia y su capacidad de actuar como quimioatrayente de monocitos [25-26].

Figura 2. La inflamación crónica persistente, Aumento del Stress oxidativo y la Hipoxia estimulan la expresión de factores angiogénicos que permiten la irrigación y crecimiento del tumor.



El VEGF se considera un probable intermediario entre la inflamación transmitida por células y la reacción asociada de la angiogenesis. VEGF es producido por las células endoteliales, los macrófagos, las células T activadas, además de otros tipos de células [23-27-28]. Este factor de crecimiento se une a tres receptores: el de tirosin kinasa de alta afinidad, Flt-1 (Vegfr-1), KDR (Vegfr-2) [23] y neuropilina [29], los cuales son expresados casi exclusivamente por las células endoteliales, aunque Flt-1 también es expresado por los monocitos [30]. El estímulo principal para la expresión de VEGF es la hipoxia [31], además de otros factores que pueden regular la expresión del VEGF entre los que se pueden incluir el grado de diferenciación de la célula; concentraciones locales de la glucosa y prostaglandinas en suero, óxido nítrico y estimuladores de la adenilato ciclasa [23-32-33].

La angiogénesis es inducida por una deficiencia de oxígeno en los tejidos. En el aparato reproductor femenino el proceso de neovascularización resulta de la hipoxia y de la inducción de varios factores angiogénicos los cuales juegan un papel importante en ciertos procesos como el crecimiento del endometrio y el desarrollo fetal, además es importante para la regeneración del endometrio durante el ciclo menstrual. Los estrógenos promueven la angiogénesis en el endometrio y controlan la expresión del VEGF [34]. Las especies reactivas del oxígeno generadas por la NADP oxidasa son críticas para VEGF y la angiogenesis

in vivo e in vitro [35]. Las cantidades pequeñas de Radicales libres de oxígeno (ROS) que se producen de la NADP oxidasa endotelial, se generan por factores de crecimiento y citocinas. Así mismo estudios han demostrado que el ROS causan la adherencia creciente de monocitos y de neutrófilos al endotelio [36].

Por otro lado se ha señalado al VPH como uno de los principales responsables de la etiología de las lesiones benignas, premalignas y malignas del cuello uterino y otras localizaciones. Se han identificado alrededor de 100 genotipos de este virus, pero existen más de 20 genotipos del Virus de Papiloma Humano que han sido específicamente aislados de la mucosa cervical, pero solo un número limitado de ellos están estrechamente implicados como agentes causantes de lesiones premalignas y malignas, como Neoplasias Intraepitelial Cervical (NIC) o Lesión Intraepitelial Escamosa (LIE), los genotipos de VPH implicados son el 16 y 18 [37].

A pesar de que este bien establecido que las oncoproteínas E6 y E7 codificadas por el virus están involucradas en la transformación celular, la infección por sí misma con el VPH no es suficiente para desarrollar un cáncer [38]. La respuesta inmunitaria del hospedador ante la infección por VPH ha sido poco estudiada. Las células Natural Killer (NK) y macrófagos están presentes en la mayoría de lesiones, sin embargo células de cáncer cervical y líneas celulares VPH positivas son resistentes a las NK [39]. Así mismo es importante señalar que son escasos los estudios sobre la presencia de VEGF en lesiones producidas por el VPH. A pesar de que ha sido reconocido como uno de los inductores más importantes en la angiogénesis, en muestras VPH16+ y está regulado negativamente por los oncogenes ras, EGF-R, Rb, B2/Her2, c-myc y v-sr, los cuales se muestran sobreexpresados en esta patología, y se ha asociado a estadios tempranos con un mal pronóstico y alto riesgo de metástasis [40].

La infiltración del linfocito está a menudo presente en las lesiones cervicales, reflejando posiblemente una inmunorespuesta en curso (pero ineficaz) al tumor, los linfocitos B son los linfocitos predominantes que infiltran en las lesiones cervicales pre-malignas, se encargan de la inmunorespuesta del anfitrión a la infección activa del papilomavirus (VPH). Aunque las células de B se detectan con menor frecuencia en tumores cervicales, sigue habiendo un número elevado de células terminales identificadas en plasma que expresan la inmunoglobulina tumor-específica (Ig). La especificidad del antígeno y la significación funcional de la respuesta del anticuerpo a los tumores cervicales es desconocida [41].

Las lesiones precursoras del cáncer cervical denominadas displasias, forman un espectro morfológico conocido como Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) o Lesión Escamosa Intraepitelial (LIE), alteraciones donde se pierde gradualmente el control de la división celular y las funciones básicas celulares tales como los procesos de división y diferenciación celular, produciéndose la transformación neoplásica. Las células entonces retienen su capacidad mitótica, pero no se identifican adecuadamente conforme ascienden en el epitelio, por lo que dicha proliferación es desordenada [42].

La mujer desde su vida intrauterina presenta constantes modificaciones del epitelio cervico-vaginal el cual está conformado por epitelio escamoso y epitelio cilíndrico o columnar; el sitio de unión de estos epitelios es conocido como unión

escamo-columnar o escamo-cilíndrica. Es en esta unión y en la zona de transformación donde presumiblemente actúan los agentes con potencial carcinogénico dando origen a la metaplasia atípica, lesiones intraepiteliales cervicales y carcinomas invasivos [39].

La intensidad de las alteraciones nucleares, la relación núcleo/citoplasma y las características citoplasmáticas han permitido clasificar las displasias. La primera y aparentemente más temprana alteración a nivel de cuello uterino es la aparición de células atípicas en la capa basal del epitelio escamoso, lo que inicialmente se denominó hiperplasia de células basales, más tarde displasia leve y en la actualidad NIC I. La presencia de estos cambios atípicos en las dos terceras partes de la capa epitelial constituye la NIC II o displasia moderada y la etapa siguiente, en la cual existe una transformación de casi todas o todas las células epiteliales en células neoplásicas sin invasión del estroma subyacente es denominada NIC III. Esta categoría incluye tanto la displasia severa como el carcinoma in situ, los cuales se clasifican en el mismo grupo, ya que en ocasiones resulta prácticamente imposible establecer diferencias histológicas entre ambos [43-44].

Las lesiones preinvasivas se pueden deber a cambios de tipo metaplásicos, es decir a la sustitución del epitelio glandular endocervical por otro de tipo escamoso en respuesta a diversos estímulos (pH, endocrinos, trauma, inflamación, etc.). La zona de metaplasia entre epitelio original escamoso y el endocervical se denomina zona de transformación, que es el sitio donde se van a originar la gran mayoría de los carcinomas escamosos. Esta zona de transformación cambia gradualmente según la edad, avanzando cada vez más hacia el endocérvix. Durante la edad reproductiva esta zona es distal al orificio cervical, la metaplasia, por otra parte, es tan común que se considera un proceso fisiológico normal [42].

Existen numerosos factores involucrados en la génesis de la neoplasia intraepitelial cervical tales como: Inicio temprano en la relación sexual, elevado número de parejas, parto antes de los dieciocho años, deficiente higiene genital, bajo nivel socio-económico, infecciones vaginales de diferentes orígenes, alteraciones hormonales, hábito de fumar, consumo prolongado de anticonceptivos orales, inflamación cérvico-vaginal persistente, infecciones sexuales recurrentes, deficiencias nutricionales, infecciones de transmisión sexual provocadas por virus del herpes simple tipo 2, *Chlamydia trachomatis*, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus del papiloma Humano (VPH) entre otros, por lo que se piensa que las displasias son de origen multifactorial, y deben ser tratadas para evitar que se transformen en lesiones cancerosas [45-46].

La presencia del VPH y la acumulación de múltiples defectos del sistema inmunitario en el sitio de la lesión, probablemente sean uno los principales factores para el desarrollo del CaCu [45]. Observaciones clínicas y estudios moleculares han permitido establecer un importante papel del VPH en el origen de las lesiones preinvasivas de cuello uterino [47-48]. Se ha podido demostrar que este virus es el agente desencadenante de más del 95% de los cánceres cervicales y de las lesiones cervicales de alto grado. Estudios internacionales sobre cáncer cervical invasivo han establecido que el 92,9% de los tumores

analizados contenían ADN de VPH y que probablemente menos del 5% del total, realmente carecían de ADN vírico. Por lo tanto, la infección por VPH representa el paso previo que precede al desarrollo de una neoplasia intraepitelial cervical [49-50]. El VPH es un miembro del género A de la familia Papovaviridae, es un virus sin cubierta que mide de 50 a 55 nanómetros (nm) de diámetro, presentando cápsides icosaédricas constituidas por 72 capsómeros, su genoma es un ácido desoxirribonucleico (ADN) circular de doble hélice, con un peso molecular aproximado de 5×10^6 Daltons, correspondiente a 8.000 pares de bases [51].

El genoma viral está organizado y dispuesto en bloques separados que consisten en regiones de lectura abierta (ORFs, open reading frame). Estas regiones han sido designadas como tempranas (E) que codifican para proteínas relacionadas con la replicación (E1), transcripción (E2) y transformación celular (E6 y E7), o tardías (L) que codifican proteínas de la cápside (L1 y L2); además poseen una región denominada región reguladora ascendente (URR) ó región larga de control (LCR), que contiene secuencias de control para la replicación y expresión genética del VPH [52-53-54].

El VPH al penetrar a la célula a través de la membrana plasmática por endocitosis, se ubica en el citoplasma interrumpiendo la síntesis de proteínas de las células infectadas, siendo capaz de utilizar macromoléculas y energías del hospedador, y en el núcleo de las células se une a genes supresores como p53 y Rb (inserción mutacional) a través de las proteínas E6 y E7, induciendo cambios transformacionales de tipo neoplásico en la célula infectada capaz de dar inicio a una lesión intraepitelial y origina posteriormente un proceso neoplásico [46-55].

Existen múltiples factores que intervienen en la evolución de los tumores: transformación, crecimiento de células transformadas, invasión local y metástasis. Muchos factores son intrínsecos a las propias células como el tiempo de duplicación de las células tumorales, mientras que otros como la angiogénesis representan las respuestas que las células tumorales o sus productos despiertan en el huésped [56].

La angiogénesis es un proceso importante y esencial para la inflamación crónica y la fibrosis, para el crecimiento tumoral y para la formación de una circulación colateral, se han realizado muchos trabajos dirigidos a descubrir los mecanismos que regulan la formación de nuevos vasos sanguíneos [57].

El término angiogénesis, significa literalmente formación de nuevos vasos sanguíneos, durante este proceso se distinguen la vasculogénesis que ocurre para establecer el patrón vascular del adulto y la formación de nuevos capilares a partir de otros ya existentes. Cuando se ha completado el crecimiento vascular, la angiogénesis se convierte en un proceso patológico que acompaña y favorece enfermedades neoplásicas y no neoplásicas [58].

La angiogénesis ocurre como un proceso fisiológico en el endometrio, durante el ciclo reproductivo de la mujer fértil, en el ovario, durante el crecimiento de la red capilar folicular y en la formación de la placenta. Es fundamental para la actividad reproductiva y la reparación de los tejidos [59-60].

La velocidad del crecimiento tumoral depende de otros factores además de la cinética celular, donde el más importante es la irrigación. Los tumores no pueden crecer más de 1 a 2 mm de diámetro o grosor, salvo que estén

vascularizados. Es probable de que la zona de 1 a 2 mm. represente la distancia máxima de difusión del oxígeno y los elementos nutritivos a partir de los vasos sanguíneos. Más allá de estos límites el tumor no puede seguir creciendo sin recibir vascularización, ya que la hipoxia provocaría apoptosis a través de la activación de p53 [61]. Dai y col en el 2005, encontraron que la expresión del VEGF en tumores cervicales con un diámetro mayor a los 4 mm fue del 72.7% mientras que en los tumores que presentaban un menor diámetro se expresó el 51.7% [62].

La neovascularización tiene un efecto doble en el crecimiento tumoral. Por una parte aporta elementos nutritivos y oxígeno y por otra parte las células endoteliales recién formadas estimulan el crecimiento de las células tumorales adyacentes mediante la secreción de ciertos polipéptidos, como factores de crecimiento de tipo insulínico, PDGF, GM-CSF e IL-1 [61].

La angiogénesis no solo es necesaria para mantener el crecimiento del tumor, sino también para que este pueda metastatizar. Sin acceso a la vascularización, las células tumorales no pueden viajar a otras localizaciones.

Estudios recientes sugieren que las células tumorales no solo producen factores angiogénicos sino que también inducen moléculas antiangiogénicas, de esta forma el crecimiento del tumor está controlado por un equilibrio entre los factores estimulantes e inhibidores de la angiogénesis.

Datos experimentales y clínicos indican que cuando inician su crecimiento, los tumores humanos no inducen angiogénesis. Persisten in situ durante meses o años hasta desarrollar irrigación y en un momento determinado, probablemente a causa de la acumulación de mutaciones, algunas células de este pequeño tumor cambian a un fenotipo angiogénico. La base molecular de este cambio angiogénico no se conoce por completo pero podría implicar un aumento de la producción de factores angiogénicos o una pérdida de los inhibidores de la angiogénesis [63].

Existen muchos factores de crecimiento que poseen poder angiogénico, la mayoría de las pruebas indican que el factor de crecimiento endotelial vascular y las angiopoyetinas son las que desempeñan un papel especial en la vasculogénesis y la angiogénesis. Estos factores son secretados por muchas células mesenquimatosas y del estroma pero sus receptores están en gran parte circunscritos al endotelio y contribuyen al desarrollo de los vasos durante la angiogénesis.

Existen 12 proteínas angiogénicas reconocidas en la actualidad. Las más comúnmente identificadas en los tumores son el factor de crecimiento básico de fibroblastos (BFGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) [60-64].

El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) posee 2 variedades ácidas y básicas, ambas pueden por estimulación paracrina incrementar la síntesis de factores angiogénicos por los macrófagos del tejido conectivo o estimular la proliferación de las células endoteliales [65-66]. El FGF al igual que otros factores de crecimiento tumoral, al aumentar el índice de actividad mitótica, facilitan la proliferación de las células tumorales y endoteliales vasculares en las áreas más vascularizadas del tumor [67].

El proceso de angiogénesis es determinado por el balance entre factores estimuladores e inhibidores, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), constituye uno de los factores proangiogénicos esenciales en el control de la angiogénesis tumoral. Este factor ha sido estudiado en la progresión de diversos tumores malignos, como el tumor maligno del tracto gastrointestinal en el cual no se conoce bien la asociación entre el VEGF y la proliferación celular, así mismo se expresa abundantemente en tumores de origen epitelial y asociado con otros estados clínicos como isquemia del miocardio, derrame pleural y enfermedades retinianas, en las cuales su elevación es estimulada por la isquemia tisular. En los tejidos neoplásicos su síntesis es promovida por las propias células tumorales [65-67-68-69-70].

El VEGF es una glucoproteína homodimérica de 34-46 kDa producida por varios tipos de células en respuesta a diversos estímulos. Actúa sobre las células endoteliales vasculares uniéndose a receptores transmembrana específicos. El VEGF tiene cuatro actividades biológicas principales que contribuyen todas ellas a la inducción de la angiogénesis y que han sido estudiadas exhaustivamente, dentro de estas se pueden mencionar: crecimiento y proliferación de células endoteliales vasculares, migración de células endoteliales vasculares, supervivencia de células endoteliales inmaduras mediante la prevención de la apoptosis y aumento de la permeabilidad vascular de los capilares [61-62].

Algunos estudios encontraron que el VEGF se encuentra implicado en la regulación del proceso de angiogénesis y la proliferación celular del tumor maligno del tracto gastrointestinal, así mismo Wang y col [72] sugirieron que una sobre expresión del VEGF es esencial para la microangiogénesis del carcinoma de células escamosas de laringe. Los vasos sanguíneos son un componente importante del estroma tumoral y por lo tanto la angiogénesis es un factor predictor del pronóstico en muchas neoplasias humanas, por lo que se considera existe una correlación importante entre el número y la densidad de los vasos sanguíneos con los estados metastásicos, tamaño del tumor, tipo histológico y por consiguiente grado de malignidad tumoral [73].

Vázquez y col. en el 2005 [74] observaron un incremento en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular(VEGF) durante la progresión del cáncer cervical cuando detectaron en el citoplasma de las células tumorales así como en las células epiteliales normales y pre-malignas de cuello uterino la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y encontraron que la proteína se expresó en 84% de las muestras con cérvix normal, en 91% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado y en 97% de los carcinomas cervicales, así mismo los hallazgos de Gombos y cols [71] en diciembre del 2005 sugieren que el VEGF juega un rol importante en la angiogénesis, ellos examinaron la densidad de los vasos linfáticos peritumorales y lo correlacionaron con la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en células escamosas de carcinoma de cuello uterino y encontraron una diferencia significativa cuando lo compararon con cuello uterino sano. Así mismo Mitsuhashi y cols [75] encontraron diferencias significativas al comparar la concentración sérica del VEGF en pacientes con carcinoma cervical con respecto al grupo control de mujeres sanas.

La expresión del VEGF es estimulada por algunas citocinas y factores de crecimiento ($TGF\beta$, PDGF, $TGF\alpha$) y especialmente por la hipoxia celular la cual se ha asociado con la angiogénesis desde hace mucho tiempo [76]

La hipoxia en los tejidos estimula la producción de sustancias angiogénicas como el VEGF y la eritropoyetina. Algunos estudios han demostrado que la eritropoyetina promueve la angiogénesis cuando se une a su receptor en células endoteliales de cuello uterino, igualmente se han correlacionado células escamosas de cáncer de cérvix con hipoxia y abundante vascularización, encontrándose que el VEGF expresado en epitelio hiperplásico promueve la angiogénesis en células escamosas de carcinoma de cuello uterino [77].

El desequilibrio entre los sistemas de generación de radicales libres y de eliminación de estos radicales produce estrés oxidativo, el cual está asociado con la lesión celular en muchos procesos patológicos.

Una lesión celular puede iniciarse durante la reoxigenación debido al aumento de radicales libres del oxígeno por parte de las células parenquimatosas, las células endoteliales y los leucocitos infiltrantes [78-79]. Se pueden producir aniones superóxido en el tejido reperfundido como resultado de una reducción incompleta del oxígeno por las mitocondrias lesionadas o bien debido a la acción de oxidasas procedentes de los leucocitos, células endoteliales o células parenquimatosas [80-81]. Los mecanismos de defensa antioxidantes también pueden estar comprometidos por la isquemia, favoreciendo la acumulación de radicales libres.

Las especies reactivas del oxígeno pueden incrementar todavía más la transición de permeabilidad mitocondrial, que impide la generación de energía por parte de la mitocondria y la recuperación del ATP celular, causando muerte celular [82-83]. La lesión isquémica se acompaña de la producción de citocinas y el aumento en la expresión de moléculas de adhesión por parte de las células parenquimatosas y endoteliales hipoxicas. Estos agentes dan lugar al reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares circulantes hacia el tejido reperfundido; la inflamación subsiguiente produce una lesión adicional.

Un importante mecanismo de lesión a la membrana es la lesión inducida por radicales libres, en particular por especies de oxígeno activado. Contribuye a procesos tan variados como la lesión química y por radiación, la toxicidad por oxígeno y otros gases, el envejecimiento celular, la muerte microbiana por células fagocíticas, la lesión inflamatoria, la destrucción tumoral por macrófagos y otros [84-85].

Los radicales libres son especies químicas que tienen un único electrón no apareado en una orbita externa. En ese estado, el radical es extremadamente reactivo e inestable y reacciona con sustancias químicas inorgánicas u orgánicas (lípidos, carbohidratos, proteínas) en especial con moléculas claves de la membrana y con ácidos nucleicos. Además los radicales libres inician reacciones autocatalíticas, por lo que las moléculas con las que reaccionan se convierten ellas mismas en radicales libres para propagar la cadena de lesión.

Las células han desarrollado múltiples mecanismos para eliminar los radicales libres y de esta manera minimizar la lesión. Los radicales libres son inestables de manera inherente y habitualmente desaparecen de forma

espontánea. Por ejemplo el superóxido es inestable y desaparece espontáneamente en oxígeno y peróxido de hidrógeno en presencia de agua. No obstante existen diversos sistemas enzimáticos y no enzimáticos que contribuyen a la inactivación de las reacciones de radicales libres, entre ellos se encuentran: antioxidantes y enzimas como la catalasa y glutatión peroxidasa [86].

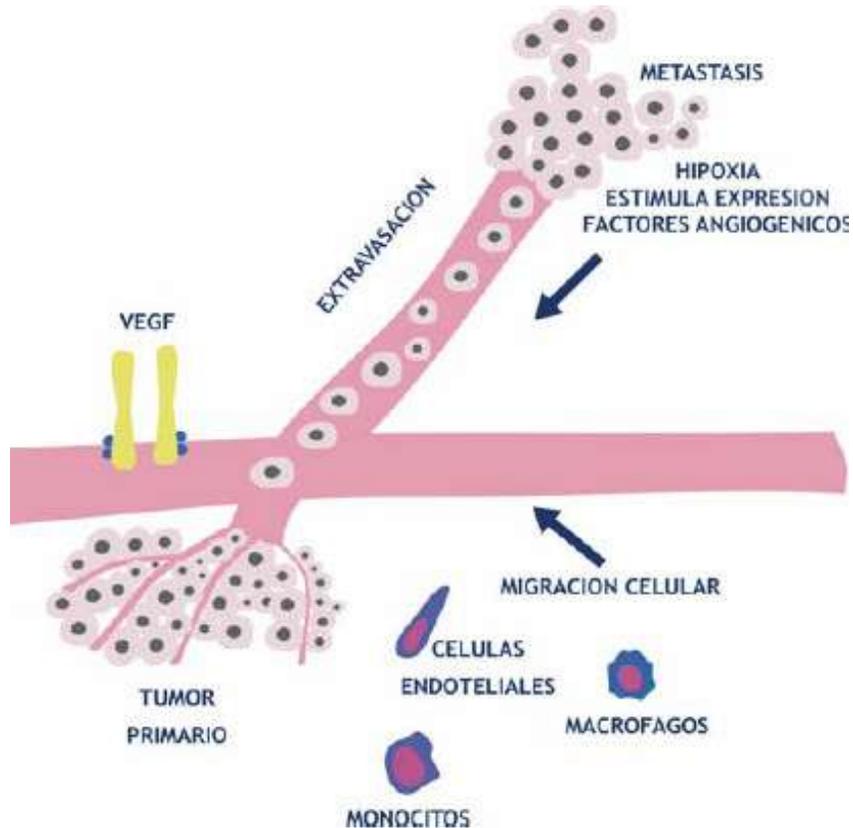
Las especies de radicales libres son inestables y altamente reactivas, llegan a ser estables adquiriendo electrones de los ácidos nucleicos, lípidos, proteínas, carbohidratos o cualquier molécula próxima causando una serie de reacciones en cadena dando por resultado el daño celular [87-88]. Se conocen dos tipos importantes de especies de radicales libres: especies del oxígeno (ROS) y especies del nitrógeno (NO).

Los tres tipos principales de ROS son: anión superóxido, peróxido de hidrógeno y oxidrilo. El superóxido se forma cuando los electrones se escapan de la cadena de transporte del electrón [89]. La dismutación del superóxido da lugar a la formación del peróxido de hidrógeno. El ion del oxidrilo es altamente reactivo y puede modificar las purinas y los pirimidinas dando como resultado el daño del ADN [90].

ROS ha estado implicado en más de 100 enfermedades [91-92]. Tienen un papel fisiológico y patológico en la zona reproductiva femenina. Numerosos estudios en humanos y animales han demostrado la presencia del ROS en la zona reproductiva femenina: ovarios [93-94], trompas de Falopio [95] y embriones [96], además está implicado en la modulación de numerosas funciones reproductivas y fisiológicas tales como maduración del oocito, esteroidogénesis y lúteolisis [93-97-98].

El óxido nítrico se sintetiza durante conversión enzimática de L-arginina a L-citrulina por la sintetasa del óxido nítrico (NO) [99-100]. Con un electrón desapareado el NO, que esta libre es altamente reactivo produce daños a proteínas, carbohidratos, nucleótidos y lípidos que junto con otros mediadores inflamatorios, dan lugar a daño celular, daño del tejido e inflamación [101]. Las especies reactivas del nitrógeno han sido asociadas con asma, a lesión isquémica, reperfusión, choque séptico y arterioesclerosis [102-103]. Existen tres isoenzimas de la sintetasa del Oxido Nítrico, las cuales están presentes en fagocitos mononucleares (monocitos y los macrófagos) produciendo una gran cantidad de NO. El cual se expresa en respuesta a citocinas proinflamatorias y lipopolisacáridos [100-104-105].

Figura 3. La hipoxia y la infiltración celular estimulan la expresión de factores angiogénicos. La angiogénesis no solo es necesaria para mantener el crecimiento del tumor, sino también para que este pueda metastatizar. Sin acceso a la vascularización, las células tumorales no pueden viajar a otras localizaciones.



Referencias

- 1- Restrepo H. 1993. Cáncer Epidemiology and Control in Woman in Latin American and the Caribbean. Pan American Health Organization Woman in Health and Development. Washington D.C. PAHO. Publicación Científica N°541.
- 2- Muñoz N. 1999. Human papillomavirus and cervical cancer: Epidemiological evidence. New developments in cervical cancer. (12) 45-47.
- 3- Mott P.1998. Papillomaviruses in Human Cáncer. Cancer (15): 1692.1696.
- 4- Giannini SL, Al-Saleh W, Piron H, Jacobs N, Doyen J, Bonivier J, Delvenne P. 1998. Cytokine expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: implications for the generation of local immunosuppression. Clin Exp Immunol . 113: 183.
- 5- Moss RB.2004. Th1/Th2 cells in inflammatory disease states: therapeutic implications. Expert Opin Biol Ther 4:1887-96
- 6.- Balkwill, F.2003. Chemokine biology in cancer.Sem. Immunol. 15: 49-55.
- 7.- Balkwill, F. 2004. Cancer and the chemokine network. Nat. Rev. Cancer 4:540-550.
- 8.- Balkwill, F, Mantovani A. 2001. A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet .357: 539–545
- 9.- Bottazzi, B, Polentarutti, N, Acero, R, Balsari, A, Boraschi, D, Ghezzi, P.1983. Regulation of the macrophage content of neoplasms by chemoattractants. Science .220: 210-212.
- 10.- Negus, RPM, Stamp, GWH, Hadley.1997. A quantitative assessment of the leukocyte infiltrate in ovarian cancer and its relationship to the expression of C-C chemokines. Am J Pathol. 150: 1723-1734
- 11.- Hachisuga T, Fukuda K, Kawarabayashi T. 2001. Local immune response in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Obstet Invest .52 (1):3-8.
- 12.- Castle P.2004. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer.Am Soc Colpo Cer Pathol 8: 224-230.
- 13- Barroso Álvarez M. 1998.Angiogénesis tumoral Rev Cubana de Oncol. 14(3):18
- 14.- Folkman J, Klagsburn M. 1987. Angiogenic factors. Science .235:442-7.
- 15.- Harris AL. 1997.Antiangiogenesis for cancer therapy. Lancet.349 (SII):13-5.
- 16.- Gordon JD, Mesiano S, Zaloudsek CJ, Jaffe RB.1996. Vascular endothelial growth factor localization in human ovary and fallopian tubes:possible role in reproductive function and ovarian cyst formation. J Clin Endocrinol Metab .81:353-9.
- 17.- Zhang L, Scott PA, Turley H.1998 Validation of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) antibodies for immunohistochemical localization of VEGF in tissue sections: expression of VEGF inthe human endometrium. J Pathol. 185:402-8
- 18.- Tjalma W, Van Marck E, Weyler J.1998. Quantification and prog-nostic relevance of angiogenic parameters in invasive cervical cancer. Br J Cancer .78:170-4
- 19.- Obermair A, Wanner C, Bilgi.1998. Tumour angiogenesis in stage IB cervical cancer: correlation of microvessel density with survival. Am J Obstet Gynecol .178:314-9.
- 20.- Plate KH, Breier G, Welch HA, Risau W. 1992.Vascular endothelia growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. Nature ;359:845-8.
- 21.- Sidky YA, Auerbach R. 1975.Lymphocyte-induced angiogenesis: a quantitative and sensitive assay of the graft-vs.-host reaction. J. Exp. Med. 141:1084–1100
- 22.- Moulton KS, Melder RJ, Dharnidharka VR, Hardin-Young J, Jain RK, Briscoe DM.1999. Angiogenesis in the huPBL-SCID model of human transplant rejection. Transplantation. . 67:1626–163
- 23.- Ferrara N, Davis-Smyth T.1997. The biology of vascular endothelial growth factor. Endocr. Rev. 18:4–25.
- 24.- Gerber HP, Dixit V, Ferrara N. 1998. Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells. J. Biol. Chem. 273:13313–13316.
- 25.- Melder RJ, Koenig GC, Witwer BP, Safabakhs N, Munn LL, Jain RK . 1996. During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium. Nat. Med. 2:992–997.

- 26.- Barleon B, Sozzani S, Zhou D, Weich HA, Mantovani A, Marme D.1996. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood*. 87:3336–3343.
- 27.- Melter M, Koenig GC, Witwer BP, Safabakhsh N, Munn LL, Jain RK. 2000. Ligation of CD40 induces the expression of vascular endothelial growth factor by endothelial cells and monocytes and promotes angiogenesis in vivo. *Blood*. 96:3801–3808.
- 28.-Freeman MR, Schneck FX, Gagnon ML, Corless C, Soker S, Niknejad K, Peoples GE, Klagsbrun M. 1995. Peripheral blood T lymphocytes and lymphocytes infiltrating human cancers express vascular endothelial growth factor: a potential role for T cells in angiogenesis. *Cancer Res*. 55:4140–4145.
- 29.- Soker S, Fidler H, Neufeld G, Klagsbrun M. 1996. Characterization of novel vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on tumor cells that bind VEGF165 via its exon 7-encoded domain. *J. Biol. Chem*. 271:5761–5767.
- 30.-Clauss M. 1996. The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities. Implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. *J. Biol. Chem*. 271:17629–17634.
- 31.-Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. 1992. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*. 359:843–845.
- 32.-Sato K. 1995. Stimulation by thyroid-stimulating hormone and Grave's immunoglobulin G of vascular endothelial growth factor mRNA expression in human thyroid follicles in vitro and flt mRNA expression in the rat thyroid in vivo. *J. Clin. Invest*. 96:1295–1302.
- 33.-Williams B, Quinn-Baker A, Gallacher B.1995. Serum and platelet-derived growth factor-induced expression of vascular permeability factor mRNA by human vascular smooth muscle cells in vitro. *Clin. Sci*. 88:141–147.
- 34.-Albrecht ED, Babischkin JS, Lidor Y, Anderson LD, Udoff LC, Pepe GJ. 2003. Effect of estrogen on angiogenesis in co-cultures of human endometrial cells and microvascular endothelial cells. *Hum Reprod*.18:2039–2047.
- 35.-Ushio-Fukai M, Alexander RW. 2004. Reactive oxygen species as mediators of angiogenesis signaling: role of NAD(P)H oxidase. *Mol Cell Biochem*. 264:85–97.
- 36.- V. Rattan, C. Sultana, Y. Shen and V. K. Kalra. 1997. Oxidant stress-induced transendothelial migration of monocytes is linked to phosphorylation of PECAM-1 . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 273: E453-E461
- 37.- González, L.1999. Virus del Papiloma Humano Biología Molecular . Hospital Clínico de Maracaibo. Dirección Docente.
- 38- Stein J. 1991. Medicina Interna. Tomo II .Salvat Editores S.A.3era Edición. 1545
- 39-Torres, J.1996. Manejo de la citología cervical anormal en el Hospital Universitario del Valle:43
- 40- Grettel C, Faxas M. 2004. Cáncer de cuello uterino: Aspectos Inmunológicos y genéticos de mayor relevancia. *Rev Cubana Med*. 43(1)
- 41.- O' Brien PM, Tsirimonaki E, Coomber DW, Millan DW, Davis JA, Campo MS.2001. Immunoglobulin genes expressed by B-lymphocytes infiltrating cervical carcinomas show evidence of antigen-driven selection. *Cancer Immunol Immunother*. Dec;50(10):523-32.
- 42- Lázaro J, Muniesa J. y Pardo A.1998. Citología Exfoliativa Cervicovaginal (Método de Papanicolaou). Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Obispo Polanco de Truel. *Boletín Oncológico*. 8:46-54.
- 43.- Carreras R, Fernández I, Fuste P, Alameda F, Castellanos E. 1997. Valoración de los factores de riesgo en la neoplasia intraepitelial cervical. *Act ginecol*. 54(3)76-80.
- 44-Cartier, René. 1978. Colposcopia práctica. Editorial científico-médica. Barcelona, España.
- 45.- Valencia, A; Olín, L; Osoria, R. 1998. ¿Cuál es la relación entre el VPH y el cáncer de cuello uterino? *Biología experimental de la división de Ciencias Biológicas y de Salud*. UAM-1.
- 46- Valdespino, V; Valdespino, V.E. 2004. Perspectiva actuales en el estudio y en la atención de las pacientes con cancer cervicouterino. *Ginecol Obstet Mex*.72:29-38.
- 47- Nuñez, JT. 1991. Cervical intraepithelial neoplasia and normal Pap smears. *Rev Obst Gin. Venezuela*. 51(4):2113-7

- 48- Satos S, Maruta J, Ito K, Kono R, Yajima A, Sasaki, K. 1998. Prognostic features of cervical dysplasia, associated with specific types of HPV DNA and cytologic features characteristic of HPV infection in dysplasia. *Acta cytol.*
- 49- Madrid, V.1999. Estudios de los mecanismos involucrados en la inducción de inmunosupresión por el papilomavirus en cáncer uterino. 99
- 50- Lacruz, C; Di Martino,B; Alvarez, E. 2003. Incidencia de los diferentes tipos de papiloma virus humano (HPV) en las lesiones escamosas del cervix uterino. *Revista Española de Patología.*36(1)
- 51- Braunwalal E, Isselbacher K, Petersdor R., Wilson J., Martin J., Fauci A.1999. Principio de Medicina Interna. Tomo I y II. (110 ed) México: Interamericana Mc Graw-Hill. 2585.
- 52-Callejas D. Prevalencia de genotipos del virus de papiloma humano diagnosticados en el Laboratorio Regional de Referencias Viroológicas. Instituto de Investigaciones Clínicas. Maracaibo, Edo Zulia. 1993-1997
- 53- Rivera, R; Agilera, J; Larraín, A.2002. Epidemiología del virus papiloma humano. *Rev. Chil. Obstet Ginecol.* 67(6):501-06
- 54- Crum, C; Nuevo, G. 1998. Genital papillomaviruses and related. *Pathol.* 184(3): 283-290.
- 55- Sheffner, M; Domanczuk; Munger, K; Huijbregtse, J.M; Mietz, J. 1999. Human papilloma functions viral proteins. *Curr. Yop. Microb. Imm.* Vol.183:83-99.
- 56- Robbins, Cotran, Kumar, Collins. 1999. Patología Estructural y Funcional. Interamericana Mc Graw Hill. 6ta edición. Págs 278-346
- 57- Folkman J, D'Amore PA.1996. Blood vessel formation: What is its molecular basis.*CELL* 87:1153-1555
- 58-Sanchez, Y.2001. Papel de la angiogénesis en el crecimiento tumoral. *Rev Cubana Invest Biomed.* 20(3):223-30
- 59-Larsen WJ. 1993. Human embryology England: Churchill Livingstone, 167-204.
- 60-Barillari G, Albonici L, Franzese O, Modesti A, Liberati F, Barillari P. 1998. The basic residues of placenta growth factor type 2 retrieve sequestered angiogenic factors into a soluble form: implications for tumor angiogenesis. *Am Pathol.* 152(5):1161-6.
- 61- Rak , J Filmus , R S Kerbel .1996. Reciprocal paracrine interactions between tumor cells endothelial cells: the "angiogenesis progression" hypothesis. *Eur J Cancer* 32: 2438-2450.
- 62- Dai Y, Zhang X, Peng Y, Wang Z. 2005. The expression of cyclooxygenase-2, VEGF and PGs in CIN and cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* Apr;97(1):96-103
- 63-Hanahan D, Folkman J.1996. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell.* 86:353-358.
- 64- Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Kakolyris S, Kaklamanis L, Barbatis K, O'Byrne KJ.1998. Focal expression of thymidine phosphorylase associates with CD 31 positive lymphocytic aggregation and local neo-angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 18(1A):71-76.
- 65- Campbell SC, Volpert OV, Ivanovich M, Bouck NP.1998.Molecular mediators of angiogenesis in bladder cancer. *Cancer Res.* 58(6):1298-304
- 66- Amaya H, Tanigawa N, Luc C, Matsumura M, Shimomatsuya T, Horiuchi T.1997. Association of vascular endothelial growth factor expression with tumor angiogenesis, survival and thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor expression in human colorectal cancer. *Cancer Lett.* 119(2):227-35.
- 67- A Kaya, B Poyraz, G Celik, A Ciledag, BE Gulbay, H Savas I Savas. 2005. El factor de crecimiento endotelial vascular en los derrames pleurales benignos y malignos *Arch Bronconeumol* . 41: 376 – 379.
- 68- Zetter BR. 1998. Angiogenesis and tumor metastasis *Annu Rev Med.* 49:407-24.
- 69-Obermair A, Wanner C, Bilgi S, Speiser P, Kaider A, Renthaller A.1998. Tumor angiogenesis in stage IB cervical cancer: correlation of microvessel density with survival *Am J Obstet Gynecol.* 178(2):314-9.
- 70-Johnson DA, Yannuzzi IA, Shakin JL, Lightman DA.1998. Lacquer cracks following laser treatment of choroidal neovascularization in pathological myopia. *Retina* 18(2):118-24.
- 71.- Gombos Z, Xu X, Chu CS, Zhang PJ, Acs G.2005. Peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor C expression in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Clin Cancer Res.*1;11(23):8364-71.

- 72.- Wang Z, Ji W, Tang Q, Pan Z. 2004. Relationship among expression of the VEGF gene and MVD with cervical lymph nodes metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. 8(2):100-2.
- 73.- Iantieri LA, Martín GN, Wechsler J, Mitrofanoff M, Raulo Y, Baruch JP. 1998. Vascular endotelial growth factor expresión in expanded tissue: a posible mechanism of angiogenesis in tissue expansion. *Plast Reconstr surg* .101(2):392-8.
- 74.- Vázquez-Santillán K, Vázquez-Ortiz G, Piña-Sánchez P, Pérez-Plascencia C, Alatorre-Tavera B, Mendoza-Lorenzo P, Gaspar-Barba E, Peralta-Rodríguez R, Fragoso-Ontiveros V, Salcedo-Vargas M .2005. Expresión Del Factor De Crecimiento Vascular Endotelial En La Progresión Del Cáncer Cervical Mediante El Uso De Microarreglos De Tejido. *Respyn Edición Especial No. 5*
- 75.-Mitsuhashi A, Suzuka K, Yamazawa K, Matsui H, Seki K, Sekiya S. 2005. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-C levels as tumor markers in patients with cervical carcinoma. *Cancer*. 15;103(4):724-30.
- 76.-Dvorak HF. 1995. Vascular permeability factor vascular endothelial growth factor, microvascular hypermeability and angiogenesis.*Am J Pathol*146:1029.
- 77.- Tanaka H, Yasuda Y, Musha T, Ueda K, Nakamura Y.2005. Hypoxia correlates with angiogenesis in cervical cancers. *Int J Clin Oncol*. 10(1):2.
- 78.- Lefer AM, Lefer DJ.1993. Pharmacology of the endothelium is ischemia-reperfusion and circulatory shock.*Annu Rev Pharmacol Toxicol*.33:71.
- 79.-Thiagarajan RR:1997. The role of leucocyte and endothelial adhesion molecules in ischemia-reperfusion injury.*Thromb Haemost*.78:310.
- 80.-Majno G: Joris: 1995. Apoptosis, oncosis and necrosis. An overview of the cell death. *Am J.Pathol* 146:3.
- 81.- Kurosel, Granger DN:1994. Evidense implicating xanthine oxidase and neutrophils in reperfusion induced microvascular dysfunction. *Ann NY Acad Sci* 723:158.
- 82.- Bernardi P:1996. The permeability transition pore.Control points of a cyclosporine A sensitive mitochondrial channel involved in cell death.*Biochim Biophys Acta* 1275:5.
- 83.-Quián T. 1997. Mitochondrial permeability transition in pH-dependent reperfusion injury to rat hepatocytes. *Am.J.Physiol*. 273:C1783..
- 84.- Knight JA: 1995. Diseases related to oxygen-derived free radicals.*Ann Clin Lab Sci* 25:111-115
- 85.- Lubec G.1996. The hydroxyl radical: from chemistry to human disease. *J Invest Med* 44:324.
- 86.-Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics.1998.*Cancer J Clin* 48:6-29
- 87.- Pierce JD, Cackler AB, Arnett MG. 2004. Why should you care about free radicals? *RN*. 67:38–42.
- 88.- Attaran M, Pasqualotto E, Falcone T, Goldberg JM, Miller KF, Agarwal A, Sharma RK. 2000. The effect of follicular fluid reactive oxygen species on the outcome of in vitro fertilization. *Int J Fertil Womens Med*.45:314–320
- 89.- Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. 1992. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med*.119:598–620.
- 90.- Mello Filho AC, Hoffmann ME, Meneghini R.1984. Cell killing and DNA damage by hydrogen peroxide are mediated by intracellular iron. *Biochem J*. 218:273–275.
- 91.- Gibson GE, Huang HM.2004. Mitochondrial enzymes and endoplasmic reticulum calcium stores as targets of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *J Bioenerg Biomembr*. 36:335–340.
- 92.- Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. 2004. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res*. 567:1–61.
- 93.- Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, Gao S. 2001. Oxidative stress and the ovary. *J Soc Gynecol Investig*.8:S40–42.
- 94.- Jozwik M, Wolczynski S, Szamatowicz M. 1999. Oxidative stress markers in preovulatory follicular fluid in humans. *Mol Hum Reprod*.5:409–413.
- 95.- El Mouatassim S, Guerin P, Menezes Y.1999. Expression of genes encoding antioxidant enzymes in human and mouse oocytes during the final stages of maturation. *Mol Hum Reprod*. 5:720–725..



- 96.-Guerin P, El Mouatassim S, Menezo Y.2001. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum Reprod Update*. 7:175–189.
- 97.- Sabatini L, Wilson C, Lower A, Al-Shawaf T, Grudzinskas JG.1999. Superoxide dismutase activity in human follicular fluid after controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 72:1027–1034.
- 98.- Ishikawa M. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1993. Oxygen radicals-superoxide dismutase system and reproduction medicine. *Endocrine*.45:842–848.
- 99.- Vega M, Johnson MC, Diaz HA, Urrutia LR, Troncoso JL, Devoto L.1998. Regulation of human luteal steroidogenesis in vitro by nitric oxide. *Endocrine* 8:185–191. .
- 100.- Dong M, Shi Y, Cheng Q, Hao M.2001. Increased nitric oxide in peritoneal fluid from women with idiopathic infertility and endometriosis. *J Reprod Med* .46:887–891.
- 101.-Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK.1998. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update*. 4:3–24.
- 102.- Reynaert NL, Ckless K, Wouters EF, van der Vliet A, Janssen-Heininger YM.2005. Nitric oxide and redox signaling in allergic airway inflammation. *Antioxid Redox Signal*.7:129–143
- 103.- Schrier RW, Wang W. 2004.Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*.351: 159–169.
- 104.- Osborn BH, Haney AF, Misukonis MA, Weinberg JB. 2002.Inducible nitric oxide synthase expression by peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*.77:46–51.
- 105.- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T.1998.Endothelial nitric oxide synthetase in the endometrium during the menstrual cycle in patients whit endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*.69:303-308.