



UNIVERSIDAD VERACRUZANA

**FACULTAD DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**



ANTOLOGÍA DE MORFOFISIOLOGÍA



ELABORARON:

Dr. Eduardo Rivadeneyra Domínguez

Dra. Minerva Hernández Lozano

Dra. Luz Irene Pascual Mathey

Dra. Tania Molina Jiménez

Dra. Blandina Bernal Morales

Xalapa- Veracruz, México.

PRESENTACIÓN

La presente antología tiene como objetivo proporcionar un conjunto de información complementaria sobre la Morfofisiología que un licenciado en Química Farmacéutica Biológica debe consultar para reconocer la aplicación de esta disciplina en el campo clínico. Dicha información recopilada de diferentes fuentes permitirán al estudiantado desarrollar sus capacidades de análisis crítico y deducción, en temas de salud en el ser humano y la etiología de diferentes enfermedades, de tal forma que acompañado del facilitador se promoverá el aprendizaje significativo.

El trabajo colegiado dentro de la academia de ciencias biomédicas en la facultad de Química Farmacéutica Biológica en la región Xalapa, ha permitido la elaboración de esta antología. Con ella, el estudiantado encontrará material didáctico que refuerza los aprendizajes obtenidos en el aula y en el laboratorio de Morfofisiología para comprender desde la función y la forma de los tejidos hasta la complejidad del funcionamiento integrado de los sistemas de órganos en el ser humano y sus trastornos.

Aprovechando los beneficios que este material (junto con sus aprendizajes teóricos y de laboratorio) le proporciona al estudiante de Q.F.B., se garantiza que el futuro profesionalista se desempeñe con responsabilidad y dominio del conocimiento en Morfofisiología para ejercer en el ámbito profesional, dejando siempre en alto el nombre y prestigio de su alma máter.

JUSTIFICACIÓN

La experiencia educativa de Morfofisiología abarca los temas más significativos en las ciencias anatómicas, morfológicas y fisiológicas. Debido a la considerable extensión de dichas disciplinas, se procura el suficiente acercamiento a estas áreas del conocimiento como antecedente imprescindible para las experiencias educativas disciplinares y terminales del Q.F.B. Por lo tanto, el trabajo del aprendizaje teórico y de laboratorio que el estudiante cursa se apoya con la consulta de esta antología de conocimientos aplicados en el campo clínico.

En congruencia con el sistema de enseñanza MEIF de la Universidad Veracruzana basado en competencias, el alumno deberá desarrollar sus capacidades de juicio crítico y analítico en un ambiente de ética, templanza y seriedad ante la exposición de trastornos en la morfofisiología de tejidos, órganos y sistemas.

INTRODUCCIÓN

Las antologías son una recopilación estructurada de información seleccionada de diversas fuentes académicas sobre la totalidad temática de una experiencia educativa cuya finalidad es que los estudiantes apliquen sus conocimientos tanto teóricos como de laboratorio en la comprensión de una disciplina particular.

En el caso de la Morfofisiología, al ser una experiencia clave para el Q.F.B. que se cursa en modalidad teoría y en modalidad laboratorio, el estudiante aborda conocimientos reforzados con el saber y el saber hacer. El aprendizaje significativo que la antología le deja al estudiante consistirá en comprender complementariamente algún trastorno inherente a la forma o función de algún tejido, órgano o sistema de órganos en el ser humano, el cual le permita transitar hacia las experiencias educativas disciplinares donde la medición de los fenómenos biológicos en los organismos le permita apoyar al diagnóstico médico a través de los análisis clínicos.

Dado que nuestra dependencia opera dentro del Modelo MEIF en el plan 2012, un plan reestructurado acorde a los lineamientos de la Universidad Veracruzana, la experiencia educativa Morfofisiología se imparte con un programa de estudios rediseñado que incluye materiales de aprendizaje en teoría y laboratorio complementados con esta antología para abordar de forma congruente los saberes axiológicos y heurísticos de dicha experiencia educativa.

Dicha antología consta de 18 documentos basados en literatura reciente acerca de cada una de los temas del curso teórico. Para cada capítulo se lista cada artículo y su contribución al tema, seguido de la primera página como referencia, aunque al final se incluyen los 18 documentos completos. Cada uno tiene el objetivo a alcanzar y la dinámica de reflexión sobre su contenido, lo cual se realizará dentro del aula en caso de contar con el tiempo o bien, como actividad extraclase.

ÍNDICE

	Pág.
TEMA 1. LENGUAJE ANATÓMICO	
Antología 1. Rat brain atlas	1
Antología 2. Análisis del uso de la terminología anatómica entre los estudiantes de la asignatura de anatomía de la licenciatura en medicina de la facultad de medicina de la UNAM	2
TEMA 2. TEJIDOS	
Antología 3. Características generales de los tejidos básicos o primarios	4
Antología 4. Descripción de 3 casos de infecciones de piel y tejidos blandos por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	5
TEMA 3. NEUROFISIOLOGÍA	
Antología 5. Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA) y sus variantes	7
Antología 6. Actualización en la enfermedad de Parkinson	8
TEMA 4. SISTEMA ENDÓCRINO	
Antología 7. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: Una actualización.	10
Antología 8. Enfermedad tiroidea: una aproximación clínica y genética	11
TEMA 5. APARATOS REPRODUCTORES MASCULINO Y FEMENINO	
Antología 9. Síndrome de ovario poliquístico. Diagnóstico y manejo	13
Antología 10. Actualización sobre cáncer de próstata	14
TEMA 6. SISTEMA CARDIOVASCULAR	
Antología 11. Un caso de poliartritis y pancarditis secundario a faringitis no tratada	16
Antología 12. Insuficiencia cardíaca: Aspectos básicos de una epidemia en aumento.	17
TEMA 7. SISTEMA RESPIRATORIO	
Antología 13. Nuevos avances en el tratamiento de la EPOC	19
Antología 14. Aspectos básicos del manejo de la vía aérea: anatomía y fisiología.	20
TEMA 8. SISTEMA DIGESTIVO	
Antología 15. Actualización sobre los medicamentos biocomparables en la enfermedad inflamatoria intestinal: posición y recomendación en México	22
Antología 16. Microbiota intestinal en la salud y en la enfermedad.	23
TEMA 9. SISTEMA RENAL	
Antología 17. Nanotecnología avances y expectativas en urología	25
Antología 18. Insuficiencia renal aguda.	26

TEMA 1. Lenguaje anatómico

Referencia	Contribución al tema
<p>Antología 1. Rat brain atlas. Disponible en: http://labs.gaidi.ca/rat-brain-atlas/?ml=2&ap=.1&dv=2</p>	<p>En este sitio de internet el estudiante podrá de manera interactiva establecer las coordenadas estereotáxicas para observar los puntos exactos de localización de un sitio en los planos coronal y sagital del cerebro de la rata. Se aplican los conocimientos de lenguaje anatómico y planos.</p>
<p>Antología 2. MONTEMAYOR, F. B. G.; HERRERA, V. I. & SOTO, P. A. Análisis del uso de la terminología anatómica entre los estudiantes de la asignatura anatomía de la licenciatura en medicina, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Int. J. Morphol., 34(4):1280-1284, 2016.</p>	<p>Con esta lectura los estudiantes se dan cuenta de la frecuencia del uso de la terminología anatómica en la comunidad estudiantil de medicina, quienes son los que mas la deben emplear, pero además la lectura para el QFB que es un profesional que trabaja de cerca con la comunidad médica, representa una investigación de la importancia de comunicarse con un lenguaje técnico entre profesionales y disminuir el uso de términos coloquiales o incorrectos.</p>

Antología 1. Atlas del cerebro de la rata.
Antología 1.pdf

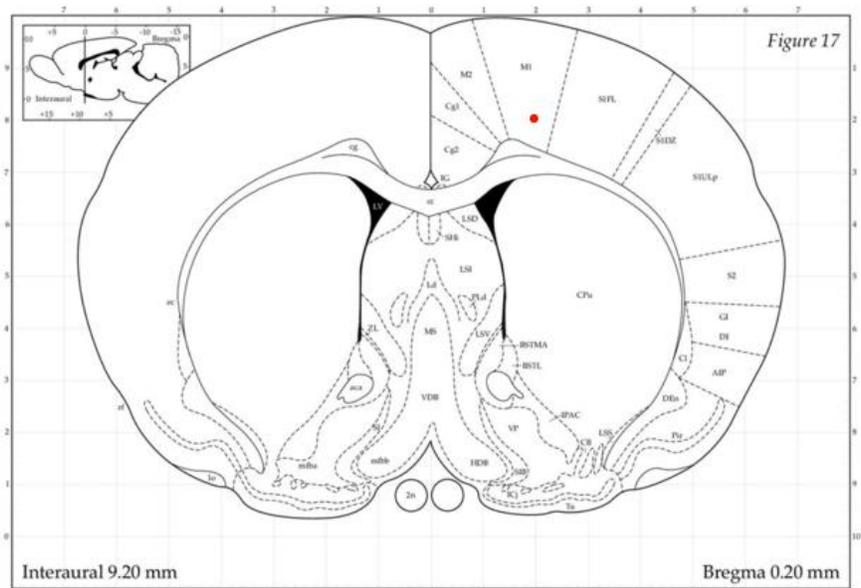
labs.gaidi.ca/rat-brain-atlas/?ml=2&ap=.1&dv=2

Rat Brain Atlas

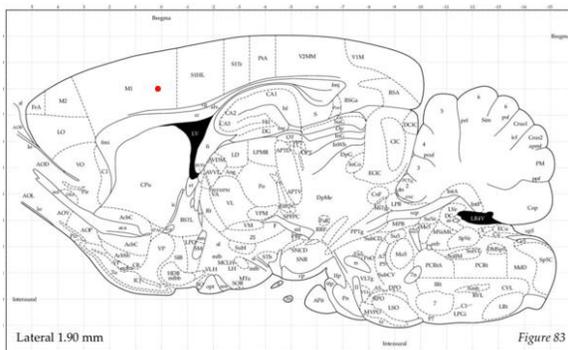
ML 2 mm AP .1 mm DV .2 mm Submit

Mouse Brain Atlas • CPU caudate putamen (striatum) • MATLAB API

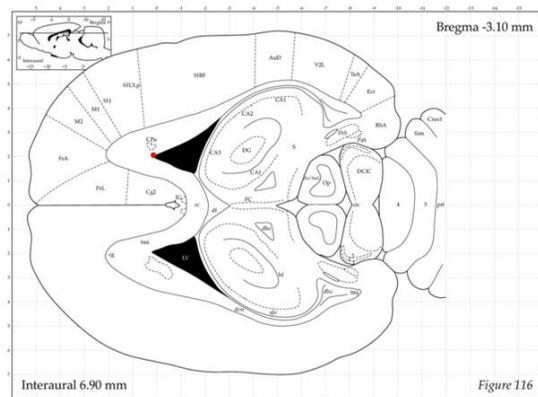
Coronal



Sagittal



Horizontal



Atlas Source: Paxinos, George, and Charles Watson. *The rat brain in stereotaxic coordinates: hard cover edition*. Access Online via Elsevier, 2006.

A tool by [Matt Gaidica](#)

Antología 2.

Int. J. Morphol.,
34(4):1280-1284, 2016.

Análisis del uso de la Terminología Anatómica entre los Estudiantes de la Asignatura Anatomía de la Licenciatura en Medicina, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México

Analysis of the use of the Anatomical Terminology Between Students of Anatomy Courses at the Faculty of Medicine of the Universidad Nacional Autónoma de México

Beatriz Georgina Montemayor Flores^{*}; Ismael Herrera Vázquez^{*} & Antonio Soto Paulino^{*}

MONTEMAYOR, F. B. G.; HERRERA, V. I. & SOTO, P. A. Análisis del uso de la terminología anatómica entre los estudiantes de la asignatura anatomía de la licenciatura en medicina, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. *Int. J. Morphol.*, 34(4):1280-1284, 2016.

RESUMEN: La Anatomía puede ser considerada el primer campo científico específico dentro del área de la medicina, es una ciencia concreta, utilizada para describir las estructuras del cuerpo humano, para lo cual ha desarrollado un lenguaje descriptivo específico, preciso, universal, inequívoco, denominado "Terminología Anatómica" (TA). El Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), privilegia el uso de la TAI considerando que los alumnos deben conocerla y utilizarla desde el primer año de la licenciatura en medicina, sin embargo, existe cierta resistencia por parte de alumnos y profesores, los cuales recurren en más de una ocasión al uso de epónimos. El propósito de esta investigación fue el de conocer las condiciones de uso que la TA presenta entre los estudiantes del primer año de la licenciatura en medicina en la Facultad de Medicina UNAM, participaron 182 estudiantes de la asignatura Anatomía durante el ciclo escolar 2011-2012. El análisis de los resultados pone en evidencia que el 60.2 % de los alumnos utilizan preferentemente los términos propuestos por la TAI durante el desarrollo de las clases de Anatomía, mientras que fuera de clase solamente el 52.1 % la utilizan. Es posible que estas pautas en el uso de la TA afecten el aprendizaje del lenguaje médico científico que los alumnos utilizarán durante toda su vida profesional.

PALABRAS CLAVE: Anatomía; Terminología Anatómica Internacional; Educación Médica.

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos principales de la formación preclínica es que los alumnos se familiaricen y utilicen el lenguaje médico necesario para conceptualizar los problemas que enfrentarán durante su formación clínica (Aziz *et al.*, 2002), la Anatomía es una ciencia concreta, utilizada para describir las estructuras que integran el cuerpo humano, para lo cual ha necesitado desarrollar un lenguaje descriptivo específico, preciso, universal, inequívoco, denominado "Terminología Anatómica" (TA), es un lenguaje utilizado como una herramienta que permite la comunicación entre los profesionistas del área de la salud, que contiene los términos necesarios para nombrar, identificar, describir y ubicar espacialmente a los órganos corporales, así como las relaciones entre ellos,

su uso es regulado y aceptado internacionalmente (Aziz *et al.*) y facilita el diálogo sobre las estructuras corporales tanto en el estado de salud como en la enfermedad (Whitmore, 1999).

La Anatomía puede ser considerada el primer campo científico específico dentro del área de la medicina, el origen de la terminología que utiliza es antiguo, producto de la intensa exploración del cuerpo humano que dejó a su paso una extensa lista de nuevos términos anatómicos, la cual se complicó hacia finales del siglo XIX. Durante 1887 en Alemania se inició la revisión de la terminología con el propósito de establecer un idioma común capaz de facilitar la comunicación entre las disciplinas

^{*} Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

TEMA 2. TEJIDOS

Referencia	Contribución al tema
<p>Antología 3. Iglesias-Ramírez B, Rodríguez-Pérez I. Características generales de los tejidos básicos o primarios. s/f. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/tejidoconectivo1_1.pdf</p>	<p>La antología 3 es una recopilación teórica que sirve de repaso del tema de tejidos. Su lenguaje es sencillo y resume el tema de tal manera que el estudiante puede reforzar lo aprendido en clase con la lectura del libro de apoyo, comparar términos y realizar un examen rápido de repaso para verificar aprendizajes de contenido.</p>
<p>Antología 4. Martínez ME, Grenón SL, López OH, Leguizamón LB, Mollerach ME, von Specht MH. Descripción de 3 casos de infecciones de piel y tejidos blandos por <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Rev Argent Microbiol 2017; 49(2): 142-145.</p>	<p>Con la lectura de casos clínicos, esta antología pretende que los estudiantes apliquen los conocimientos del tema tejidos a la problemática de salud que pueden presentar las personas cuando un microorganismo invade tejidos blandos y la piel en edad infantil. Se sugiere realizar mesa de discusión con la antología</p>

Antología 3.

ESTUDIO DE LOS TEJIDOS.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS TEJIDOS BÁSICOS O PRIMARIOS

MSc. Lic. Belén Z. Iglesias Ramírez

Dra. CM Irene Rodríguez Pérez

Dpto. de Histología ICBP Victoria de Girón

Al iniciar el estudio de los tejidos, y antes de comenzar su descripción detallada, debemos dejar establecido, que todos los tejidos corporales están compuestos por: **CÉLULAS, MATRIZ EXTRACELULAR Y LÍQUIDO TISULAR.**

Conocidas ya, por el estudio del tema anterior, las células en general y las particularidades de algunos grupos de células, a través de los modelos celulares, ahora nos adentraremos en las particularidades de ellas cuando forman los tejidos, y haremos especial énfasis en la matriz extracelular y la formación y circulación del líquido tisular.

Un tejido básico puede definirse, como un agrupamiento de células con morfología semejante, cuyos productos especializados tienen una función común y su origen puede deberse a cualquiera de las tres hojas embrionarias: Ectodermo, Endodermo y Mesodermo, siendo las más comunes las dos primeras.

Su clasificación, en variedades, puede ser hecha bajo diferentes puntos de vista, por lo que tendremos en cuenta la más generalizada que es en base a la estructura microscópica y a la función que desempeñan. Por lo que, los rasgos más característicos para identificar, diferenciar y clasificar los tejidos deben extraerse del conocimiento del **TIPO, PROPOCIÓN Y DISTRIBUCIÓN** de las células que difieren entre sí por estar estructuralmente especializadas y desempeñar funciones particulares que dependen de las propiedades fisiológicas del protoplasma y la estructura de la matriz extracelular, quedando clasificados, como Epitelial, Conjuntivo, Muscular y Nervioso contando además cada uno de ellos con particularidades que los subclasifican.

Ninguno de estos tejidos existe de manera independiente, sino relacionados unos con los otros para formar los órganos, definiendo a estos como un grupo anatómicamente diferenciado de tejidos de diversos tipos y orígenes, que desempeñan funciones específicas.

Al observar un órgano al microscopio, estos presentan una estructura, que por sí sola los identifica en su particularidad, sin embargo tienen patrones comunes en su anatomía macroscópica por la distribución regular de los tejidos, por lo que pueden generalizarse como: **ÓRGANOS TUBULARES, ÓRGANOS MACIZOS Y SECCIONES CORPORALES O SISTEMAS ESQUÉLÉTICOS.** Esta forma de organización presenta característica que van de lo general a lo particular, lo que ayuda a su comprensión y estudio.

MODELO DE ÓRGANO TUBULAR

Antología 4.

Rev Argent Microbiol. 2017;49(2):142–145



REVISTA ARGENTINA DE
MICROBIOLOGÍA

www.elsevier.es/ram



INFORME BREVE

Descripción de 3 casos de infecciones de piel y tejidos blandos por *Streptococcus pneumoniae*



Mónica Elisabeth Martínez^{a,b}, Sandra Liliana Grenón^b, Oscar Herminio López^c,
Lorena Beatriz Leguizamón^a, Marta Eugenia Mollerach^d y Martha Helena von Specht^{a,b,*}

^a Laboratorio de Bacteriología, Hospital Provincial de Pediatría «Dr. F. Barreyro», CEDIT, CONICET, Posadas, Misiones, Argentina

^b Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones, Posadas, Misiones, Argentina

^c Sector Infectología, Hospital Provincial de Pediatría «Dr. Fernando Barreyro», Posadas, Misiones, Argentina

^d Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 6 de julio de 2016; aceptado el 19 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 14 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Streptococcus pneumoniae;
Infecciones de piel y tejidos blandos;
Niños

KEYWORDS

Streptococcus pneumoniae;
Skin and soft tissue infections;
Children

Resumen El papel de *Streptococcus pneumoniae* como agente causal de infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) es inusual y de difícil interpretación clínica. Describimos 3 casos documentados (años 2010, 2011 y 2015) en pacientes internados en el Hospital Provincial de Pediatría de Misiones, detectados durante 10 años de vigilancia de enfermedades invasivas (EI). Estos casos correspondieron a 2 niñas de 8 y 7 meses y a un varón de 2 años con diagnóstico de absceso glúteo, celulitis preseptal y piodermitis, respectivamente. Todos eran eutróficos, con buen estado general al ingreso, uno de ellos seropositivo para virus de la inmunodeficiencia humana. Los aislamientos presentaron características de sensibilidad a antimicrobianos y serotipos que se enmarcaron dentro de la epidemiología local de las EI neumocócicas.

A pesar de la baja frecuencia, la etiología de *S. pneumoniae* en IPTB debe considerarse. Nuestros hallazgos revalorizan el papel del laboratorio en el diagnóstico por cultivo y contribuyen a documentar el comportamiento de este patógeno.

© 2017 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Description of 3 cases of skin and soft tissue infections caused by *Streptococcus pneumoniae*

Abstract The role of *Streptococcus pneumoniae* as a causative agent of skin and soft tissue infections (SSTI) is unusual and its clinical interpretation is difficult. We describe here three cases of SSTI due to *S. pneumoniae* in patients admitted to the Provincial Pediatric Hospital

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mvenspecht@fceqyn.unam.edu.ar (M.H. von Specht).

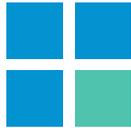
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2016.12.005>

0325-7541/© 2017 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TEMA 3. NEUROFISIOLOGÍA

Referencia	Contribución al tema
<p>Antología 5. GBS/CIDP Foundation International. Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA) y sus variantes. Programa general para la persona sin conocimientos médicos. 10ª edición. 2010. Disponible en: https://www.gbs-cidp.org/wp-content/uploads/2012/01/OverviewSPA.pdf</p>	<p>La antología que se presenta es un documento de una fundación que actualiza el conocimiento de un síndrome del sistema nervioso llamado Guillain-Barré. Pero también constituye una programa de apoyo para familiares y pacientes donde se encuentra información para dar un seguimiento de la recuperación. Los contenidos de neurona, mielina, nervios periféricos, conducción nerviosa, neuropatía, se comprenden mejor cuando se aplican al entendimiento del síndrome. Se sugiere la actividad de responder a preguntas prácticas del tema.</p>
<p>Antología 6. Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro A, Obseo JA. Actualización en la enfermedad de Parkinson. Rev Med Clin Condes 2016; 27(3): 363-379.</p>	<p>Los alumnos fortalecen su conocimiento de la neurofisiología con la lectura de esta antología, en la que se describe que la enfermedad de Parkinson es un problema de salud con relativa frecuencia que afecta la función motora controlada por el sistema nervioso central. Se revisa también su tratamiento y perspectivas a futuro. Se sugiere la actividad de responder a preguntas prácticas del tema.</p>

Antología 5.



GBS | CIDP

Foundation International

**Síndrome de Guillain-Barré,
polineuropatía desmielinizante inflamatoria
aguda (PDIA) y sus variantes**

**Panorama general para la persona
sin conocimientos médicos**

Servicios para los pacientes que padecen SGB, PDIA y sus variantes:
apoyo, educación, investigación e intercesión

Publicación de
GBS/CIDP
Foundation International
Décima edición, 2010

Financiado a través de una beca educativa de CSL Behring

Antología 6.

[REV. MED. CLIN. CONDES - 2016; 27(3) 363-379]

ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD
DE PARKINSON

PARKINSON'S DISEASE: A REVIEW

DR. RAÚL MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ. (1), DRA. CARMEN GASCA-SALAS C. (1), DR. ÁLVARO SÁNCHEZ-FERRO (1), DR. JOSÉ ÁNGEL OBESO (1).

(1) HM CINAC. Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Móstoles, Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.

Email: rmf.neuro@hotmail.com

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo complejo y de presentación heterogénea. Aunque aún no se dispone de ningún fármaco que enlentezca la progresión de la enfermedad, existe un arsenal terapéutico extenso y eficaz para el control sintomático en cada una de sus fases, por lo que es importante realizar un diagnóstico preciso así como un correcto manejo de fármacos que garantice un estado óptimo en los paciente que la sufren, lo que resultará en una mejora en su calidad de vida. Además, dado que es el trastorno neurodegenerativo más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer y que su factor de riesgo principal es la edad, la enfermedad de Parkinson supone, cada vez más, un reto de salud pública en nuestras sociedades occidentales progresivamente envejecidas. Esta revisión pretende actualizar los aspectos clínicos y diagnósticos fundamentales de la enfermedad de Parkinson así como las principales estrategias terapéuticas disponibles.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, manifestaciones motoras, síntomas no motores, diagnóstico, tratamiento, levodopa.

SUMMARY

Parkinson's disease is a complex and clinically heterogeneous neurodegenerative disturbance. In spite

of the unavailability of a drug to slow disease progression, there is a wide and effective battery of symptomatic treatments for each stage of the condition. Therefore, an accurate diagnosis and an appropriate management is mandatory to ensure an optimal state of the patients in order to improve their quality of life. In addition, Parkinson's disease is the second most frequent neurodegenerative condition after Alzheimer's disease and aging is its main risk factor. For these reasons, it has become a sociosanitary challenge in occidental gradually aging societies. This review aims to update the principal clinical and diagnostic aspects of Parkinson disease as well as the main therapeutic strategies available.

Key words: Parkinson's disease, motor features, non-motor features, diagnosis, treatment, levodopa.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo complejo de aparición en la edad adulta y que constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás de la demencia tipo Alzheimer. Su etiología es desconocida y, en términos generales, la causa subyacente sería la combinación de factores ambientales y genéticos. Su base anatomopatológica se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la

Artículo recibido: 14-04-2016

Artículo aprobado para publicación: 19-05-2016

363

TEMA 4. SISTEMA ENDOCRINO

Referencia	Contribución al tema
<p>Antología 7. Gutiérrez-Rodelo C, Roura.Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: Una actualización. Gac Med Mex 2017; 153: 214-228.</p>	<p>Para comprender la importancia del sistema endocrino, se repasa la antología de los mecanismos moleculares que ocurren en la diabetes mellitus tipo 2, cuya característica principal es la resistencia a la insulina. El alumno en esta antología aplica los conocimientos previos de la experiencia educativa de biología celular y los integra con la presente experiencia educativa de morfofisiología. Se sugiere realizar una crucigrama con la terminología empleada.</p>
<p>Antología 8. Ramírez Pulgarin S, Martínez-Sánchez LM, Jaramillo-Jaramillo LI. Enfermedad tiroidea: una aproximación clínica y genética. Arch Med (Manizales) 2016; 16(2): 359-352.</p>	<p>Las funciones desarrolladas por la glándula tiroidea son de gran importancia para los diferentes procesos metabólicos que se desarrollan constantemente en el cuerpo humano; es por esto que las patologías tiroideas por su alta frecuencia y variabilidad las debe comprender el QFB en la práctica clínica, principalmente por el abordaje adecuado en la detección precoz con pruebas de laboratorio y un tratamiento eficaz y oportuno aplicando los conocimientos de la farmacología. Se sugiere analizar el plan de estudios de la carrera de QFB para identificar las experiencias educativas que aborda la presente antología.</p>

Antología 7.

Contents available at PubMed
www.anmm.org.mx

Gac Med Mex. 2017;153:214-28

GACETA MÉDICA DE MÉXICO

ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina:
Una Actualización**

Citlaly Gutiérrez-Rodelo, Adriana Roura-Guiberna y Jesús Alberto Olivares-Reyes*

Laboratorio de Transducción de Señales, Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (IPN), Ciudad de México, México

Resumen

Las acciones biológicas de la insulina se inician al activar su receptor de membrana, el cual desencadena múltiples vías de señalización que median sus acciones biológicas. Debido a la importancia de la regulación de funciones metabólicas promotoras del crecimiento y la proliferación celulares, las acciones de la insulina son altamente reguladas para promover el adecuado funcionamiento metabólico y el balance energético. Si estos mecanismos se ven alterados, se puede producir una condición conocida como resistencia a la insulina, que es la consecuencia de una señalización deficiente de la insulina causada por mutaciones o modificaciones postraduccionales de su receptor o de moléculas efectoras localizadas río abajo del mismo. La resistencia a la insulina es una de las principales características de las manifestaciones patológicas asociadas con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), una de las primeras causas de muerte en México y en todo el mundo. En años recientes, se ha identificado que condiciones como la inflamación, el estrés del retículo endoplásmico (ER) y la disfunción mitocondrial promueven la resistencia a la insulina. El objetivo de la presente revisión es dilucidar los aspectos moleculares de la resistencia a la insulina, con particular énfasis en el papel que juegan la inflamación, el estrés del retículo y la disfunción mitocondrial.

PALABRAS CLAVE: Insulina. Resistencia a la insulina. Inflamación. Estrés del retículo endoplásmico. Disfunción mitocondrial.

Abstract

The biological actions of insulin are initiated by activating its membrane receptor, which triggers multiple signaling pathways to mediate their biological actions. Due to the importance of metabolic regulation and promoting functions of cell growth and proliferation, insulin actions are highly regulated to promote proper metabolic functioning and energy balance. If these mechanisms are altered, this can lead to a condition known as insulin resistance, which is the consequence of a deficient insulin signaling caused by mutations or post-translational modifications of the receptor or effector molecules located downstream. Insulin resistance is one of the main characteristics of pathological manifestations associated with type 2 diabetes mellitus, one of the leading causes of death in Mexico and worldwide. In recent years, it has been found that conditions such

Correspondencia:

*Jesús Alberto Olivares-Reyes
Laboratorio de Transducción de Señales
Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN
Av. Instituto Politécnico Nacional, 2508
Col. San Pedro Zacatenco
C.P. 07360, Ciudad de México, México
E-mail: jolivare@cinvestav.mx

Fecha de recepción: 02-10-2015

Fecha de aceptación: 12-10-2015

ENFERMEDAD TIROIDEA: UNA APROXIMACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA

SERGIO RAMÍREZ PULGARÍN¹, LINA MARÍA MARTÍNEZ SÁNCHEZ¹,
LAURA ISABEL JARAMILLO JARAMILLO¹

Recibido para publicación: 09-10-2016 - Versión corregida: 10-10-2016 - Aprobado para publicación: 15-10-2016

Resumen

La glándula tiroides, es uno de los órganos endocrinos encargado de la regulación de diferentes procesos metabólicos, sintetiza las hormonas tiroideas, tiroxina y triyodotironina, necesarias para el funcionamiento del organismo. El hipotiroidismo, es una condición en la cual la glándula tiroides no puede producir la suficiente cantidad de hormonas tiroideas necesarias para cumplir con el requerimiento tisular, es el desorden más común de la tiroides y una de las principales alteraciones endocrinas. Las causas más comunes son la deficiencia de yodo y la tiroiditis autoinmune linfocítica crónica. El cuadro clínico del hipotiroidismo es bastante amplio afectando diferentes órganos y sistemas. El manejo de esta patología se hace con reemplazo hormonal, para ello levotiroxina es la indicación. El hipertiroidismo por su parte, hace referencia al incremento sostenido de las hormonas tiroideas debido al aumento de biosíntesis y secreción de la tiroides. Entre las principales causas se encuentra la enfermedad de Graves Basedow (EG). Su presentación clínica es amplia y varía de asintomática a una tormenta tiroidea que compromete la vida del paciente. El tratamiento está basado en medicamentos antitiroideos pero también se han diseñado otras alternativas como yodo radioactivo y tiroidectomía. También las enfermedades que afectan directamente la tiroides, como el cáncer, son de gran importancia; la evidencia obtenida en numerosos estudios sugiere que los polimorfismos genéticos influyen el riesgo de carcinogénesis y que la susceptibilidad genética es un factor importante para el desarrollo del cáncer. Los avances genéticos en esta patología han permitido una comprensión mas a fondo de las diferencias en el comportamiento de los trastornos tiroideos entre una persona y otra, así mismo han generado un nuevo punto de partida para el tratamiento farmacológico.

Palabras clave: hipotiroidismo, hipertiroidismo, enfermedades de la tiroides, genética.

Ramírez-Pulgarín S, Martínez-Sánchez LM, Jaramillo-Jaramillo LI. Enfermedad tiroidea: Una aproximación clínica y genética. Arch Med (Manizales) 2016; 16(2):359-72.

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 16 N° 2, Julio-Diciembre 2016, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Ramírez Pulgarín S.; Martínez Sánchez L.M.; Jaramillo Jaramillo L.I.

1 Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Teléfono: +57(4) 4936300 fax: +57(4) 2572428 (linam.martinez@upb.edu.co)

Enfermedad tiroidea: una aproximación clínica y genética

pp 359-372

TEMA 5. APARATOS REPRODUCTORES MASCULINO Y FEMENINO

Referencia	Contribución al tema
<p>Antología 9. Sir T, Preisler J, Magendzo A. Síndrome de ovario poliquístico. Diagnóstico y manejo. Rev Med Clin Condes 2013; 24(5): 818-826.</p>	<p>Con esta antología, el alumno aprende que el síndrome del ovario poliquístico es una enfermedad metabólica y endocrina que afecta al aparato reproductor femenino. Así, los conceptos de la anatomía y fisiología del ovario se refuerzan e incluso se discuten por su aplicación en una patología de origen multifactorial, también asociado a sobrepeso y diabetes. Se sugiere un reporte de epidemiología del síndrome en población mexicana para conocer su estadística.</p>
<p>Antología 10. Ruiz-López AI, Pérez-Mesa JC, Cruz-Bautista Y, González-Lorenzo LE. Actualización sobre cáncer de próstata. Correo Científico Médico de Holguín 2017; 3: 876-887.</p>	<p>El cáncer de próstata es un problema de salud que se hace complejo por su tardía presentación y elevada incidencia. Es relevante que los estudiantes de QFB conozcan los avances en el tema con el objetivo de contribuir al diagnóstico oportuno de esta enfermedad con el trabajo de laboratorio que contribuirá, a elevar las posibilidades de diagnóstico oportuno, curación y a mejores pronósticos. Se sugiere un reporte de epidemiología del cáncer de próstata en población mexicana para conocer su estadística.</p>

Antología 9.

[REV. MED. CLIN. CONDES - 2013; 24(5) 818-826]

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.
DIAGNÓSTICO Y MANEJO

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

DRA. TERESA SIR P. (1), DRA. JESSICA PREISLER R. (2), DR. AMIRAM MAGENDZO N. (3)

1. Profesor de Medicina. Universidad de Chile. Jefe del Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Unidad de Medicina Reproductiva, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes.
2. Investigador Asociado Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.
3. Unidad de Medicina Reproductiva, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes.

Email: tsir@vtr.net

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino metabólico altamente prevalente y se considera en la actualidad una patología familiar. Su presencia debe sospecharse en cualquier adolescente o mujer en edad reproductiva con hirsutismo u otras manifestaciones cutáneas de hiperandrogenismo, irregularidades menstruales y obesidad. El síndrome de ovario poliquístico es un diagnóstico de exclusión y por lo tanto, debe diferenciarse de los cambios fisiológicos propios de la edad y de otros trastornos hiperandrogénicos que requieren de una terapia específica. El diagnóstico oportuno es importante ya que este síndrome se asocia a riesgos reproductivos, oncológicos y metabólicos. Lo anterior implica que estas pacientes deben ser diagnosticadas y tratadas oportunamente, necesitan ser informadas y educadas sobre su patología y finalmente, ser controladas en forma prolongada. Independiente del motivo por el cual consulta la paciente, el tratamiento debe iniciarse siempre con la corrección de las alteraciones metabólicas.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, oligo-ovulación.

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a highly prevalent endocrine metabolic disorder and it is presently considered as a family pathology. Its presence should be suspected in any adolescent or woman in reproductive age with hirsutism or other skin manifestations of hyperandrogenism, menstrual irregularities and obesity. Polycystic ovary syndrome is an exclusion diagnosis and, therefore, should be distinguished from the physiological

changes typical for the age and from other hyperandrogenic disorders requiring specific therapy. Early diagnosis is important since this syndrome is associated with reproductive, oncologic and metabolic risks. The above implies that these patients should be timely diagnosed and treated, they need to be informed and educated about their pathology and, finally, followed up for a long term. Independent of the reason for patient consultation, the treatment should always begin with correction of the metabolic derangements.

Key words: Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, oligo-ovulation.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), también denominado hiperandrogenismo ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica, es una disfunción endocrino-metabólica de alta prevalencia. Es la causa más común de hiperandrogenismo con una incidencia de un 3% tanto en mujeres adolescentes como adultas. Se estima, que está presente en el 75% de las mujeres hirsutas y en el 10% de las mujeres premenopáusicas. En los últimos años se ha podido establecer, que este trastorno no sólo está limitado a la mujer en etapa reproductiva sino que puede manifestarse desde el período prepuberal y quizás antes. Su etiología es incierta y se manifiesta por síntomas y signos variados que afectan a cada mujer en forma particular. Entre ellos destacan las irregularidades menstruales, las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, la obesidad, la infertilidad, la resistencia insulínica (RI) y el aspecto poliquístico de los ovarios en la ultrasonografía.

Además, la mayoría de las mujeres con SOP (60-80%) presentan RI y una hiperinsulinemia compensatoria que puede presentarse en personas de peso corporal normal (1). La RI juega un papel preponderante

818

Artículo recibido: 05-04-2013

Artículo aprobado para publicación: 17-06-2013

Antología 10.

CORREO CIENTÍFICO MÉDICO
DE HOLGUÍN

CCM

ISSN 1560-4381
CCM 2017; (3)

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Actualización sobre cáncer de próstata**Update on Prostate Cancer****Ana Isabel Ruiz López ¹, Juan Carlos Pérez Mesa ², Yanelis Cruz Batista ³, Lienny Eliza González Lorenzo ⁴**

1. Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
2. Especialista de Segundo Grado en Bioestadística. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
3. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, Fisiología Normal y Patológica. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
4. Estudiante de Medicina. Segundo año. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Cuba.

RESUMEN

El cáncer de próstata es una neoplasia hormono-dependiente de importante heterogeneidad. El comportamiento clínico, la respuesta a tratamientos y la supervivencia varían dependiendo de cada paciente. Más del 95% de los cánceres prostáticos son adenocarcinomas, las variantes que no lo son pueden dividirse en dos grupos con base en su origen celular: epitelial y no epitelial. Las variantes epiteliales son más diferenciadas y biológicamente menos agresivas, mientras que las no epiteliales tienen un comportamiento muy invasor. Su tratamiento está orientado al alivio de la sintomatología, al control de su expansión y a elevar las probabilidades de curación.

Palabras clave: Neoplasias, neoplasias de próstata, tratamiento.

TEMA 6. SISTEMA CARDIOVASCULAR

Referencia	Contribución al tema
<p>Antología 11. Castillo K, Nieto N, Núñez A. Un caso de poliartritis y pancarditis secundario a faringitis no tratada. Rev Méd Cient 2010; 23(1):48-55.</p>	<p>El estudiante aprenderá con esta antología que entre las cardiopatías existe una de origen bacteriano, asociada a fiebre reumática que se llama cardiopatía reumática. El caso clínico presenta datos de laboratorio, electrocardiograma, historia clínica, imagenología y tratamiento, lo cual le permite al estudiante aplicar conocimientos adquiridos en experiencias educativas previas y una visión de las experiencias educativas siguientes en su plan de estudios como QFB. Se sugiere realizar un glosario del sistema cardiovascular con los terminos empleados en la antología.</p>
<p>Antología 12. Pereira-Rodríguez JE, Rincón-González G, Niño-Serrato DR. Insuficiencia cardíaca: Aspectos básicos de una epidemia en aumento. CorSalud 2016; 8(1): 58-70.</p>	<p>Las cardiopatías son patologías del sistema cardiovascular. En México, es muy frecuente y puede ser prevenida por diferentes medios. El estudiante aprenderá como la integración de la bioquímica clínica con la fisiología de las células cardíacas impactan en la salud. Se sugiere realizar un glosario del sistema cardiovascular con los términos empleados en la antología.</p>

Antología 11.

REVISTA MÉDICO
CIENTÍFICA

[CASO CLÍNICO] Castillo, Nieto y Núñez

UN CASO DE POLIARTRITIS Y PANCARDITIS SECUNDARIO A FARINGITIS NO TRATADA
A CASE OF POLYARTHRITIS AND PANCARDITIS SECUNDARY TO AN UNTREATED
PHARYNGITIS

Castillo, Keyla*; Nieto, Narciso*; Núñez, Aurelio*

*Estudiantes de X Semestre de la Carrera de Doctor en Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá
Ciudad de Panamá, Panamá

Asesor: Dr. Francisco Lagrutta[†]

[†]Médico Funcionario – Pediatra. Hospital del Niño.
Ciudad de Panamá, Panamá

Recibido: 9 de marzo de 2010

Aceptado: 1 de septiembre de 2010

Keyla C, Nieto N, Núñez A. Un caso de poliartritis y pancarditis secundario a faringitis no tratada. Rev méd cient. 2010;23(1):48-55.

RESUMEN

Introducción: la fiebre reumática es la causa más importante de cardiopatía en niños a nivel mundial por lo que es importante reconocer los signos y síntomas para así prevenir las valvulopatías cardíacas a largo plazo.

Caso Clínico: presentamos el caso de una paciente femenina de 8 años quien acude por artritis en tobillo derecho de 24 horas de evolución con fiebre de 38°C no asociada a trauma. Historia previa de faringitis y fiebre no cuantificada hace dos semanas sin evaluación médica. Dos días posteriores a su ingreso presenta artritis en muñeca izquierda, rodilla derecha, tercer y cuarto dedo de mano izquierda que remitieron a los tres días; posteriormente inició en todos los dedos de mano y de pie izquierdo asociados a fiebre mayor de 38°C que persistió hasta el décimo día intrahospitalario. Al séptimo día intrahospitalario se auscultó soplo holosistólico II/VI en el foco mitral. Los laboratorios mostraron: anti-DNA negativo, leucocitosis, antistreptolisina O+, velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva aumentadas. La radiografía de tórax al séptimo día intrahospitalario presentó aumento de la silueta cardíaca. La ecocardiografía mostró insuficiencia mitral moderada, dilatación de venas pulmonares y efusión pericárdica leve-moderada. El electrocardiograma presentó prolongación del intervalo PR.

Discusión: la poliartritis y pancarditis nos brindan criterios mayores de Jones; la fiebre, artralgia, prolongación del intervalo PR y reactantes de fase aguda elevados nos brindan criterios menores que junto a los niveles de antistreptolisina O+ y la historia de faringitis no tratada sugieren el diagnóstico de fiebre reumática.

Palabras clave: Poliartritis, Pancarditis, Faringitis, Fiebre reumática.

ABSTRACT

Introduction: rheumatic fever is the most important cause of cardiopathies in children worldwide which is why it is very important to recognize the signs and symptoms to prevent long-term valvular damage.

Clinic Case: we present the case of an 8 year-old female patient who came with right ankle arthritis of 24 hours of evolution with a 38°C fever not associated to trauma and a history of an untreated pharyngitis and non quantified fever two weeks prior to the visit. At her second day in the hospital, she presented arthritis in left wrist, right knee, third and fourth finger of the left hand, which resolved three days later, followed by arthritis in all fingers of right hand and left foot associated to fever higher than 38°C which persisted for ten days. The next day, a holosystolic murmur II/VI on mitral area was ausculted. The laboratory results showed: negative anti-DNA, leukocytosis, positive titer of antistreptolysin O, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were elevated. The thorax radiography at the seventh day showed increase of the cardiac silhouette. The echocardiography showed moderate mitral insufficiency, dilatation of pulmonary veins and mild-moderate pericardial effusion. The electrocardiography showed prolonged PR interval.

Discussion: The polyarthritits, pancarditis give us mayor Jones diagnostic criteria; fever, arthralgia, prolonged PR interval and acute phase reactants give us minor diagnostic criteria which associated to the history of untreated pharyngitis and positive titer of antistreptolysin O suggest the diagnosis of rheumatic fever.

Key words: Polyarthritits, Pancarditis, Pharyngitis, Rheumatic fever.

Un Caso de Poliartritis y Pancarditis Secundario a Faringitis No Tratada by Keyla Castillo, Narciso Nieto, Aurelio Núñez is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/).

Permissions beyond the scope of this license may be available at www.revistamedicocientifica.org.



Antología 12.



Sociedad Cubana de Cardiología
Artículo de Revisión

CorSalud 2016 Ene-Mar;8(1):58-70



Insuficiencia cardíaca: Aspectos básicos de una epidemia en aumento

Dr. Javier E. Pereira-Rodríguez✉, Lic. Gina Rincón-González y Lic. Damaris R. Niño-Serrato

Grupo RehabilitarCI - Colciencias. Cúcuta, Colombia.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 1 de octubre de 2015
Modificado: 17 de noviembre de 2015
Aceptado: 22 de diciembre de 2015

Conflictos de Intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

ACC: American College of Cardiology
AHA: American Heart Association
IC: insuficiencia cardíaca
IECA: enzima convertora de angiotensina
NYHA: New York Heart Association
TRC: terapia de resincronización cardíaca

Versiones On-Line.
Español - Inglés

✉ JE Pereira-Rodríguez
Avenida 8E #4-105 Quinta Oriental.
Cúcuta, CP 540001, Colombia.
Correo electrónico:
jepr87@hotmail.com

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca representa un gran problema de salud pública en el mundo, ya sea por su creciente prevalencia, como por el costo que implica el tratamiento adecuado de los pacientes que la padecen. Esta afectación es un complejo problema que se origina de un desorden estructural o funcional y deteriora la capacidad de llenado o expulsión ventricular de la sangre. Se caracteriza a su vez, por la presencia de síntomas cardinales, como la disnea, fatiga y retención de líquido. Las principales causas de la insuficiencia cardíaca son la enfermedad isquémica, la cardiopatía hipertensiva, las cardiomiopatías dilatadas y las valvulopatías. En las etapas iniciales, la función cardíaca puede ser normal en reposo, pero no aumenta adecuadamente con el ejercicio; en estadios avanzados se vuelve anormal también en reposo. En esta revisión se resumen los aspectos básicos principales de este síndrome.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, Miocardiopatía dilatada, Hipertensión, Enfermedades valvulares, Disnea

Heart Failure: Basic issues of a growing epidemic

ABSTRACT

Heart failure is a great public health problem in the world, either by its increasing prevalence, or the cost for a proper treatment. Heart Failure is a complex problem resulting from a structural or functional disorder that impairs the ventricular filling and ejection of blood ability. It is also characterized by the presence of cardinal symptoms such as dyspnea, fatigue and fluid retention. The main causes of heart failure are ischemic heart disease, hypertensive heart disease, dilated cardiomyopathy and valvular heart disease. In the initial stages, cardiac function at rest may be regular but it does not properly increase with exercise; in advanced stages it becomes abnormal even at rest.

Key words: Heart failure, Dilated cardiomyopathy, Hypertension, Valvular heart disease, Dyspnea

INTRODUCCIÓN

Se define a la insuficiencia cardíaca (IC) como el estado fisiopatológico y clínico en el cual el corazón es incapaz de aportar sangre de acuerdo a los requerimientos metabólicos periféricos¹. La característica distintiva de

TEMA 7. SISTEMA RESPIRATORIO

Referencia	Contribución al tema
<p>Antología 13. Echave-Sustaeta JM, Villena-Garrido MV, Pérez-González V. Nuevos avances en el tratamiento de la EPOC. Inf Ter Sist Nac Salud 2002; 26: 34-43.</p>	<p>Los estudiantes aprenden que una práctica común como fumar puede afectar el sistema respiratorio. Así, con la antología se puede discutir el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en todo paciente fumador entre los 45-50 años de edad que tiene síntomas de tos, expectoración y/o disnea, que debe confirmarse con la realización de una espirometría. Se sugiere realizar un examen breve de la función pulmonar con esta antología.</p>
<p>Antología 14. García-Araque HF, Gutiérrez-Vidal SE. Aspectos básicos del manejo de la vía aérea: anatomía y fisiología. Revista Mexicana de Anestesiología 2015; 38(2): 98-107.</p>	<p>Entre las funciones de la presente antología está que el estudiante aprenda en la teoría el manejo de la vía aérea en situaciones de emergencia en la práctica médica de la anestesiología, comprendiendo la fisiología pulmonar. Se sugiere realizar un examen breve de la función pulmonar con esta antología.</p>

Antología 13.

Vol. 26-N.º 2-2002

Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud

34

Nuevos avances en el tratamiento de la EPOC

Echave-Sustaeta JM*
Villena Garrido MV*
Pérez González V*

RESUMEN

■ La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es actualmente la cuarta causa de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado, y afecta al 9,1% de la población general con edades comprendidas entre los 40 y los 69 años. El tabaco es el factor de riesgo más importante para su desarrollo, y el abandono del mismo es la forma más efectiva de reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad y de frenar su progresión. Ninguna de las medicaciones existentes ha demostrado modificar el progresivo deterioro de la función pulmonar, por lo que su objetivo será disminuir los síntomas y las complicaciones. En los pacientes con disnea episódica se recomienda emplear un beta-2-agonista de rápido inicio de acción a demanda, mientras que en aquellos con disnea estable se debe empezar con un broncodilatador pautada, bien el bromuro de ipratropio o un beta-2-agonista de larga semivida, asociando ambos si la mejoría es insuficiente.

PALABRAS CLAVE: EPOC. Tratamiento.

Inf Ter Sist Nac Salud 2002; 26: 34-43.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede definirse como una enfermedad producida por una combinación variable de enfermedad de la pequeña vía aérea (bronquiolitis obstructiva) y de destrucción del parénquima pulmonar (enfisema), caracterizada por una limitación al flujo aéreo (disminución del FEV₁ y de la relación FEV₁/FVC) que no es totalmente reversible, puede acompañarse de hiperreactividad bronquial y habitualmente es progresiva.

La EPOC es un *problema de salud pública* de gran importancia. En España origina, aproximadamente un 10-12% de las consultas de medicina primaria y un 35-40% de las de neumología, ocasiona un 35% de las incapacidades laborales definitivas y un 7% de los ingresos hospitalarios siendo actualmente la cuarta causa de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado^{1,2}. La mayor parte del coste de la EPOC es debido a la asistencia hospitalaria (41%), seguido del

ABSTRACT

■ Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the forth-leading cause of chronic morbidity and mortality in developing countries. Its prevalence is about 9,1% of the general population between 40 and 69 years. Cigarette smoking is the mayor known risk factor, and smoking cessation is the single most effective way to reduce the risk of developing COPD and stop its progression. None of the existing medications for COPD has been shown to modify the long-term decline in lung function that is the hallmark of this disease, therefore, pharmacotherapy is used to decrease symptoms and complications. On the patients with episodic dyspnea the recommendation is a beta-2-agonist on as-needed basis, and the patients with regular dyspnea should use a bronchodilator on a regular basis, ipratropium bromide or a long acting beta-2-agonist. If the improve is not enough, the best is to combine both drugs.

KEY WORDS: COPD. Treatment.

gasto farmacéutico (36,6%), siendo la gravedad de la enfermedad el factor que más influye en el coste.

El estudio epidemiológico de la EPOC en España³ (IBERPOC) ha demostrado que en nuestro medio la prevalencia en la población general con edades comprendidas entre los 40 y los 69 años es del 9,1%, y que puede llegar al 40% en el grupo de varones fumadores de más de 30 paquetes/año y con edades comprendidas entre 60 y 69 años. Además, sólo el 22% de los pacientes identificados habían sido diagnosticados previamente.

El 90% de los pacientes con EPOC son fumadores, y el tabaco se considera el *factor de riesgo más importante* para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, hay alrededor de un 10% de pacientes con EPOC que no son fumadores, y sólo alrededor del 20% de los fumadores desarrolla una EPOC, por lo que factores genéticos y otros factores ambientales⁴ deben desarrollar un papel, aunque de mucha menor importancia que el tabaco. Recientemente se ha definido la EPOC como la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo causada, principalmente por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco⁵.

* Facultativo especialista de área. Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Antología 14.

www.medigraphic.org.mx

Mexicana de
Revista Anestesiología



ARTÍCULO DE REVISIÓN
Vol. 38. No. 2 Abril-Junio 2015
pp 98-107

Aspectos básicos del manejo de la vía aérea: anatomía y fisiología

Dr. Hans Fred García-Araque,* Dr. Sergio Esteban Gutiérrez-Vidal**

- * Anestesiólogo Cardiovascular. Jefe de Postgrado en Anestesiología. Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Militar Central.
- ** Residente de Anestesiología y Medicina Perioperatoria. Fundación Universitaria Sanitas-Clinica Reina Sofia Bogotá D.C., Colombia.

Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D.C., Colombia.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Sergio Esteban Gutiérrez-Vidal
Cra. 57 A. Número 128 B 91.
Bogotá, Colombia.
Tel: +571 4024886.
Cel: 3112884607
E-mail: serguvi472@hotmail.com;

Recibido para publicación: 24-11-14
Aceptado para publicación: 12-02-15

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

El conocimiento de la anatomía y la fisiología de la vía aérea son de suma importancia para la atención inicial del paciente con descompensaciones sistémicas. La revisión actual pretende mencionar las características más importantes de la vía aérea superior e inferior, desmembrando cada uno de los órganos constituyentes y mostrando su rol en el funcionamiento del sistema respiratorio, sus determinantes en el proceso de emergencia de la vía aérea y su importancia a la hora de manejar vía aérea avanzada. En la segunda parte se evalúan las variables fisiológicas que hacen posible la ventilación y respiración como elemento funcional del cuerpo humano, mostrando aspectos relevantes los procesos de difusión del gas, distribución ventilación-perfusión, tono vascular y volúmenes pulmonares. El conocimiento tanto de la anatomía como de la fisiología es el complemento del manejo inicial por parte del personal entrenado en manejo de la vía aérea.

Palabras clave: Anatomía, manejo de la vía aérea, fisiología respiratoria, ventilación pulmonar, sistema respiratorio.

SUMMARY

Anatomy and physiology knowledge of the airway is important for the initial care of the patient with systemic decompensations. The present review aims to mention the most important features of upper and lower airway, dismembering each of the constituent organs and their role in the functioning of the respiratory system, its relevance in the process of airway emergency and its importance for handling advanced airway. The second part evaluates physiological variables that allow ventilation and respiration as a functional element of the human body, showing relevant aspects of the processes of diffusion of gas, ventilation-perfusion distribution, vascular tone and lung volumes. Knowledge of anatomy and physiology is the complement to the initial handling by staff trained in airway management.

Key words: Anatomy, airway management, respiratory physiological phenomena, pulmonary ventilation, respiratory system.

INTRODUCCIÓN

El manejo erróneo de la vía aérea en situaciones de emergencia, estadísticamente se ha relacionado con incrementos en la morbimortalidad de pacientes críticos asociados a trauma o patologías médicas. Gran parte de esto se atribuye a la falta

de conocimiento y experiencia en el manejo de ésta por el personal médico, incluyendo especialistas de ciertas áreas, creyendo que la «A» que corresponde a vía aérea se asocia más efectivamente a «anestesia»; pero realmente ¿cuál será el porcentaje de pacientes que reciben su atención inicial por un anestesiólogo? Consideramos que es más responsable

TEMA 8. SISTEMA DIGESTIVO

Referencia	Contribución al tema
<p>Antología 15. Mayoral-Zavala A, Esquivel-Aguilar A, del Real-Calzada CM, Gutiérrez-Grobe Y, Ramos-García J, Rocha-Ramírez JL, et al. Actualización sobre los medicamentos biocomparables en la enfermedad inflamatoria intestinal: posición y recomendación en México. Revista de Gastroenterología de México 2018; 83(4):414-423.</p>	<p>En esta antología se discute el impacto de medicamentos biocomparables para el tratamiento de un trastorno digestivo. Los estudiantes pueden comprender el grupo farmacológico de medicamentos dirigidos a tratar la enfermedad inflamatoria intestinal y cómo es la situación de la intercambiabilidad de medicamentos en México, lo que integra la transversalidad de experiencias educativas del plan de estudios de QFB. Se sugiere analizar el plan de estudios de la carrera de QFB para identificar la información que reúne la presente antología y relacionarla con la experiencias educativas.</p>
<p>Antología 16. Ocaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y en la enfermedad. Revista de Gastroenterología de México 2013; 78(4): 240-248.</p>	<p>El análisis moderno del genoma bacteriano ha abierto un campo de investigación que puede explicar enfermedades autoinmunes, alérgicas y metabólicas, y la posibilidad de intentar revertirlas por medio de la manipulación de los componentes de la microbiota. Por ello, la presente antología integra el tema de sistema digestivo con la microbiota intestinal, las implicaciones de la dieta y las enfermedades gastrointestinales. Se sugiere analizar el plan de estudios de la carrera de QFB para identificar la información que reúne la presente antología y relacionarla con la experiencias educativas.</p>

Antología 15.

Revista de Gastroenterología de México. 2018;83(4):414-423



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO
www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Actualización sobre los medicamentos biocomparables
en la enfermedad inflamatoria intestinal: posición y
recomendación en México



A. Mayoral-Zavala^{a,*}, A. Esquivel-Aguilar^b, C.M. del Real-Calzada^c,
Y. Gutiérrez-Grobe^d, J. Ramos-García^a, J.L. Rocha-Ramírez^e, M.F. Rojas-Illanes^f,
B. Rubio-Martínez^f, X. Sánchez-Chávez^g, J.K. Yamamoto-Furusho^h
y Grupo Académico y de Investigación en Crohn y Colitis Ulcerosa Idiopática de México
(GAICUM)

^a Departamento de Gastroenterología y Clínica de Intestino, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

^b Subdirección de Farmacovigilancia, Asociación Farmacéutica Mexicana AC, Ciudad de México, México

^c Departamento de Gastroenterología y Clínica del Colon, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México, México

^d Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

^e Práctica privada, Grupo GAICUM, Ciudad de México, México

^f Servicio de Cirugía de Colon y Recto, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

^g Servicio de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

^h Departamento de Gastroenterología, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Recibido el 21 de octubre de 2017; aceptado el 6 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 22 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Bicomparables;
Enfermedad
inflamatoria
intestinal;
Intercambiabilidad;
Extrapolación;
Recomendaciones

Resumen Los medicamentos biotecnológicos biocomparables son definidos como tratamientos no innovadores que han demostrado calidad, eficacia y seguridad comparable al medicamento de referencia. Los estudios clínicos aleatorizados han demostrado que el bicomparable CT-P13 (infliximab) y los candidatos a bicomparables ABP 501 y ZRC 3197 (adalimumab) no difieren significativamente en la eficacia y seguridad respecto al medicamento innovador en pacientes con otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, se ha generado una controversia sobre el uso de los bicomparables en la enfermedad inflamatoria intestinal ante la incipiente evidencia generada no solo en pacientes sin tratamiento biotecnológico previo sino también en remisión y que podrían ser cambiados al bicomparable por razones no médicas.

* Autor para correspondencia. Clínica de Intestino, Departamento de Gastroenterología UMAE, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, México.
Correo electrónico: gastroamz@yahoo.com.mx (A. Mayoral-Zavala).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.03.003>

0375-0906/© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antología 16.

Revista de Gastroenterología de México. 2013;78(4):240-248



ELSEVIER



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad

M.E. Icaza-Chávez*

Titular de Gastroenterología, Universidad Anáhuac Mayab, Hospital Star Médica de Mérida, Mérida, Yucatán, México

Recibido el 25 de febrero de 2013; aceptado el 16 de abril de 2013

Disponible en Internet el 28 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Microbiota;
Disbiosis;
Obesidad;
Microbioma;
Intestino;
Síndrome de intestino
irritable

Resumen La microbiota intestinal es la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo. Muchos grupos de investigadores a nivel mundial trabajan descifrando el genoma de la microbiota. Las técnicas modernas de estudio de la microbiota nos han acercado al conocimiento de un número importante de bacterias que no son cultivables, y de la relación entre los microorganismos que nos habitan y nuestra homeostasis. La microbiota es indispensable para el correcto crecimiento corporal, el desarrollo de la inmunidad y la nutrición. Las alteraciones en la microbiota podrían explicar, por lo menos en parte, algunas epidemias de la humanidad como el asma y la obesidad. La disbiosis se ha asociado a una serie de trastornos gastrointestinales que incluyen el hígado graso no alcohólico, la enfermedad celiaca y el síndrome de intestino irritable. En el presente trabajo trataremos sobre la nomenclatura, las técnicas de estudio modernas, las funciones de la microbiota intestinal y la relación que tiene con la salud y la enfermedad.

© 2013 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Microbiota;
Dysbiosis;
Obesity;
Microbiome;
Intestine;
Irritable bowel
syndrome

Gut microbiota in health and disease

Abstract Gut microbiota is the community of live microorganisms residing in the digestive tract. There are many groups of researchers worldwide that are working at deciphering the collective genome of the human microbiota. Modern techniques for studying the microbiota have made us aware of an important number of nonculturable bacteria and of the relation between the microorganisms that live inside us and our homeostasis. The microbiota is essential for correct body growth, the development of immunity, and nutrition. Certain epidemics affecting humanity such as asthma and obesity may possibly be explained, at least partially, by alterations in the microbiota. Dysbiosis has been associated with a series of gastrointestinal disorders that include non-alcoholic fatty liver disease, celiac disease, and irritable bowel syndrome. The present article deals with the nomenclature, modern study techniques, and functions of gut microbiota, and its relation to health and disease.

© 2013 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

* Calle 26, No. 199 entre 15 y 7, Fraccionamiento Altabriza, Mérida, Yucatán, México. Teléfono: 01(999)9435282.

Correo electrónico: maruicaza@gmail.com

TEMA 9. SISTEMA RENAL

Referencia	Contribución al tema
<p>Antología 17. Álvarez-Villarraga JD, Hernández C, Cataño JG. Nanotecnología avances y expectativas en urología. Urol Colomb 2008; XVII(2): 41-48.</p>	<p>Con esta antología los estudiantes aprenden que se pueden realizar revisiones breves de un tema, en este caso relacionado al sistema renal y los últimos avances tecnológicos en medicina. Al conocer la aplicación de la nanotecnología en la urología, integran contenidos de la morfofisiología del sistema renal. Se sugiere hacer un mapa mental de la antología.</p>
<p>Antología 18. Monedero P, García-Hernández N, Pérez-Valdivieso JR, Vives M, Lavilla J. Insuficiencia renal aguda. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2011; 58: 365-374.</p>	<p>Con el entendimiento de la patología del sistema renal llamada insuficiencia renal aguda, los estudiantes aplican los contenidos teóricos de la anatomía y fisiología del riñón. También conocen los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de la insuficiencia renal aguda. Se sugiere hacer un mapa mental de la antología.</p>

Antología 17.

urol.colomb. Vol. XVII, No. 2: pp 41-48, 2008

Nanotecnología avances y expectativas en Urología

Álvarez Villarraga, Jeffer David; Hernández, Carlos⁽²⁾ y Cataño, Juan Guillermo⁽³⁾
Unidad de Urología. Hospital San Ignacio. davidalvarez1986@hotmail.com⁽¹⁾
Unidad de Urología. Hospital San Ignacio. ceduardoher@yahoo.com⁽²⁾
Unidad de Urología. Hospital San Ignacio. juan.catano@averiana.edu.co⁽³⁾

Resumen

Nanotecnología es la ciencia que estudia, diseña, sintetiza, manipula y controla la materia en escala nanométrica. Esto incluye los conceptos de nanoelementos, nanomateriales, nanosensores y nanotrazadores como elementos de entrega de medicamentos a blancos específicos, elementos de detección temprana de lesiones tumorales, su uso en imágenes diagnósticas y en procesos terapéuticos para el tratamiento de distintas patologías urológicas.

Palabras clave: Nanotecnología, Nanopartícula, Liposoma, Nanomedicina

Nanotechnology advance and expectative in urology

Abstract

Nanotechnology is the science that studies, designs, synthesizes, manipulates and controls matter in a nanometric scale. This includes concepts such as nanoelements, nanomaterials, nanosensors and nanoarrisers as elements that deliver medications to specific targets, elements used in the early detection of tumor lesions, in diagnostic imaging and in therapeutic processes used in the treatment of various urologic pathologies.

Key Words: Nanotechnology, Nanoparticle, Liposome, Nanomedicine.

Introducción

Con el acelerado avance de los procesos tecnológicos, se considera que actualmente hemos entrado en una nueva etapa de la historia científica considerada como la era de la "nanotecnología". El persistente interés del ser humano por desarrollar elementos que sean cada vez más efectivos, específicos y menos

deletéreos para las actividades de la vida diaria, ha permitido que se introduzca este nuevo e interesante concepto tecnológico en el campo médico, lo que ha generado el desarrollo de investigaciones en detección temprana de tumores, desarrollo de nuevos blancos terapéuticos y en el pronóstico y monitoreo de terapias farmacológicas entre muchas otras de sus aplicaciones.

En esta revisión se busca dar un enfoque global de este envolvente tema, iniciando por

Recibido: 2 de junio de 2008
Aceptado: 18 de julio de 2008

Antología 18.

FORMACIÓN CONTINUADA

Insuficiencia renal aguda

P. Monedero^{a,1}, N. García-Fernández^{a,2}, J. R. Pérez-Valdivieso^{a,2}, M. Vives^{a,2}, J. Lavilla^{b,1}

^aDepartamento de Anestesiología y Reanimación de la Universidad de Navarra. ^bServicio de Nefrología de la Clínica Universidad de Navarra.

Acute kidney injury

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is defined as an abrupt decline in the glomerular filtration rate with accumulation of nitrogenous waste products and the inability to maintain fluid and electrolyte homeostasis. Occurring in 7% of all hospitalized patients and 28% to 35% of those in intensive care units, AKI increases hospital mortality. Early evaluation should include differentiating prerenal and postrenal components from intrinsic renal disease. Biological markers can give early warning of AKI and assist with differential diagnosis and assessment of prognosis. The most effective preventive measure is to maintain adequate circulation and cardiac output, avoiding ischemia- or nephrotoxin-induced injury. To that end, patients and situations of risk must be identified, hemodynamics and diuresis monitored, hypovolemia reversed, and nephrotoxins avoided. Protective agents such as sodium bicarbonate, mannitol, prostaglandins, calcium channel blockers, N-acetyl-L-cysteine, sodium deoxycholate, allopurinol, and pentoxifylline should be used. Treatment includes the elimination of prerenal and postrenal causes of AKI; adjustment of doses according to renal function; avoidance of both overhydration and low arterial pressure; maintenance of electrolytic balance, avoiding hyperkalemia and correcting hyperglycemia; and nutritional support, assuring adequate protein intake. For severe AKI, several modalities of renal replacement therapy, differentiated by mechanism and duration, are available. Timing—neither the best moment to start dialysis nor the optimal duration—has been not established. Early detection of AKI is necessary for preventing progression and starting renal replacement therapy at adjusted doses that reflect metabolic requirements.

Keywords: *Acute kidney injury. Kidney failure, prevention. Biological markers, renal. Renal replacement therapy.*

Resumen

La insuficiencia renal aguda se define como una disminución brusca en el filtrado glomerular con acúmulo de productos nitrogenados e incapacidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica. Ocurre en un 7% de los pacientes hospitalizados y en un 28-35% de los ingresados en cuidados intensivos, aumentando la mortalidad hospitalaria. En la evaluación inicial es importante diferenciar los componentes prerrenales y postrenales de los propiamente renales. Los biomarcadores permiten su detección precoz, el diagnóstico diferencial y evaluar el pronóstico. La medida de prevención más efectiva es garantizar un volumen intravascular y gasto cardíaco adecuados, y la eliminación de los desencadenantes isquémicos o nefrotóxicos. Para ello hay que identificar a los pacientes y situaciones de riesgo renal, monitorizar la hemodinámica y la diuresis, corregir la hipovolemia, evitar los nefrotóxicos, y usar fármacos protectores como el bicarbonato, manitol, prostaglandinas, antagonistas del calcio, N-acetilcisteína, deoxicolato sódico, alopurinol y pentoxifilina. El tratamiento incluye la exclusión de causas prerrenales y postrenales, ajustar las dosis de fármacos según la función renal, evitar la hipotensión arterial y sobrehidratación, hacer un balance electrolítico evitando la hiperkalemia, corregir la hiperglicemia y administrar un aporte calórico y proteico adecuado. Las técnicas de depuración extrarrenal son el tratamiento avanzado y existen diferentes modalidades que se diferencian por el mecanismo utilizado y por su duración. No está definido ni el momento de inicio ni la dosis adecuada para cada técnica. Es necesario detectar el daño inicial para evitar su progresión e iniciar en el momento oportuno las técnicas de depuración extrarrenal ajustándolas a las necesidades metabólicas.

Palabras clave: *Insuficiencia renal aguda. Prevención del fallo renal. Biomarcadores renales. Técnicas de depuración extrarrenal.*

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) se define como una brusca disminución en el filtrado glomerular (FG), con acúmulo de productos de degradación nitrogenada (azotemia) e incapacidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica¹⁻³. La IRA se define por la presencia de oliguria y/o azotemia. Sin embargo, la diuresis depende de muchos factores independientes del daño renal, como la ingesta de líquidos, los cambios hormonales como por ejemplo la hormona antidiurética (ADH), las pérdidas de líquidos y los

cambios osmóticos como por ejemplo con hiperglicemia. Podemos ver oliguria como una respuesta fisiológica a la depleción del volumen extracelular o a la disminución del flujo sanguíneo renal. También existe daño renal no oligúrico. Por tanto, aunque para diagnosticar la afectación renal no es ni necesaria ni suficiente *per se* la alteración de la diuresis o de la creatinina, no disponemos todavía de marcadores fiables de daño renal que sustituyan estos dos elementos diagnósticos⁴.

Hasta hace pocos años no existía un consenso en los criterios diagnósticos o clasificación de la disfunción renal.

¹Consultor Clínico. ²Médico Adjunto.

Aceptado para su publicación en junio de 2011.

Correspondencia: P. Monedero. Clínica Universidad de Navarra. Pío XII, 36. 31008 Pamplona. E-mail: pmonedero@unav.es

ANTOLOGÍAS COMPLETAS

Antología 1. Rat brain atlas

<http://labs.gaidi.ca/rat-brain-atlas/?ml=2&ap=.1&dv=2>

Análisis del uso de la Terminología Anatómica entre los Estudiantes de la Asignatura Anatomía de la Licenciatura en Medicina, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México

Analysis of the use of the Anatomical Terminology Between Students of Anatomy Courses at the Faculty of Medicine of the Universidad Nacional Autónoma de México

Beatriz Georgina Montemayor Flores*; Ismael Herrera Vázquez* & Antonio Soto Paulino*

MONTEMAYOR, F. B. G.; HERRERA, V. I. & SOTO, P. A. Análisis del uso de la terminología anatómica entre los estudiantes de la asignatura anatomía de la licenciatura en medicina, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. *Int. J. Morphol.*, 34(4):1280-1284, 2016.

RESUMEN: La Anatomía puede ser considerada el primer campo científico específico dentro del área de la medicina, es una ciencia concreta, utilizada para describir las estructuras del cuerpo humano, para lo cual ha desarrollado un lenguaje descriptivo específico, preciso, universal, inequívoco, denominado "Terminología Anatómica" (TA). El Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), privilegia el uso de la TAI considerando que los alumnos deben conocerla y utilizarla desde el primer año de la licenciatura en medicina, sin embargo, existe cierta resistencia por parte de alumnos y profesores, los cuales recurren en más de una ocasión al uso de epónimos. El propósito de esta investigación fue el de conocer las condiciones de uso que la TA presenta entre los estudiantes del primer año de la licenciatura en medicina en la Facultad de Medicina UNAM, participaron 182 estudiantes de la asignatura Anatomía durante el ciclo escolar 2011-2012. El análisis de los resultados pone en evidencia que el 60,2 % de los alumnos utilizan preferentemente los términos propuestos por la TAI durante el desarrollo de las clases de Anatomía, mientras que fuera de clase solamente el 52,1 % la utilizan. Es posible que estas pautas en el uso de la TA afecten el aprendizaje del lenguaje médico científico que los alumnos utilizarán durante toda su vida profesional.

PALABRAS CLAVE: Anatomía; Terminología Anatómica Internacional; Educación Médica.

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos principales de la formación preclínica es que los alumnos se familiaricen y utilicen el lenguaje médico necesario para conceptualizar los problemas que enfrentarán durante su formación clínica (Aziz *et al.*, 2002), la Anatomía es una ciencia concreta, utilizada para describir las estructuras que integran el cuerpo humano, para lo cual ha necesitado desarrollar un lenguaje descriptivo específico, preciso, universal, inequívoco, denominado "Terminología Anatómica" (TA), es un lenguaje utilizado como una herramienta que permite la comunicación entre los profesionistas del área de la salud, que contiene los términos necesarios para nombrar, identificar, describir y ubicar espacialmente a los órganos corporales, así como las relaciones entre ellos,

su uso es regulado y aceptado internacionalmente (Aziz *et al.*) y facilita el diálogo sobre las estructuras corporales tanto en el estado de salud como en la enfermedad (Whitmore, 1999).

La Anatomía puede ser considerada el primer campo científico específico dentro del área de la medicina, el origen de la terminología que utiliza es antiguo, producto de la intensa exploración del cuerpo humano que dejó a su paso una extensa lista de nuevos términos anatómicos, la cual se complicó hacia finales del siglo XIX. Durante 1887 en Alemania se inició la revisión de la terminología con el propósito de establecer un idioma común capaz de facilitar la comunicación entre las disciplinas

* Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

médicas teóricas y clínicas (Duque Parra *et al.*, 2002), sin embargo, a pesar del tiempo que ha transcurrido, esto no ha sido posible. Actualmente nos enfrentamos a una carencia de uniformidad en su uso, tanto en el contexto de la educación médica como en los contextos en donde se realiza la práctica de la medicina.

Según Sakai (2007), la TA representa el producto de la última de cinco etapas del desarrollo histórico de la terminología anatómica, la primera se representa por las descripciones anatómicas de Galeno (129-216), quien utilizó un número limitado de términos anatómicos, conformados esencialmente por palabras coloquiales en el griego de ese tiempo; en la segunda etapa, Vesalio (1514-1564), ideó un sistema para acuñar términos anatómicos simples y sencillos, susceptibles de ser rápidamente recordados mediante la evocación de cosas conocidas, sin la utilización de epónimos (Duque Parra *et al.*), para describir las estructuras anatómicas en su memorable obra de “*De humani corporis fábrica*” (1543). La tercera etapa se presentó en el siglo XVI cuando se incorporó un gran número de términos anatómicos específicos especialmente para los músculos, los vasos y nervios. En la cuarta etapa, muchos libros de texto de anatomía fueron escritos en América durante el siglo XVII y los siglos XVIII y XIX, aumentando la confusión comunicativa de la gran cantidad de términos anatómicos existentes, un nombre diferente a cada estructura o elemento previamente ya descrito por otros autores (Álvarez Guisbert & Campohermoso Rodríguez, 2007).

Hacia mediados del siglo XIX, los profesionales de varios campos científicos se dieron a la tarea de estandarizar el vocabulario utilizado en sus disciplinas (Gielecki *et al.*, 2008). En ese sentido los anatomistas desde 1887 se han reunido periódicamente con el propósito de revisar la terminología y acordar la cantidad adecuada de términos en uso. La quinta y última etapa se inició en el año 1895, durante el IX Congreso de la “Anatomische Gesellschaft” celebrado en Basilea (Suiza) cuando se aprueba un nuevo sistema de terminología anatómica denominada “la Basle Nomina Anatomica” redactada en latín, que reduce el número de términos anatómicos de los 50,000 existentes a 4,500 términos aceptados (Álvarez Guisbert & Campohermoso Rodríguez). Posteriormente en el siglo XX se efectuaron siete revisiones a esta nómina en diferentes países, durante el V Congreso Internacional de Anatomía reunido en Oxford en 1950 fue redactada la *Nómina Anatómica*, publicada en 1956. Esta etapa finaliza con los trabajos realizados por el Comité Federativo Anatómico en Terminología (FCAT) y la Federación Internacional de Asociaciones de Anatomistas (IFAA) que culminaron en la publicación de la Terminología Anatómica en 1998.

En México el Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina UNAM, en 1980 empezó a utilizar las enmiendas a la Nomenclatura Anatómica propuestas en el XI Congreso Mundial de Anatomía celebrado ese año en la Ciudad de México, las cuales determinaban que: 1. El latín es el idioma universal del estudio de las ciencias morfológicas, traducido al idioma vigente en donde se estudie, 2. Cada estructura anatómica debe tener un solo nombre, 3. Se descartan definitivamente los sinónimos y epónimos y 4. Los nombres utilizados deben ser simples, breves y con valor formativo y descriptivo. Posteriormente en 1998 al ser publicada la TA se revisaron y en su caso se modificaron los términos utilizados durante las clases teóricas y prácticas, proponiendo y promoviendo entre los docentes el uso de esta terminología. Continuamente se supervisan los términos con los que se elaboran los reactivos de los exámenes departamentales de Anatomía, y el Departamento de Anatomía solicita el apego a los términos propuestos por la TA, a los editores de los libros utilizados como bibliografía base durante el curso.

Problema de investigación

La TA es un lenguaje mediante el cual se construye el conocimiento, no solo anatómico, también médico. Conocer el uso de este lenguaje y su participación en la construcción del aprendizaje de la Anatomía, representa un interesante tema en educación médica, considerando que dentro de los usos sociales del lenguaje se encuentran el aprender, enseñar y recordar. Podemos comprender que el conocimiento, como capacidad para actuar, depende de las relaciones que se establecen entre el lenguaje y el aprendizaje, sin el lenguaje, el desarrollo y la transmisión de significados compartidos socialmente sería casi imposible. El lenguaje es crucial en la conceptualización y los conceptos constituyen la base del pensamiento, razonamiento y desarrollo cognitivo humano.

Ausubel (1968), Novak (1984) y Vygotsky (1986) atribuyen al lenguaje un papel importante como mediador durante la construcción del aprendizaje significativo.

Los términos que conforman la TA presentan relaciones semánticas específicas entre ellos, en consecuencia desde su estructura semántica es calificada como una fuente de conocimiento, por lo que su uso debe ser evaluado no solo por la amplitud de sus términos, sino por las relaciones y aproximaciones semánticas vecinales que estos establecen espacialmente, de tal modo que el significado de cada uno comunica una gran cantidad de información, por ejemplo el término anatómico “Articulación de la rodilla” identifica no solo a la entidad anatómica, también informa su ubicación espacial y provoca la elaboración de imágenes mentales y conceptos.

Se han realizado pocos trabajos de investigación sobre el uso de la TA, investigadores encabezados por Babinski *et al.* (2003), al estudiar poblaciones de alumnos en Argentina, reportan que los estudiantes muestran problemas en el aprendizaje de la Anatomía debido a la dualidad en el uso de epónimos y la TA, así como por la falta de uso de ésta en la literatura médica y anatómica. En otro trabajo, Silva Ortiz & Torres Merchán (2012) describen que los alumnos colombianos de pregrado identifican como un problema importante en el aprendizaje de la anatomía el hecho de que “(...) es una materia difícil de aprender con muchos términos”. Sin embargo, esta situación no solo se presenta entre estudiantes de pregrado, los resultados del trabajo de investigación realizado por Algieri *et al.* (2013) entre médicos especialistas en Cirugía General argentinos, puso en evidencia el gran desconocimiento entre estos profesionistas sobre el uso de la TA. En otro artículo, Martin *et al.*, (2009), estudiaron el uso de la TA entre 121 miembros de la Asociación Americana de Anatomistas en Norteamérica, reportaron que el 80 % de los entrevistados utilizan sinónimos y términos no propuestos por la TA durante su actividad académica. En México no contamos con estudios similares.

El Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina UNAM, privilegia el uso de la TA considerando que los alumnos deben conocerla y utilizarla desde el primer año de la licenciatura en medicina, ya que es el lenguaje en el cual están escritos los libros de anatomía, la terminología que deben utilizar los profesores durante el desarrollo de las actividades académicas y en el que se redactan las preguntas de los exámenes departamentales. Sin embargo, en ocasiones existe cierta resistencia por parte de los alumnos, e incluso entre los profesores de la asignatura, los cuales recurren en más de una ocasión al uso de la Nomina Anatómica y de epónimos.

El propósito de esta investigación fue el de conocer las condiciones de uso que la TA presenta entre los estudiantes del primer año de la licenciatura en medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

MATERIAL Y MÉTODO

En este estudio participaron 182 estudiantes de la asignatura Anatomía de la Facultad de Medicina UNAM en el ciclo escolar 2011-2012. Como instrumento, se elaboró un listado a manera de cuestionario en donde se presentaron 24 términos anatómicos seleccionados al azar a partir de los siguientes criterios: 1. Formar parte del Glosario de los temas del programa y 2. Que su uso se reflejara en los textos de anatomía considerados en la bibliografía básica del programa de la asignatura.

Los términos se eligieron de la siguiente manera; 6 en correspondencia al tema Cabeza y Cuello, 6 relativos a Sistema Nervioso, 3 sobre Tórax, 3 relativos al Abdomen, 3 en relación con Pelvis, 3 sobre Miembro Superior y 3 en correspondencia a Miembro Inferior. Posteriormente se enlistaron en dos columnas, en una de ellas se presentaba el término propuesto por la TA y en la otra un sinónimo equivalente.

El instrumento se aplicó la semana previa a la conclusión del ciclo escolar, solicitando a los alumnos que de manera anónima contestaran el cuestionario señalando el término que utilizaban durante la clase de Anatomía y el que utilizaban con mayor frecuencia fuera de la clase.

RESULTADOS

El análisis de los resultados pone en evidencia que el 60,2 % de los alumnos utilizan preferentemente los términos propuestos por la TA durante el desarrollo de las clases de Anatomía, mientras que fuera de clase solamente el 52,1 % de los estudiantes utilizan los términos en ella propuestos.

Los términos de la TA más utilizados y en menos uso dentro y fuera de la clase se presentan en las Tablas I y II.

Con el propósito de determinar si existía diferencia significativa entre el uso de la TA dentro y fuera de la clase de Anatomía realizamos la prueba de Wilcoxon, la cual no mostró diferencias significativas al nivel alfa de 0,005.

Tabla I. Términos propuestos por la TA más utilizados por los alumnos.

Durante la clase		Fuera de clase	
Cóndilos de la tibia	86,6 %	Músculo erector espinal	87,8 %
Músculo erector espinal	89 %	Cóndilos de la tibia	82,9 %
Huesos cuneiformes	84,1 %	Huesos cuneiformes	73 %

Tabla II. Términos propuestos por la TA menos utilizados por los alumnos.

Durante la clase		Fuera de clase	
Articulación talocrural	41,5 %	Hueso talus	12,2 %
Escotadura yugular	43,9 %	Hueso carpal	32,8 %
Astas de la médula espinal	45 %	Hueso trinqueto	34,1 %

DISCUSIÓN

La comunicación en las ciencias de la salud requiere de una terminología clara y precisa (Vásquez & del Sol, 2015), para todos los sectores profesionales y científicos implicados en la comunicación en el campo de la salud (Díaz Rojo, 2001), sin embargo, los esfuerzos por divulgar y promover el uso de la Terminología Anatómica en el contexto clínico y educativo han sido insuficientes (Babinski *et al.*; Martin *et al.*; Silva Ortiz & Torres Merchán, 2012; Algieri, *et al.*).

Los resultados de nuestro trabajo sugieren que el ambiente educativo donde nuestros alumnos, futuros médicos, se forman, el uso de la TA y de los sinónimos convive abiertamente, disputándose espacios hasta que termina por imponerse una de ellas. Si bien la TA es utilizada preferentemente durante el desarrollo de las sesiones teóricas y prácticas de la anatomía, una vez que abandonan el aula, los alumnos utilizan sinónimos en los espacios áulicos referidos a las otras asignaturas del plan de estudios. Si bien es cierto que es difícil para un estudiante aprender cualquier materia si se desconoce el lenguaje especializado que se utiliza en ese contexto, un lenguaje caótico y confuso que utiliza términos y expresiones que no describen nada, el incorrecto aprendizaje de la terminología anatómica, puede ser un obstáculo y un factor asociado al fracaso escolar en los estudiantes de medicina (Silva Ortiz & Torres Merchán). Se ha propuesto que el aprendizaje de la terminología anatómica es uno de los mayores retos para el alumno cuando inicia su formación médica (Lucas *et al.*, 1997). El trabajo realizado por Silva Ortiz & Torres Merchán (*op.cit.*), revela que los alumnos perciben como una dificultad el aprendizaje y uso de la terminología, y proponen “que se genera debido a la dificultad en la apropiación de un nuevo vocabulario (...) con vocablos poco corrientes en su lenguaje cotidiano (...) y la consecuente memorización de los mismos”.

El análisis de los datos recopilados demuestra que los esfuerzos académicos realizados por el Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina UNAM a partir de 1980 para promover el aprendizaje y uso de la TA entre los alumnos no han sido suficientes, ya que los estudiantes encuestados manifiestan utilizar la TA de manera preferente solo durante el desarrollo de las clases teóricas y prácticas de Anatomía, abandonando esto al atender las otras materias correspondientes al primer año de la licenciatura en medicina.

Estimamos necesario establecer estrategias para favorecer el uso de la TA dentro y fuera de las aulas durante las lecciones de anatomía y así abandonar el empleo de epónimos y sinónimos. Aprender y utilizar la TA

durante la formación médica, facilita la comprensión y localización de las estructuras anatómicas, ya que el uso de los términos aceptados en ella permite al estudiante, al tiempo que aprende el uso del término, localizar la estructura anatómica nombrada y asociarla con la función, así el aprendizaje del extenso vocabulario de la anatomía puede ser realizado de una manera más comprensible, clara y simple, por este motivo, es importante que las casas editoriales de los libros de anatomía, y los profesores, incorporen la TA y abandonen el uso de epónimos, sinónimos y términos coloquiales, favoreciendo así el aprendizaje.

MONTEMAYOR, F. B. G.; HERRERA, V. I. & SOTO, P. A. Analysis of the use of the anatomical terminology between students of anatomy courses at the faculty of medicine of the Universidad Nacional Autónoma de México. *Int. J. Morphol.*, 34(4):1280-1284, 2016.

SUMMARY: Anatomy can be considered the first specific scientific field within the area of the medicine, is a concrete science, used to describe the structures of the human body, which has developed a specific, unequivocal, precise, universal and descriptive language, called "Anatomical Terminology" (TA). The Department of Anatomy, from the Faculty of Medicine of the Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), favors the use of TA considering students should know and use it from the first year of a degree in medicine. However, there is some resistance on the part of students and teachers, who on more than one occasion, relied on the use of eponyms. The purpose of this research was to determine the knowledge of use of the TA among first year medical students at the Faculty of Medicine UNAM, in which 182 students of the anatomy course, participated during the 2011-2012 school year. The analysis of the results shows that 60.2 % of students prefer to use the terms proposed by the TAI during the anatomy class, while out of class only 52.1 % were using it. It is possible that these guidelines on the use of TA affect learning scientific medical language that students will use throughout their professional life.

KEYWORDS: Anatomy; International Anatomical Terminology; Medical Education.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Algieri, R. D.; Ferrante, M. S. & Pró, E. Analysis of the general surgeon's knowledge of International Anatomical Terminology (IAT). *Int. J. Morphol.*, 31(4):1511-6, 2013.
- Aziz, M. A.; McKenzie, J. C.; Wilson, J. S.; Cowie, R. J.; Ayeni, S. A. & Dunn, B. K. The human cadaver in the age of biomedical informatics. *Anat. Rec.*, 269(1):20-32, 2002.
- Ausubel, D. P. Educational psychology. A cognitive view. New York, Holt, Rinehart and Winston, 1968.
- Babinski, M. A.; Sgrott, E. A.; Luz, H. P.; Brasil, F. B.; Chagas, M. A. & Abidu-Figueiredo, M. The relationship of the students with corpse in the practical study of anatomy: The reaction and influence in the learning. *Int. J. Morphol.*, 21(2):137-42, 2003.
- Díaz Rojo, J. A. La terminología médica: Diversidad, norma y uso. *Med. Interam.*, 20:34-8, 2001.
- Duque Parra, J. E.; Gómez Arias, N. C. & Giraldo Ríos, D. P. Nomenclatura anatómica internacional: un horno microondas en el interior de un volcán activo? *Medicina U. P. B. Medellín (Colombia)*, 21(1):43-55, 2002.
- Gielecki, J.; Zurada, A. & Osman, N. Terminologia anatomica in the past and the future from perspective of 110th anniversary of Polish Anatomical Terminology. *Folia Morphol. (Warsz.)*, 67(2):87-97, 2008.
- Álvarez Guisbert, O. & Campohermoso Rodríguez, O. Evolución histórica conceptual de la Terminología Anatómica. *Rev. Cuadernos*, 52 (1):113-117, 2007.
- Lucas, P.; Lenstrup, M.; Prinz, J.; Williamson, D.; Yip, H. & Tipoe, G. Language as a barrier to the acquisition of anatomical knowledge. *Med. Educ.*, 31(2):81-6, 1997.
- Martin, B. D.; Thorpe, D.; Barnes, R.; DeLeon, M. & Hill, D. Frequency in usage of FCAT-approved anatomical terms by North American anatomists. *Anat. Sci. Educ.*, 2(3):94-106, 2009.
- Novak, J. D. & Gowin, D. B. Learning How to Learn. Cambridge, Cambridge University Press, 1984.
- Sakai, T. Historical evolution of anatomical terminology from ancient to modern. *Anat. Sci. Int.*, 82(2):65-81, 2007.
- Silva Ortiz, S. R. & Torres Merchán, N. Y. Significado del aprendizaje y la enseñanza de la anatomía: contribuciones desde las percepciones de los estudiantes. *Rev. Inst. Estudios Educ. Univ. Norte*, (17):24-37, 2012.
- Vásquez, B. & del Sol, M. Terminologia Anatomica and Terminologia Histologica. A meeting point between morphologists. *Int. J. Morphol.*, 34(4):1585-90, 2015.
- Vygotsky, L. Thought and Language. Cambridge, MIT Press, 1986.
- Whitmore, I. Terminologia anatómica: new terminology for the new anatomist. *Anat. Rec.*, 257(2):50-3, 1999.

Dirección para correspondencia:
Beatriz Georgina Montemayor Flores
Departamento de Anatomía
Facultad de Medicina UNAM
MÉXICO

Email: betyg@unam.mx

Recibido : 29-04-2016
Aceptado: 08-08-2016

ESTUDIO DE LOS TEJIDOS.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS TEJIDOS BÁSICOS O PRIMARIOS

MSc. Lic. Belén Z. Iglesias Ramírez

Dra. CM Irene Rodríguez Pérez

Dpto. de Histología ICBP Victoria de Girón

Al iniciar el estudio de los tejidos, y antes de comenzar su descripción detallada, debemos dejar establecido, que todos los tejidos corporales están compuestos por: **CÉLULAS, MATRIZ EXTRACELULAR Y LÍQUIDO TISULAR.**

Conocidas ya, por el estudio del tema anterior, las células en general y las particularidades de algunos grupos de células, a través de los modelos celulares, ahora nos adentraremos en las particularidades de ellas cuando forman los tejidos, y haremos especial énfasis en la matriz extracelular y la formación y circulación del líquido tisular.

Un tejido básico puede definirse, como un agrupamiento de células con morfología semejante, cuyos productos especializados tienen una función común y su origen puede deberse a cualquiera de las tres hojas embrionarias: Ectodermo, Endodermo y Mesodermo, siendo las más comunes las dos primeras.

Su clasificación, en variedades, puede ser hecha bajo diferentes puntos de vista, por lo que tendremos en cuenta la más generalizada que es en base a la estructura microscópica y a la función que desempeñan. Por lo que, los rasgos más característicos para identificar, diferenciar y clasificar los tejidos deben extraerse del conocimiento del **TIPO, PROPOCIÓN Y DISTRIBUCIÓN** de las células que difieren entre sí por estar estructuralmente especializadas y desempeñar funciones particulares que dependen de las propiedades fisiológicas del protoplasma y la estructura de la matriz extracelular, quedando clasificados, como Epitelial, Conjuntivo, Muscular y Nervioso contando además cada uno de ellos con particularidades que los subclasifican.

Ninguno de estos tejidos existe de manera independiente, sino relacionados unos con los otros para formar los órganos, definiendo a estos como un grupo anatómicamente diferenciado de tejidos de diversos tipos y orígenes, que desempeñan funciones específicas.

Al observar un órgano al microscopio, estos presentan una estructura, que por sí sola los identifica en su particularidad, sin embargo tienen patrones comunes en su anatomía macroscópica por la distribución regular de los tejidos, por lo que pueden generalizarse como: **ÓRGANOS TUBULARES, ÓRGANOS MACIZOS Y SECCIONES CORPORALES O SISTEMAS ESQUÉLÉTICOS.** Esta forma de organización presenta característica que van de lo general a lo particular, lo que ayuda a su comprensión y estudio.

MODELO DE ÓRGANO TUBULAR

También llamados huecos o cavitarios, presentan a la inspección macroscópica una cavidad central delimitada por una pared que histológicamente presenta una distribución de tejidos del centro a la periferia, que comprende: Tejido Epitelial, Tejido Conjuntivo, Tejido Muscular y Tejido Conjuntivo, estando el Tejido Nervioso disperso entre estos componentes. El patrón más estudiado en la generalización, aplicable a los órganos en las paredes, el siguiente:

1. Mucosa

. Membranas o epitelios de revestimiento

. Tejido Conjuntivo General Laxo

2. Muscular

. Tejido muscular liso

3. Adventicia o Serosa

. Tejido Conectivo General Laxo, que en el caso de la Serosa está cubierto por un epitelio de tipo mesotelio.

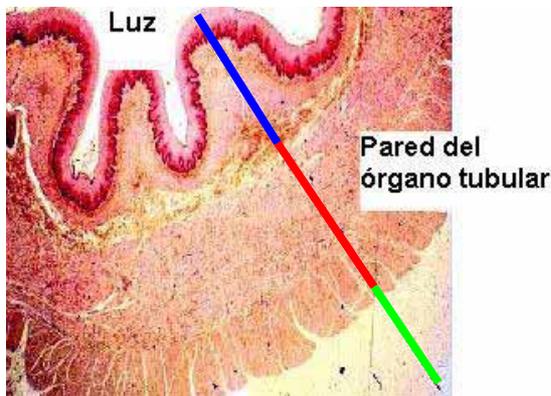


Fig. 1 Se muestra un corte de un órgano tubular. Este tipo de órgano se caracteriza por presentar una cavidad o luz. En la pared del órgano, en color azul se señala la mucosa, la línea roja abarca la capa muscular o media y en verde, la adventicia o serosa.

MODELO DE ÓRGANO MACIZO

Estos, presentan a la inspección macroscópica una apariencia sólida, de consistencia variable, en la que resalta la asociación entre el Tejido epitelial (Parénquima) y el Tejido Conectivo (Estroma). Definiéndose el primero como la parte esencial o específica y funcional del órgano, y al segundo como la trama o armazón de tejido conjuntivo, que sirve para sostener, entre sus mallas los elementos celulares. Con los conocimientos actuales ya es evidente que los componentes estromáticos pueden también tener algunas funciones parenquimatosas específicas de cada tipo de órgano.

El patrón mas estudiado en su identificación es:

1. Estroma

Cápsula

Tejido Conjuntivo que rodea al órgano, llamándose a la zona engrosada por donde entran y salen estructuras vasculares y nerviosas Hilio o Zona hilar.

Tabiques o Trabéculas

Pared divisoria que se extiende desde la cápsula del órgano, hasta diferentes

niveles de profundidad del mismo, delimitando zonas denominadas lóbulos ó lobulillos en dependencia de su tamaño, que contienen porciones del parénquima y que pueden tener una relativa independencia funcional.

Red de fibras o malla reticular

Distribución en malla de elementos fibrilares de la matriz extracelular del tejido Conjuntivo.

2. Parénquima.

Agrupación de células cuya disposición es peculiar en cada órgano, por lo que lo caracterizan tanto en lo estructural como en lo funcional.

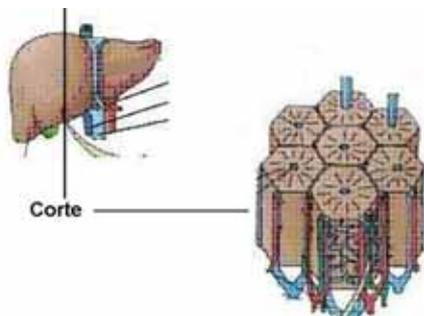


Fig. 2 En la figura se observa un órgano macizo (hígado) que al corte se aprecia una apariencia sólida.

MODELO DE SECCIÓN CORPORAL O ESQUELETICO

Este modelo, refleja la expresión de un corte transversal a cualquier nivel de las extremidades donde se observe la anatomía topográfica de dicha zona. Desde el punto de vista histológico, siempre se observan de la superficie corporal al centro los siguientes tejidos: Epitelial, Conjuntivo General, Conjuntivo Especial de tipo óseo o cartilaginoso con el Nervioso distribuido entre ellos, identificándose macroscópicamente como:

1. Piel

- . Membrana epitelial de cubierta
- . Tejido conjuntivo laxo general, tejido conjuntivo denso y tejido adiposo

2. Músculos esqueléticos

- . Tejido muscular estriado esquelético

3. Huesos largos o cartílago

- . Tejido óseo o cartilaginoso

Es evidente, que aunque estos modelos generalicen gran parte del organismo, quedan excluidas zonas, que por sus características especiales no son aplicables, como son la mayoría de los órganos de la cabeza y del cuello, no obstante al dominar los modelos anteriormente expuestos estos servirán de base para conceptualizar la importante relación existente entre la presencia de los tejidos epitelial y muscular con el tejido conectivo

general, así como las peculiaridades que encontrarán al estudiar el tejido nervioso.

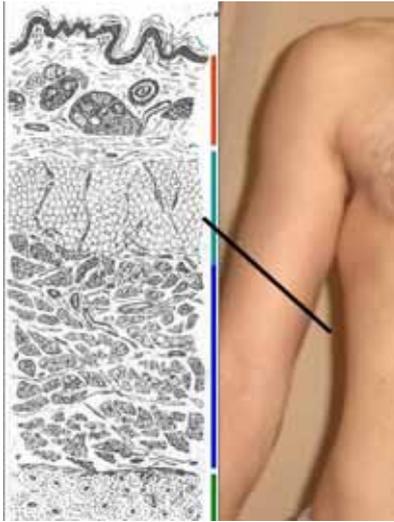


Fig. 3 Se muestra una sección de un brazo. La línea roja señala la piel, la azul clara el tejido adiposo, la azul oscura, el músculo y la verde el hueso.

GENERALIDADES DE TEJIDOS.

En la medida que los organismos evolucionaron, sus características morfofuncionales se hicieron más complejas y se incrementaron el número y las variedades de células que lo integraban.

Las células se diferencian y especializan, por lo que sus orgánulos y otros componentes citoplasmáticos presentan diferentes grados de desarrollo, aparecen nuevas especializaciones en la superficie y se modifica la cantidad y calidad de los productos extracelulares elaborados por las mismas células.

En los organismos multicelulares las células diferenciadas y especializadas se organizan y constituyen los tejidos. Estos están formados por conjuntos de células que tienen origen común, que poseen características morfológicas similares y que desempeñan las mismas funciones básicas. Por lo regular, las células de un tejido son relativamente uniformes en sus propiedades morfológicas y funcionales.

La palabra española tejido proviene del latín *texere*. Este término fue empleado por primera vez en el siglo XVIII por Bichat, anatomista francés que utilizó la palabra francesa *tissu*. Este anatomista se percató, según las disecciones realizadas, de que existían diversas capas en el organismo, las cuales tenían diferente textura y clasificó los tejidos en más de 20 variedades.

En el siglo XIX el descubrimiento del microscopio óptico permitió precisar que no había tantos tejidos como Bichat había descrito, sino que sólo existían cuatro tejidos básicos y que cada uno de ellos tenía dos o más subtipos.

Antes de pasar a describir las características de los cuatro tejidos básicos del organismo, debemos precisar que todos los tejidos corporales están integrados por: células, matriz extracelular (forme y amorfa) y líquido tisular.

En el capítulo anterior estudiamos la célula y sus estructuras más importantes vistas al microscopio óptico y electrónico.

A partir de este capítulo, y basándonos en los conocimientos adquiridos, estudiaremos los diversos tipos celulares que integran los tejidos.

MATRIZ EXTRACELULAR.

Los dos componentes principales de la matriz extracelular son las fibras y la sustancia fundamental amorfa.

Las fibras pueden ser de tres tipos: colágenas, elásticas y reticulares y sus características estructurales, físicas y químicas se estudian en el capítulo de tejido conjuntivo.

La sustancia fundamental amorfa, como su nombre indica, no presenta ninguna estructura especial al M/O. Existe en forma de gel o de sol, variando desde sustancias gelatinosas muy duras a líquidos de viscosidad variable.

Las características del tejido conjuntivo, y por tanto, sus funciones, dependen en gran medida de las propiedades y la distribución de dicha matriz.

FIBRAS.

Las fibras son responsables de la resistencia a la tracción y la elasticidad del tejido, en tanto que la sustancia amorfa constituye un medio de difusión de los nutrientes y de los materiales de desechos.

En el tejido conjuntivo se localizan tres tipos de fibras: colágenas, elásticas y reticulares, las cuales difieren en sus características, físicas, químicas, estructurales y tintoriales, estas características se explicarán de inmediato.

FIBRAS COLÁGENAS.

Son las fibras más abundantes de los tejidos conjuntivos y están constituidas por una proteína fibrilar: la colágena, denominada así porque se hidrata ante la cocción y se transforma en gelatina (cola). Se conocen también con el nombre de fibras blancas, porque presentan este color en estado fresco, sobre todo en los órganos que como los tendones o las aponeurosis están formados principalmente por este tipo de fibra.

Morfología. Son fibras largas y de forma cintada; y en un corte transversal presentan forma elíptica. Se disponen en haces ondulados que forman espirales en su trayecto que varían en los diferentes tejidos. Tienen un diámetro que oscila entre 1-12 μm .

Propiedades físicas. Las fibras colágenas son fibras birrefringentes y anisótropas. Aplicándoles luz polarizada aparecen dotadas de birrefringencia uniáxica positiva, lo cual indica una orientación longitudinal de las fibrillas.

Propiedades químicas. Como se planteó anteriormente, el agua a la temperatura de ebullición transforma las fibras colágenas en una masa espesa y viscosa, la que se convierte finalmente en gelatina. Los ácidos y los álcalis débiles las disuelven pues las tornan hidrófilas y se tumefactan por imbibición.

Son digeridas por las enzimas colagenasa y la pepsina en solución ácida; sin embargo, resisten la acción de la tripsina. Cuando se trata con sales de metales pesados o ácido

tánico, forman un producto insoluble. Este método se utiliza para curtir los cueros animales que incluyen principalmente fibras colágenas.

Composición química. Se caracterizan, en el aspecto químico, por el predominio en su constitución de los aminoácidos: glicina, prolina, hidroxiprolina e hidroxilisina.

Características tintoriales. En general, las fibras colágenas no son difíciles de reconocer en los cortes histológicos. Con la hematoxilina y eosina toman un color rosado y con los colorantes de anilina ácidos, como la fucsina ácida de la coloración de Van Gieson, adquieren un color rojo. Con el azul de anilina del método de Mallory toman color azul y con el método tricrómico de Masson, color verde.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES.

La organización de las fibras colágenas se estudió al M/E, con la polarización óptica y con la difracción por rayos X. La observación al M/E demostró que las fibras colágenas se encuentran constituidas por unidades menores, a las que se les denominó fibrillas. Este hecho explicó la gran variabilidad de diámetros en dependencia del número de fibrillas que contiene cada fibra. Las fibrillas tienen un diámetro aproximado de 0,30 μm .

Las fibrillas, a su vez están constituidas por estructuras menores llamadas microfibrillas, las cuales tienen un diámetro variable, entre 45 y 100 nm, y como promedio 65 nm. Las microfibrillas recientemente formadas tienen un diámetro de 20 nm, lo que evidencia que su tamaño puede aumentar con el tiempo, aunque a veces puede permanecer constante.

Las microfibrillas, solo visibles al M/E son estructuras constituidas por moléculas de colágeno o tropocolágeno. Estas unidades moleculares son secretadas por los fibroblastos (figura 5.5), tienen forma de bastoncillo y sus dimensiones son del orden de aproximadamente 280 nm de longitud, por 1,5 nm de ancho.

Las microfibrillas observadas al M/E presentan periodicidad axial, lo que significa que en toda su longitud muestran estriaciones transversales en intervalos de 64 nm. Cuando las fibrillas se tiñen negativamente, se aprecian a todo lo largo de la misma segmentos claros y oscuros que se repiten. Un segmento claro con uno oscuro corresponde a un periodo de 64 nm.

Con respecto a los períodos o estriaciones debemos precisar que estos resultan del agregado de unidades de tropocolágeno, orientadas todas ellas en la misma dirección, pero escalonadas regularmente.

En la actualidad se conoce que existen cuatro tipos principales de colágeno (I, II, III y IV), los que presentan algunas diferencias en cuanto a composición, secuencia de aminoácidos, distribución y función en los tejidos.

Tipo I: Constituida por dos cadenas α 1 de tipo I y una cadena α 2, localizada en la dermis, cartílago fibroso, hueso, cápsula de órganos, tendón y fascias, con funciones de resistencia a la tracción, soporte y protección y sintetizadas por los fibroblastos y osteoblastos.

Tipo II: Constituida por tres cadenas α 1 de tipo II, localizada en los cartílagos hialino y elástico, con funciones de resistencia a la presión y deslizamiento y sintetizada por los condroblastos.

Tipo III: Constituida por tres cadenas α 1 de tipo III, localizada en la capa media de órganos tubulares y cavitarios como arterias y útero, en los órganos macizos como riñón, hígado, bazo y ganglios linfáticos, así como, en el endoneuro y el músculo liso, con funciones de mantenimiento de la estructura de estos órganos y sustentación de las células y sintetizada por fibroblastos, miocitos, célula de Schwann, hepatocitos y célula reticular.

Tipo IV: Constituida por tres cadenas α 1 de tipo IV, localizada en láminas y membranas basales, sin formar fibras ni fibrillas y con funciones de filtrado y soporte y sintetizada por células epiteliales.

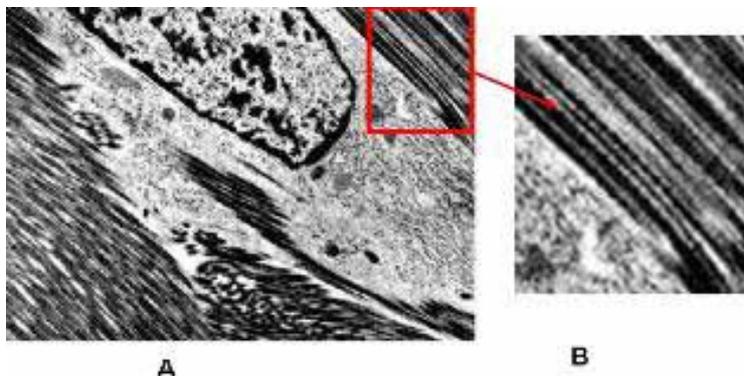


Fig.4. Microfotografía electrónica de fibras colágenas y un fibroblasto. Se observan las estriaciones transversales que las mismas presentan en el recuadro B.

FIBRAS ELÁSTICAS.

Se encuentran en el tejido conjuntivo laxo, aunque no tan ampliamente distribuidas en el organismo como las fibras colágenas. Pueden ser sintetizadas principalmente por fibroblastos, condrocitos y células musculares lisas.

En estado fresco, las fibras elásticas son ligeramente amarillas, por lo que también se les denomina fibras amarillas. Se localizan preferiblemente en los tejidos que están sometidos a fuerzas expansivas, tales como las arterias, la pleura, la tráquea, los bronquios, los tabiques alveolares, las cuerdas vocales y la piel. En los vasos de mayor calibre, como la aorta, forma extensas láminas u hojas perforadas llamadas membranas fenestradas.

Morfología. Constituyen cilindros o cintillas aplanadas con un diámetro que varía de menos de 1 μm hasta 4 μm , aunque en algunos ligamentos llegan a alcanzar hasta 10-12 μm .

Propiedades físicas. Son más refringentes (brillantes) que las fibras colágenas, propiedad que sirve para identificarlos microscópicamente.

Propiedades químicas. Es uno de los elementos del organismo más resistente a la ebullición y a los ácidos álcalis débiles y es digerida enzimáticamente por la elastasa, enzima que se obtiene del páncreas.

Composición química. Desde el punto de vista químico puede considerarse como un polipéptido semejante al colágeno en su contenido en glicina y prolina, pero que difiere por su alto contenido de valina.

Características tintoriales. Las fibras elásticas poseen intensa acidofilia, pero no siempre se tiñen bien con la H/E, por lo que a veces se dificulta su identificación con esta técnica. Existen métodos especiales para la tinción de las fibras elásticas, tales como la orceína (pardo) y la fucsina-resorcina (azul intenso a púrpura).

Características estructurales. Los estudios al M/E demostraron que estas fibras carecen de una estructura molecular periódica y que en ella se distinguen dos componentes: microfibrillas tubulares con diámetros de 13 nm y asociadas a estas, Otros componente amorfo que constituye una masa central de elastina.

En el desarrollo de las fibras elásticas aparecen primero las microfibrillas y después el componente amorfo. Se describen dos tipos de fibras elásticas cuyo desarrollo se ha detenido. En la piel existen fibra elásticas en que predominan las microfibrillas en lugar de la elastina y en los tendones fibras elásticas que sólo poseen microfibrillas.

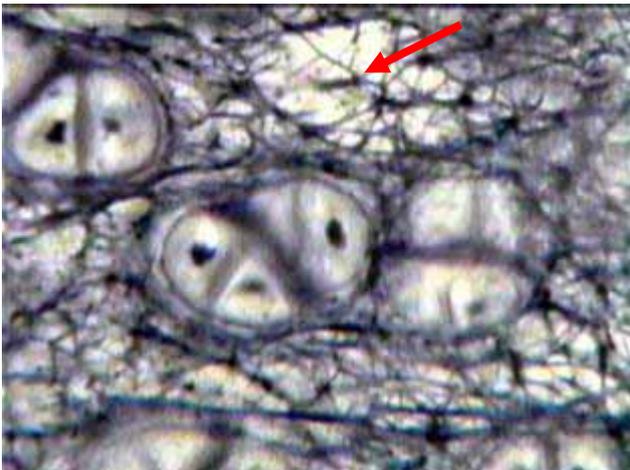


Fig. 5. Fibras elásticas en el cartílago elástico. (Flecha roja). Coloración Yodo de Verhoeff.

FIBRAS RETICULARES.

Son fibras muy finas de diámetro menor que las fibras colágenas y se encuentran en el organismo, formando redes a manera de un retículo.

Propiedades físicas. Son muy similares a las de las fibras colágenas: muy resistentes y presentan también birrefringencia uniáxica positiva, que indica una orientación longitudinal de las fibrillas.

Propiedades químicas. Las fibras reticulares no se disuelven con los ácidos diluidos.

Composición química. Su composición química es similar a las fibras colágenas. Además presentan carbohidratos asociados íntimamente a su estructura, aproximadamente 10 veces más que en las fibras colágenas, lo que explica su afinidad por el PAS y las técnicas de impregnación argéntica.

Características tintoriales. Estas fibras no se observan fácilmente al M/O con hematoxilina y eosina, pero sí se tiñen bien con la técnica de PAS y con los métodos de impregnación

argéntica. Con esta última las fibras se visualizan con mucha facilidad, por lo que se les denomina también fibras argirófilas.

Este tipo de fibra suele localizarse en zonas en que el tejido conjuntivo está en contacto con otros tejidos. Se encuentran alrededor de los vasos sanguíneos, en especial de los capilares, en torno a las fibras musculares y nerviosas, integrando las membranas basales y formando el retículo de los órganos hematopoyéticos y el estroma de las glándulas endocrinas.

Características estructurales. Debido a la distribución y a sus propiedades tintoriales, se consideró que las fibras reticulares constituían un tipo particular de fibras. Sin embargo, los estudios al M/E demostraron que estaban formadas por fibrillas con la estructura periódica típica del colágeno. Aún cuando los conocimientos actuales demuestran que las fibras colágenas y las reticulares son esencialmente idénticas, continuaremos empleando los términos de retículo y de fibras reticulares, para designar a las fibras que muestran las características antes mencionadas.

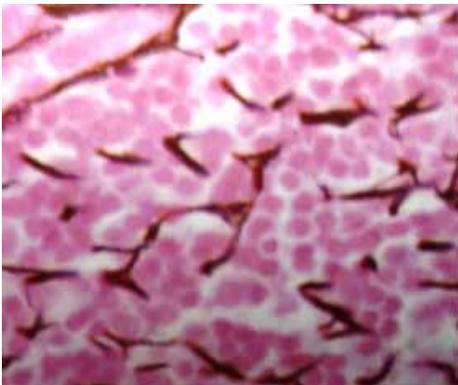


Fig.6. Fibras reticulares que se observan como líneas irregulares carmelitas, coloreadas con impregnación argéntica.

SUSTANCIA AMORFA.

Las células y las fibras del tejido conjuntivo están inmersas en un material viscoso, incoloro, transparente y ópticamente homogéneo que se denomina sustancia intercelular amorfa. Este material amorfo es de difícil observación al microscopio empleando técnicas convencionales, ya que los fijadores histológicos no la preservan debidamente.

Las características principales de la sustancia amorfa están dadas por su composición química y el estado físico coloidal (sol-gel) que permiten que:

1. Sean un factor importante en el control de la difusión de los nutrientes y sustancias de desecho a través del líquido tisular.
2. Puedan colaborar a la retención de agua, con lo que mantienen la turgencia de los tejidos.
3. Por su viscosidad, tengan una importante función de lubricación.
4. Puedan inhibir o regular la actividad de ciertas enzimas.
5. Constituyan en parte una barrera a la entrada de partículas extrañas.

La sustancia intercelular amorfa está constituida principalmente por agua, sales minerales y complejos de mucopolisacáridos y proteínas, denominados proteoglicanos (95% de carbohidratos), asociados a glucoproteínas (60 % de carbohidratos) estructurales. Los

mucopolisacáridos actualmente se denominan glucosaminoglicanos (GAG) (glicano: polisacárido y glucosamino: disacarido repetido) formado por la polimerización de una unidad constituida por un ácido urónico y un aminoazúcar (hexosamina). El ácido urónico es casi siempre el glucorónico y la hexosamina la glucosamina o galactosamina.

Los glucosaminoglicanos pueden ser o no sulfatados. Entre los no sulfatados el más frecuente en el tejido conjuntivo es el ácido hialurónico y entre los sulfatados son más abundantes los sulfatos de condroitina.

- GAG {
- hialuronano (tejido conectivo laxo, cuerpo vítreo, líquido sinovial)
 - condroitinsulfatos (cartilago)
 - dermatansulfato (relacionado con los condroitinsulfatos)
 - queratansulfato (córnea, cartilago, hueso)
 - heparansulfato (aorta, hígado, pulmón, heparina)

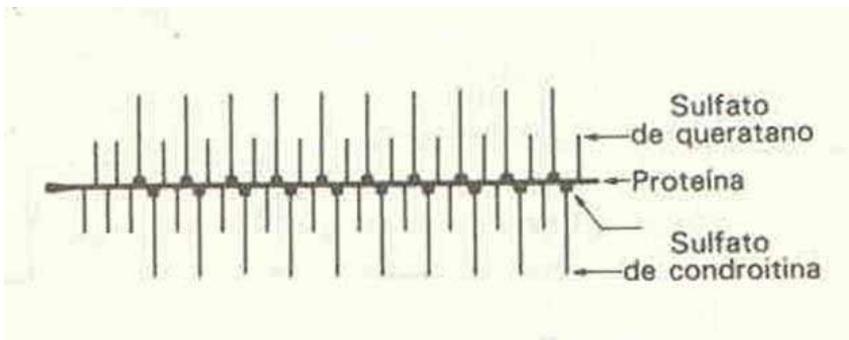


Fig.7. Proteoglicano.

El grado de polimerización de los glucosaminoglicanos varía y está directamente vinculado con la viscosidad y firmeza de la sustancia intercelular amorfa, que es mayor en aquella que predominan los sulfatados, mientras que en aquella que predomina el ácido hialurónico, por su capacidad de retener agua, los tejidos suelen conservarse blandos y elásticos. La hialuronidasa producida por algunas bacterias despolimeriza el ácido hialurónico, por lo cual pueden penetrar en el organismo a través del tejido conjuntivo.

Los glucosaminoglicanos y, por ende, los protoglicanos son extremadamente hidrófilos, por la que la casi totalidad del agua presente en la sustancia amorfa se encuentra en la capa de solvatación de estos, no obstante permite la difusión de sustancias hidrosolubles sin movimiento de líquidos. Solo existe una muy pequeña cantidad de líquido tisular cuya composición es muy similar al plasma sanguíneo.

Características tintoriales. Histoquímicamente la presencia de glucoproteínas puede demostrarse con la reacción del ácido peryódico de Schiff (PAS), no así los glucosaminoglicanos. Estos últimos se demuestran por el azul de toluidina (metacromasia), por el hierro coloidal de Hale y por el azul de alciano.

Proteoglicanos PAS –
 GAG PAS –
 Glicoproteínas PAS +

VARIETADES, CONSTITUYENTES Y LOCALIZACIÓN DE LOS GLICOSAMINOGLICANOS

Glucosaminoglicanos	Constituyentes	Localización
Acido hialurónico	ácido D-glucurónico de N-acetil-D- glucosamina	Piel, cordón umbilical, humor vítreo, líquido sinovial, válvulas del corazón
Sulfato de condroitina A	ácido glucurónico 6-sulfato de N-acetil-D-galactosamina	Cartílago y hueso
Sulfato de condroitina C	ácido glucurónico 4-sulfato de N-acetil-D-galactosamina	Cordón umbilical, tendones, válvulas y aorta
Sulfato de condroitina B (de dermatano)	ácido yodurónico 4-sulfato de N-acetil-D-galactosamina	Piel, vasos sanguíneos, válvulas cardíacas y tendones
Sulfato de queratano	D-galactosa-6-sulfato de N-acetil-D-galactosamina	Córnea y cartílago
Sulfato de heparina	6-sulfato de glucosamina, 2-sulfato de ácido glucurónico, ácido yodurónico	Pulmón, aorta e hígado

LÍQUIDO TISULAR.

El líquido tisular se origina de la parte líquida de la sangre, el plasma sanguíneo, por lo cual su composición es muy semejante. Se forma al pasar componentes contenidos en el plasma sanguíneo, a través de las paredes de los capilares, a los espacios intercelulares, fundamentalmente, del tejido conjuntivo, que es donde están situados estos vasos sanguíneos. Está constituido por agua, iones y moléculas pequeñas, incluidas ciertas proteínas de bajo peso molecular, pero no por macromoléculas que son retenidas por la pared de los capilares. Los nutrientes y las sustancias de desecho son transportados, por el líquido tisular, desde los capilares a las células y de estas a los órganos de detoxificación (hígado, riñón, etc.).

Existen dos fuerzas contrapuestas, la presión hidrostática de la sangre determinada por la presión arterial y la presión osmótica del plasma sanguíneo debido, fundamentalmente, a las proteínas plasmáticas, que regulan el paso del agua hacia el exterior o el interior de los capilares respectivamente. Se ha comprobado que la cantidad de agua que sale de los capilares sanguíneos es mayor que la que regresa a ellos. Este remanente de agua es drenado por los capilares linfáticos y pasa nuevamente a la sangre en los sitios donde la circulación linfática se une con la sanguínea.

Los coloides de la sangre, como no pueden atravesar la pared capilar (excepto en pequeñas cantidades), ocasionan una diferencia de presión osmótica en relación con la sangre y el líquido tisular.

La sangre por su mayor presión osmótica trata de extraer líquido tisular del tejido conjuntivo, lo que se efectúa en los extremos venosos de los capilares. En los extremos arteriales la presión hidrostática dentro del capilar (causada por el impulso del corazón) es mayor que la diferencia entre la presión osmótica de la sangre y el líquido tisular; por lo que, conjuntamente con el agua, pasan los gases y cristaloides a través de la pared capilar hacia la sustancia intercelular del tejido conjuntivo, constituyendo el líquido tisular.

La presión hidrostática en el extremo venoso es menor, pues esta disminuye gradualmente a lo largo del asa capilar. Además, la presión osmótica producida por los coloides contribuye al reingreso del líquido tisular hacia el interior de los capilares. Por tanto, se puede concluir que el líquido tisular se forma en el extremo arterial del capilar y se reabsorbe en los extremos venosos.

El líquido tisular es de gran importancia, pues es el medio a través del cual las células reciben el oxígeno y los nutrientes y eliminan el CO² y las sustancias de desecho. El volumen de líquido tisular puede acumularse, en una cantidad mayor de lo normal, en regiones que fisiológicamente están ocupadas por sustancia intercelular, fenómeno que frecuentemente se observa en clínica y se denomina edema.

Microscópicamente el acumulo de líquido tisular o edema se manifiesta por una mayor separación de las células y elementos formes del tejido conjuntivo; mientras que, macroscópicamente se observa, a simple vista, como una zona donde existe un aumento de volumen que cede a la presión y deja una huella que desaparece lentamente (signo de Godet).

Las causas básicas que provocan edema son:

1. Obstrucción o dificultad del retorno de la sangre venosa que provoca aumento de la presión hidrostática, como ocurre en la insuficiencia cardiaca,
2. Obstrucción linfática que provoca disminución en el drenaje del líquido tisular y, por consiguiente, un acumulo de proteínas que incrementa la presión osmótica en dicho líquido, lo cual favorece aún más el edema, como ocurre en ciertas parasitosis (filariasis) y en el cáncer,
3. Aumento de la permeabilidad capilar que provoca la salida de plasma en mayor o menor intensidad, como ocurre en las quemaduras, accidentes y reacciones alérgicas, que pueden incluso provocar un shock.

TEJIDOS BÁSICOS.

Los tejidos básicos del organismo son aquellos en los que sus células tienen origen, morfología y función común.

El tejido epitelial se caracteriza por la cohesión de las células que lo integran, por lo cual presenta escasa cantidad de sustancia intercelular. Se origina a partir del ectodermo, el endodermo y el mesodermo.

En cuanto a su función, este tejido reviste o cubre las superficies interna y externa del organismo, por tanto actúa a manera de "barrera" entre el medio externo y el interno. Realiza también funciones de secreción y absorción.

El tejido conjuntivo se distingue porque sus células se hallan separadas por cantidades variables de matriz extracelular. Sus células derivan del mesodermo. Las funciones de este tejido son de unión, sostén, relleno, almacenamiento de sustancias y de defensa.

El tejido muscular se caracteriza principalmente por la propiedad de contractilidad de sus células. Las características morfológicas que las distinguen son la forma alargada, fibrilar y las miofibrillas presentes en su citoplasma. Las células musculares derivan del

mesodermo.

El tejido nervioso consta, como elemento característico, de células nerviosas o neuronas, que poseen prolongaciones y tienen la propiedad de generar y conducir el impulso nervioso. También posee las llamadas neuroglías, células implicadas en diversas funciones de soporte, nutrición y defensa muy específicas de este tipo de tejido. Su origen es ectodérmico.

En capítulos anteriores estudiamos la célula como la unidad estructural y funcional de los seres vivos, formando parte de todos los órganos de nuestro cuerpo. En estos, podemos apreciar una organización estructural de las células conocidas como tejidos, y que consiste en la agrupación de células de forma tal que les permite desarrollar funciones específicas con mayor eficiencia.

En los organismos multicelulares la aparición de los tejidos permitió desarrollar funciones especiales, pero a su vez, conllevó a las células en los tejidos a depender de otras células (y tejidos) para cumplir estas funciones e incluso para poder vivir. Es por esto que en la estructura histológica de los órganos observamos la presencia de dos o más tejidos formando parte del mismo.

Aunque existe una amplia variedad de tipos celulares en los órganos de nuestro cuerpo, un análisis de las mismas, en cuanto a origen embriológico, estructura celular y subcelular y las funciones que éstas realizan nos permiten agrupar los tejidos para su estudio en cuatro tipos fundamentales, también llamados tejidos básicos. Estos son: tejido conjuntivo, tejido epitelial, tejido muscular y tejido nervioso.

La aparición de los tejidos como agrupaciones de células especializadas y sobretodo la interdependencia de los mismos hace que el tejido conectivo tenga un papel preponderante en las funciones de relación celular y tisular.

Una de las características de los tejidos es la presencia de células con estructura y funciones comunes, aunque a veces pueden presentar otros tipos celulares que complementan o favorecen las funciones de las células. Otro elemento que presentan los tejidos es una sustancia intercelular que puede ser más o menos abundante y que realiza las funciones de sostén, reconocimiento celular y de relación entre otras funciones.

En el tejido conectivo la sustancia intercelular es muy abundante formando la denominada matriz extracelular que será motivo de estudio en este capítulo. Queremos señalar como elemento distintivo en esta matriz la presencia de vasos sanguíneos y linfáticos (que no están presentes en la sustancia intercelular de los otros tejidos sino, en el tejido conectivo que sostiene sus células). Los vasos sanguíneos y linfáticos conjuntamente con la sustancia amorfa de la matriz intercelular permiten el transporte de sustancias útiles y de desechos a través de todo nuestro cuerpo relacionando de esta forma todas las células por muy distantes que estas se encuentren.

TEJIDO CONJUNTIVO.

El tejido conjuntivo es uno de los cuatro tejidos básicos del organismo. Se le designó con este nombre porque conecta o mantiene unidos los otros tejidos relacionándolos entre sí, evidenciándose de esta forma la dependencia y complementación tisular que existe a nivel de los órganos. El término tejido conjuntivo agrupa a una variedad de tejidos,

ampliamente distribuidos en el organismo, que realizan diferentes funciones. Todos ellos proceden del mesénquima, tejido embrionario que deriva del mesodermo y que estudiaremos oportunamente en este capítulo. Sus funciones pueden resumirse esencialmente en sostén, relleno, nutrición, transporte de metabolitos, almacenamiento de sustancias y defensa del organismo.

Las funciones mecánicas: de sostén y relleno son muy evidentes en la mayoría de las variedades de tejidos conjuntivos. Las cápsulas y tabiques que revisten y dividen los órganos, respectivamente y la malla o red tridimensional situada entre sus células están constituidas por tejido conjuntivo. También forma los tendones, ligamentos, fascias, cartílagos, huesos y ocupa los espacios entre los órganos.

La función de nutrición está determinada por su íntima relación con los vasos sanguíneos. Las sustancias nutritivas aportadas por la sangre a las células, así como, los productos de desecho del metabolismo, que son conducidos a los órganos de eliminación, son transportados en forma de metabolitos a través del tejido conjuntivo. Esto es posible, debido a la difusión de estos elementos a través del líquido tisular y sustancia intercelular amorfa contenidos en la sustancia intercelular situada entre las células, vasos sanguíneos y linfáticos.

Existen células del tejido conjuntivo comprometidas con el almacenamiento de lípidos. Otras que participan en la defensa por su función fagocitaria y en la producción de anticuerpos. Las primeras engloban partículas inertes y microorganismos y las segundas al combinarse con ciertas proteínas de los virus, bacterias o sus toxinas producen proteínas específicas llamadas anticuerpos, que pueden desactivarlos y hacerlos inocuos al organismo.

ELEMENTOS CONSTITUYENTES.

Antes de estudiar las diferentes formas que adopta el tejido conjuntivo, trataremos los elementos que lo constituyen. Estos son: célula, sustancia intercelular y líquido tisular.

La matriz extracelular se explicó al principio del capítulo, por lo que a continuación comenzaremos el estudio de las células de acuerdo a los modelos que correspondan.



MEMBRANA BASAL.

La membrana basal aparece en el sitio de contacto del tejido conjuntivo areolar laxo con las células de los otros tejidos básicos: epitelial, muscular y nervioso, así como, alrededor de los capilares.

La membrana basal, en su conjunto es visible al M/O y demostrable por las técnicas de PAS y de plata, producto de la composición química de sus componentes, como se analizará a continuación.

Está constituida por tres componentes, que se enumeran en orden desde la superficie de las células epiteliales al tejido conjuntivo: lámina lúcida, lámina densa y lámina reticular, que describiremos de inmediato.

1. La lámina lúcida se corresponde con el glicocálix que rodea las células, observándose como una zona electrón lúcida al M/E que está constituida por glucoproteínas y proteoglicanos.
2. La lámina densa es segregada por las células epiteliales, al igual que el componente anterior, y está constituida por una asociación de filamentos, polisacáridos y glucoproteínas.
3. La lámina reticular es segregada por el tejido conjuntivo y está constituida por una red de fibras reticulares y polisacáridos neutros.

La lámina lúcida y la lámina densa cuando se observan al ME constituyen la lamina basal y esta, conjuntamente con la lamina reticular, se observan al MO como la membrana basal.

Algunos autores incluyen en la membrana basal solo los dos últimos componentes. Los tres componentes son PAS+ y el último presenta argirofilia. En las uniones entre dos estructuras epiteliales, como ocurre en la membrana de filtración del glomérulo renal, la lámina reticular esta ausente.

Las membranas basales tienen dos funciones principales:

1. Constituyen barreras de filtración, que regulan selectivamente los ritmos de intercambio iónico y molecular.
2. Constituyen medios de soporte y unión de las células epiteliales, musculares y nerviosas con el tejido conjuntivo.



INFORME BREVE

Descripción de 3 casos de infecciones de piel y tejidos blandos por *Streptococcus pneumoniae*



Mónica Elisabeth Martínez^{a,b}, Sandra Liliana Grenón^b, Oscar Herminio López^c,
Lorena Beatriz Leguizamón^a, Marta Eugenia Mollerach^d y Martha Helena von Specht^{a,b,*}

^a Laboratorio de Bacteriología, Hospital Provincial de Pediatría «Dr. F. Barreyro», CEDIT, CONICET, Posadas, Misiones, Argentina

^b Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones, Posadas, Misiones, Argentina

^c Sector Infectología, Hospital Provincial de Pediatría «Dr. Fernando Barreyro», Posadas, Misiones, Argentina

^d Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 6 de julio de 2016; aceptado el 19 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 14 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Streptococcus pneumoniae;
Infecciones de piel y tejidos blandos;
Niños

KEYWORDS

Streptococcus pneumoniae;
Skin and soft tissue infections;
Children

Resumen El papel de *Streptococcus pneumoniae* como agente causal de infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) es inusual y de difícil interpretación clínica. Describimos 3 casos documentados (años 2010, 2011 y 2015) en pacientes internados en el Hospital Provincial de Pediatría de Misiones, detectados durante 10 años de vigilancia de enfermedades invasivas (EI). Estos casos correspondieron a 2 niñas de 8 y 7 meses y a un varón de 2 años con diagnóstico de absceso glúteo, celulitis preseptal y piodermatitis, respectivamente. Todos eran eutróficos, con buen estado general al ingreso, uno de ellos seropositivo para virus de la inmunodeficiencia humana. Los aislamientos presentaron características de sensibilidad a antimicrobianos y serotipos que se enmarcaron dentro de la epidemiología local de las EI neumocócicas.

A pesar de la baja frecuencia, la etiología de *S. pneumoniae* en IPTB debe considerarse. Nuestros hallazgos revalorizan el papel del laboratorio en el diagnóstico por cultivo y contribuyen a documentar el comportamiento de este patógeno.

© 2017 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Description of 3 cases of skin and soft tissue infections caused by *Streptococcus pneumoniae*

Abstract The role of *Streptococcus pneumoniae* as a causative agent of skin and soft tissue infections (SSTI) is unusual and its clinical interpretation is difficult. We describe here three cases of SSTI due to *S. pneumoniae* in patients admitted to the Provincial Pediatric Hospital

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mvonspecht@fceqyn.unam.edu.ar (M.H. von Specht).

of Misiones, Argentina that were detected during 10 years of invasive disease (ID) surveillance documented in 2010, 2011 and 2015. These cases involved two girls aged 8 and 7 months old, and a two-year-old male child with diagnoses of gluteal abscess, preseptal cellulites and pyoderma respectively. All the patients were eutrophic and in good general condition on admission; one of them was seropositive for HIV. Antimicrobial susceptibility and serotypes were framed within the local epidemiology of invasive pneumococcal disease.

Despite its low frequency, *S. pneumoniae* as an etiological agent of SSTI must be considered. Our findings revalue the role of the diagnostic laboratory and contribute to document the behavior of this pathogen.

© 2017 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

El papel de *Streptococcus pneumoniae* como agente causal de distintas infecciones invasivas, entre ellas neumonía, meningitis y bacteriemias, o no invasivas, como otitis media aguda, es indiscutible. Sin embargo, su aislamiento en el contexto de infecciones de piel y tejidos blandos es un hecho inusual y de difícil interpretación clínica¹. En este trabajo presentamos 3 casos documentados de infección de piel y tejidos blandos (entre un total de 236 episodios de infecciones invasivas) por *S. pneumoniae* en pacientes internados en el Hospital Provincial de Pediatría «Dr. F. Barreyro», ubicado en la ciudad de Posadas, Misiones, entre el 1 de enero del 2006 y el 31 de diciembre del 2015.

Dicho hospital es el único hospital monoclínico de la provincia con nivel III de complejidad. Atiende a niños de un mes a 14 años del área capital y a pacientes derivados de la Red de Atención Provincial de los 17 departamentos de Misiones, de localidades del norte correntino y del este de Paraguay. El Laboratorio de Bacteriología del hospital, de referencia provincial, forma parte de Redes de Vigilancia Nacionales.

Se realizó una búsqueda retrospectiva de casos de enfermedad de piel y tejidos blandos donde se hubiera aislado *S. pneumoniae* como agente causal. Se revisaron los registros del laboratorio; a partir de ellos se identificó a estos pacientes y se solicitaron sus historias clínicas.

Se definió como caso de infección de piel y tejidos blandos la presencia de signos clínicos más el aislamiento de neumococo en cultivo de muestras recogidas por aspiración con aguja fina, en intervención quirúrgica o de la sangre del paciente (hemocultivos).

Los datos de los pacientes y la información referida al episodio de infección se obtuvieron a partir de las historias clínicas y se transcribieron a una ficha epidemiológica, que incluía datos personales (edad, género, procedencia) y clínicos (fecha de aislamiento, cuidados requeridos, tiempo de internación, enfermedad de base, tratamientos antibióticos, diagnóstico y estado al egreso). El estudio fue avalado por el Comité de Ética del hospital.

El procesamiento de las muestras en el laboratorio se realizó según técnicas microbiológicas convencionales. Para la interpretación del perfil de sensibilidad a los antibióticos se consideraron los puntos de corte del Clinical and Laboratory Standards Institute 2015³.

Caso 1. Niña de 8 meses que ingresó al hospital en mayo del 2010 por una tumefacción en el glúteo izquierdo de 6 días de evolución. La madre relató que 12 días antes de la internación, la niña presentaba rinorrea serosa y fiebre no cuantificada, por lo que consultó en un centro de atención primaria de la salud, donde se le indicó dipirona intramuscular. Tres días después, como la niña continuaba con fiebre y tos, realizó una nueva consulta. En esa ocasión, se le indicaron nebulizaciones con solución fisiológica e ibuprofeno, y amoxicilina a dosis suficientes. La paciente no tenía antecedentes perinatólogicos, alimentarios, madurativos ni heredofamiliares que resultaran relevantes. Al revisar el carnet de vacunación se evidenció esquema incompleto, ya que faltaban las vacunas del sexto mes.

En el examen físico se observó una niña lúcida, afebril, eutrófica, con tumoración roja caliente de bordes irregulares y centro fluctuante en la región superior del glúteo izquierdo. El resto del examen se enmarcó dentro de parámetros normales. El cuadro se asumió como absceso de glúteo. Se realizó una interconsulta con el servicio de Cirugía y se decidió drenar el absceso; se envió la muestra para cultivo. Se solicitó, además, análisis de sangre, el cual arrojó los siguientes resultados: recuento de leucocitos, 29.600/mm³ (neutrófilos, 73%; linfocitos, 24%; eosinófilos, 1%; monocitos 2%), hematocrito 32%, con una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 60 mm/h y proteína c reactiva de 48 mg/l. Se inició tratamiento antibiótico con cefalotina a 100 mg/kg/día. Al segundo día de internación se confirmó el aislamiento de *S. pneumoniae* sensible a penicilina (PEN) (concentración inhibitoria mínima [CIM] ≤ 0,06 µg/ml), así como también a tetraciclina (TET), trimetoprima-sulfametoxazol (TMS), clindamicina (CLI), rifampicina (RIF), ciprofloxacina (CIP) y eritromicina (ERI) mediante técnica de difusión. No se determinó el serotipo. Por la buena evolución clínica, al tercer día de internación se dio el alta a la paciente con el diagnóstico de absceso glúteo por *S. pneumoniae*, con tratamiento ambulatorio de cefalexina 100 mg/kg/día durante 7 días y se la citó por consultorios externos para control a las 72 h.

Caso 2. En septiembre del 2011 ingresó una niña de 7 meses que, según el relato materno, 6 h antes había comenzado con fiebre e inflamación de ambos párpados del

ojo izquierdo. La paciente era seropositiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), sin otros antecedentes perinatólogicos, alimentarios, madurativos o heredofamiliares que resultaran relevantes. Al revisar el carnet de vacunación se evidenció que el esquema de vacunación se encontraba incompleto, ya que faltaban las vacunas del sexto mes.

La niña se encontraba con leve palidez cutánea y mucosa; afebril; eutrófica; con edema bipalpebral en el ojo izquierdo, que se presentaba rojo, caliente y doloroso; con imposibilidad de apertura palpebral; sin ganglios satélites. La paciente se hallaba hemodinámicamente compensada, con rinorrea serosa. Se realizó radiografía de tórax, donde se observó infiltrado bilateral difuso. El resto del examen se enmarcó dentro de parámetros normales. Por la clínica y la evaluación oftalmológica, el cuadro se interpretó como celulitis preseptal y virosis respiratoria de las vías aéreas superiores.

Se extrajo sangre para análisis bioquímicos y hemocultivos, y se tomó muestra de aspirado nasofaríngeo para diagnóstico de virus respiratorios mediante técnica de inmunofluorescencia directa: adenovirus, influenza (FluA, FluB), parainfluenza (1-2-3). Se inició tratamiento antibiótico con cefotaxima a 100 mg/kg/día. Los estudios hematológicos presentaron los siguientes valores: recuento de glóbulos rojos 3.700.000/mm³, leucocitos 18.200/mm³ (neutrófilos, 70%; linfocitos, 25%; eosinófilos, 3%; monocitos, 2%), con una VSG de 50 mm/h. De los hemocultivos se aisló *S. pneumoniae*. La CIM de PEN resultó $\leq 0,03 \mu\text{g/ml}$ y se detectó sensibilidad mediante técnica de difusión a TET, TMS, CLI, RIF y CIP, además de resistencia a ERI con D-test negativo. Este aislamiento correspondió al serotipo 14. El análisis virológico resultó negativo.

Por la buena evolución clínica, al cuarto día de internación se dio de alta a la paciente con tratamiento ambulatorio de amoxicilina a 90 mg/kg/día hasta completar 10 días, y se la citó por consultorios externos para un control a las 48 h.

Caso 3. Paciente masculino de 2 años y 7 meses, que ingresó al hospital en mayo del 2015. Según el relato de la abuela materna, había comenzado 15 días antes con lesiones pustulosas en todo el cuerpo, que luego evolucionaron a costras, por lo que consultó en la guardia del hospital, donde se le indicaron baños con clorhexidina.

Una hora antes de su internación, el paciente presentó un episodio convulsivo tónico-clónico con retroversión ocular. Se constató fiebre e indicó dipirona y su internación, para realizar el correspondiente estudio y tratamiento.

Se trataba de un niño con peso adecuado para la edad, sin antecedentes perinatólogicos, alimentarios o patológicos como para destacar. No presentó carnet de vacunas. En el ingreso mostró regular estado general, febril (38,2°C), activo, reactivo, normohidratado, hemodinámicamente estable, neurológicamente sin signos de foco, ni déficit motor a la auscultación respiratoria, con buena entrada de aire bilateral, no se auscultaban ruidos agregados.

Se observó abdomen blando, depresible y no doloroso a la palpación. Se observaron lesiones costrosas en cuero cabelludo, labio inferior, cuello, tórax y miembros superiores e inferiores, algunas con signos de rascado. Por la clínica se asumió como piodermitis y síndrome convulsivo febril. Se tomaron muestras de las lesiones y se extrajo sangre

para hemocultivos y análisis bioquímicos. Se le indicó dieta liviana, baños con clorhexidina, dipirona 10 mg/kg/día y CLI 40 mg/kg/día. El análisis bioquímico arrojó los siguientes resultados: leucocitos 23.390/mm³ (84% neutrófilos, 10% linfocitos, 2% eosinófilos, 4% monocitos); hematocrito 32%; hemoglobina 10,9 mg/dl; plaquetas 461.000/mm³; VSG 85 mm/h. En muestras de piel y hemocultivos, se recuperó *S. pneumoniae* sensible a PEN (CIM $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$), TET, ERI, CLI, VAN, RIF, CIP, TMS y cloranfenicol (CMP) (por técnica de difusión). Este aislamiento correspondió al serotipo 18 A. En vista de la buena evolución clínica, al segundo día de internación se le dio el alta al paciente, para continuar con tratamiento ambulatorio de cotrimoxazol 10 mg/kg/día y baños de clorhexidina durante 2 semanas.

Las infecciones de piel y tejidos blandos son una causa frecuente de consulta en los centros de atención primaria de la salud. Los principales agentes etiológicos son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. El papel atribuible a *S. pneumoniae* es excepcional, principalmente se relaciona con enfermedad neumocócica invasiva¹⁴ o distintos grados de inmunosupresión^{8,10,12}.

Las comunicaciones en pacientes adultos suelen estar relacionadas con enfermedad crónica subyacente o inmunocompromiso por el abuso de drogas o alcohol¹. En niños, las notificaciones son escasas. Entre las recientes, se destaca un caso de absceso subcutáneo posterior auricular, sin otro foco primario, en un niño seropositivo para HIV¹². Salvo uno de los casos de nuestra serie, que presentaba este antecedente, los pacientes afectados no tenían sospecha clínica de inmunodeficiencias.

El segundo de los casos rescatados en este análisis retrospectivo es, quizás, el único en que la primera orientación diagnóstica de la etiología recae sobre *S. pneumoniae*, ya que en la etiología de los casos relacionados con bacteriemia en los niños pequeños se incluyen los microorganismos capsulados¹³.

En cuanto a la paciente a la que se le diagnosticó absceso glúteo, podría considerarse una infección relacionada con el sistema sanitario⁴, visto el antecedente de haber recibido una inyección intramuscular en el sitio de infección, algo similar a lo descrito por otros investigadores¹¹.

El contacto directo de la piel previamente dañada con saliva o secreciones respiratorias o la extensión hasta la piel desde un foco infeccioso respiratorio subyacente podrían explicar las lesiones del tercer caso^{2,10}.

La apariencia clínica de los cuadros suele ser indistinguible de la esperada cuando se trata de otros agentes etiológicos más comúnmente involucrados en infecciones de piel y tejidos blandos en niños⁴, razón por la cual los tratamientos empíricos indicados obedecen a la epidemiología local¹⁵. Los hallazgos reportados en el presente trabajo revalorizan el papel del laboratorio en el diagnóstico por cultivo, práctica que no se realiza en forma rutinaria en nuestro medio cuando se presentan niños con infección cutánea¹⁵.

Los serotipos detectados y los perfiles de sensibilidad a los antibióticos se encuadran dentro los encontrados en las invasiones invasivas reportadas en nuestro hospital^{5-7,9}.

Si bien son escasos los informes que involucran a *S. pneumoniae* en infecciones de piel y tejidos blandos de pacientes pediátricos, los presentes hallazgos contribuyen a conocer y vigilar el comportamiento de este patógeno

en nuestra región; es así que debe considerarse entre los posibles agentes etiológicos de este tipo de infecciones, tanto en la comunidad como en el hospital.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no presentar conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bouzat P, Broux C, Soriano E, Pavese P, Croize J, Stahl JP, Jacquot C. *Streptococcus pneumoniae* cellulitis in a diabetic patient. *Med Mal Infect.* 2007;37:290–2.
2. Capdevila O, Grau I, Vadillo M, Císnal M, Pallares R. Bacteremic pneumococcal cellulitis compared with bacteremic cellulitis caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:337–41.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 25th Informational Supplement 2015; M100-S25. Wayne, PA, EE.UU.
4. García-Lechuz JM, Cuevas O, Castellares C, Pérez-Fernández C, Cercenado E, Bouza E. *Streptococcus pneumoniae* skin and soft tissue infections: Characterization of causative strains and clinical illness. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:247–53.
5. Grenón SL, Ayala GZ, Leguizamón LB, Salvi Grabulosa MC, von Specht MH. Enfermedad invasiva neumocócica (EISPn) en Pediatría: cinco años de vigilancia de la resistencia a β -lactámicos en Misiones. *Rev Cienc Tecnol.* 2010;12:34–40.
6. Grenon SL, Salvi Grabulosa MC, Regueira MM, Fossati MS, von Specht MH. [Pneumococcal meningitis in children under 15 years of age in Misiones (Argentina). Sixteen year's epidemiological surveillance]. *Rev Argent Microbiol.* 2014;46:14–23.
7. Grenon S, von Specht M, Corso A, Pace J, Regueira M. Distribution of serotypes and antibiotic susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from children in Misiones, Argentina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:10–4.
8. Kalima PRIordan T. *Streptococcus pneumoniae*: A rare skin pathogen. *J Infect.* 2001;42:210–2.
9. Martínez M, Leguizamón L, Salvi M, von Specht M, Grenón S. Epidemiología de las infecciones invasivas pediátricas por *Streptococcus pneumoniae*, entre 2005 y 2011, en el Hospital Provincial de Pediatría de Posadas, Misiones. VII Congreso SADEBAC. 2012.
10. Newman N, Dagan R, Reuveni H, Cohen Z, Melamed R, Greenberg D. Superficial skin infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:937–9.
11. Peetermans WE, Buyse B, Vanhoof J. Pyogenic abscess of the gluteal muscle due to *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 1993;17:939.
12. Shanthi M, Sekar U, Senthil K, Samuel J. Unusual presentation of *Streptococcus pneumoniae* in human immunodeficiency virus infection. *J Assoc Physicians India.* 2013;61:203–5.
13. Shapiro ED, Wald ER, Brozanski BA. Periorbital cellulitis and paranasal sinusitis: A reappraisal. *Pediatr Infect Dis.* 1982;1:91–4.
14. Suzuki K, Hayashi Y, Otsuka H, Hashimoto K, Kasamaki Y, Yanai M, Kato K, Nagai Y, Soma M. Invasive pneumococcal disease of serotype 6C with skin and soft tissue infections in an immunocompetent adult. *Kansenshogaku Zasshi.* 2014;88:849–54.
15. von Specht MH, Gardella N, Ubeda C, Grenon S, Gutkind G, Mollerach M. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in a pediatric hospital in Argentina. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8:1119–28.



GBS | CIDP

Foundation International

**Síndrome de Guillain-Barré,
polineuropatía desmielinizante inflamatoria
aguda (PDIA) y sus variantes**

**Panorama general para la persona
sin conocimientos médicos**

Servicios para los pacientes que padecen SGB, PDIA y sus variantes:
apoyo, educación, investigación e intercesión

Publicación de
GBS/CIDP
Foundation International
Décima edición, 2010

Financiado a través de una beca educativa de CSL Behring

Para
Susan, Adina y Jennifer



En honor de
Robert y Estelle Benson

Síndrome de Guillain-Barré

(Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda)

Panorama general para la persona sin conocimientos médicos

Contenido	Página
Prefacio	1
Panorama general	3
Introducción	3
¿Qué es el síndrome de Guillain-Barré?	
Antecedentes históricos y características clínicas	3
Los nombres diversos del SGB	4
¿Qué es un síndrome?	4
Tipos de nervios periféricos	5
La mielina ayuda a la conducción de las señales de los nervios periféricos.....	5
Daños neurales en el SGB.....	6
El SGB y otras neuropatías inflamatorias – una familia de trastornos	7
Trastornos de aparición rápida (agudos)	7
Trastornos de aparición lenta (crónicos)	9
Causas del síndrome de Guillain-Barré.....	10
La biología del SGB	12
Manifestaciones tempranas del SGB	13
Diagnóstico	15
Atención hospitalaria.....	17
Problemas con órganos internos.....	18
Problemas emocionales.....	22
Tratamiento específico:	
terapia de modulación (modificación) del sistema inmunológico.....	23
Dolor y otras sensaciones anormales	28
Evolución intermedia y rehabilitación	31
Planes de largo plazo	36
Fatiga	37
Historia natural y pronóstico	38
La vacunación y la seguridad; viajes al extranjero	40
Resumen	42
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	44
(“Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica”)	
Introducción.....	44
Evolución clínica	44
Mecanismos de los daños neurales	45
Diagnóstico	45
Tratamiento	47
Neuropatía motora multifocal	50
Introducción.....	50
Diagnóstico	50
Causa	51

Tratamiento	52
Historia natural y pronóstico	54
Comparación con otros trastornos	54
Apéndice	55
Trastornos posiblemente similares al SGB	55
Referencias	59
Recursos para pacientes y sus familias	63
Una descripción breve sobre la Fundación	64
Junta Médica Asesora	65
Agradecimientos, derechos de autor, etc.	66

Redacción:

Dr. Joel S. Steinberg, Ph.D.

Vicepresidente, GBS/CIDP Foundation International

y la

Dra. Carol Lee Koski

Directora Médica, GBS/CIDP Foundation International

PREFACIO DE LA DÉCIMA EDICIÓN

El origen de esta vista general se remonta al año 1982, año en el que Estelle Benson — traumatizada emocionalmente por el ataque del paralizador síndrome de Guillain-Barré (SGB) que le sobrevino a su esposo Robert —, buscó la manera de ayudar a otras personas a sobrellevar dicho trastorno. Reunió a algunos pacientes recuperados en un comedor de las afueras de Filadelfia con la finalidad de establecer una organización de apoyo. En dicha reunión se encontraban Joel Steinberg, médico en plena recuperación, así como expertos en el SGB, el Dr. Arthur K. Asbury, Profesor de Neurología en la Universidad de Pensilvania, y dos de sus pasantes, el Dr. David Cornblath y el Dr. Gareth Parry. El grupo reconoció la necesidad de que los pacientes y sus seres queridos tuvieran un apoyo emocional e información precisa y fácil de comprender para ayudarles a superar la terrible experiencia que a menudo supone el SGB. El fruto de tal reunión fue un grupo de apoyo al SGB: una organización que actualmente presta sus servicios en todo el mundo a pacientes afectados por el síndrome y trastornos afines denominada GBS/CIDP (Síndrome de Guillain-Barré/Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica) Foundation International. La GBS/CIDP Foundation cuenta con más de 170 grupos locales y organizaciones hermanas en cinco continentes a través de los cuales se prestan servicios a los pacientes y sus familiares. Le invitamos a usted, en calidad de lector, a comunicarse con la Fundación para continuar con este desarrollo. La Fundación tiene por meta:

- Ampliar su red de grupos de apoyo mundiales y organizaciones locales para brindar apoyo e información precisa a los pacientes y sus cuidadores
- Ofrecer programas educativos para crear conciencia en el público y mejorar el entendimiento y tratamiento del SGB, PDIC y sus variantes
- Ampliar el apoyo a la investigación y la intercesión a favor del paciente

El número de miembros de la Fundación asciende a más de 28 000 y sigue creciendo. Gozamos del apoyo de una junta médica asesora integrada por expertos mundialmente reconocidos que han realizado importantes aportes al entendimiento sobre el SGB y sus variantes.

Como parte de la labor educativa de la Fundación, el Dr. Steinberg elaboró un panorama general en 1982 con la finalidad de ofrecer una fuente completa y detallada de información para el público en general y la comunidad médica. En el último decenio hemos sido testigos de avances significativos con relación al entendimiento sobre el SGB y trastornos afines. Algunos de los avances recibieron apoyo a través de becas de investigación recibidas por la Fundación. La Dra. Carol Lee Koski, experta en el SGB, ha desempeñado un papel clave en

la facilitación una gran parte de dichas investigaciones. La presente edición 2010 del panorama general ha añadido los aportes realizados por la Dra. Lee Koski que ayudan a explicar muchos de los avances logrados. Damos las gracias a los diversos investigadores y médicos clínicos que contribuyeron al material del folleto. Por último, queremos agradecer a Mary Beth Brooks por la corrección profesional de la presente publicación.

Dr. Joel Steinberg, Ph.D

- Medicina interna y vascular, atención de heridas
- Médico hospitalista, Aria Health System
- Miembro fundador, GBS/CIDP Foundation International
- Condado de Montgomery, Pensilvania; 2010

Dra. Carol L. Koski

- Profesora de Neurología, Universidad de Maryland, Facultad de Medicina Baltimore, Maryland (jubilada)
- Directora de Medicina, GBS/CIDP Foundation International
- Santa Fe, Nuevo México; 2010

PANORAMA GENERAL: EL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Introducción

El trastorno denominado síndrome de Guillain-Barré o SGB es una enfermedad poco común que se caracteriza por el debilitamiento rápido, a menudo acompañado por sensaciones anormales, tales como sensación de hormigueo o dolor, e incluso a veces precedido por los mismos síntomas. Estos cambios diversos reflejan daños al sistema nervioso periférico, es decir, a los nervios ubicados fuera del cerebro y la médula espinal. El sistema nervioso periférico, que se tratará más detalladamente a continuación, está compuesto de los nervios motores hacia los músculos que permiten el movimiento, los nervios sensitivos desde la piel y las articulaciones que detectan textura, posición de las extremidades, etc., y los nervios autónomos que regulan automáticamente funciones diversas como ritmo cardíaco, tensión arterial, tamaño de las pupilas y la sensación de llenado de la vejiga. El SGB puede presentarse en cualquier momento sin aviso alguno. Afecta a ambos sexos, indistintamente de la edad o grupo étnico. Su gravedad varía considerablemente: desde casos de debilitamiento breve que podría pasar desapercibido ante el médico, hasta una enfermedad devastadora y potencialmente fatal con parálisis completa, insuficiencia respiratoria y la incapacidad de tragar. El SGB es poco común. La mayoría de las personas no han oído hablar de él o, de lo contrario, saben muy poco al respecto. El presente panorama general tiene por finalidad familiarizar al lector con las características clínicas, las causas y los tratamientos del SGB y sus variantes, así como los efectos de dichos trastornos en la vida de los pacientes y sus familias. Las secciones en corchetes están dirigidas a los profesionales médicos. Las referencias se han incluido al final del folleto.

¿Qué es el síndrome de Guillain-Barré?

Antecedentes históricos y características clínicas

En 1859, el neurólogo francés Jean-Baptiste Landry describió a diez pacientes quienes, en cuestión de días hasta dos semanas aproximadamente, desarrollaron debilidad y parálisis ascendentes y en secuencia, de las piernas, los brazos, el cuello y los músculos respiratorios del tórax (*Landry, 1850*). En ocasiones, la debilidad se veía precedida por sensaciones anormales en los dedos de las manos y de los pies. Los reflejos tendinosos profundos como el de la rodilla —presentes en la mayoría de las personas—, estaban ausentes y, supuestamente, se habían perdido. La mayoría de los pacientes se recuperó espontáneamente con el tiempo. Algunos pacientes tenían problemas para respirar y un ritmo cardíaco anormal. Durante la etapa de convalecencia, la parálisis desapareció en orden inverso a su desarrollo: la mejoría de la parte superior del cuerpo primero, seguida de la recuperación de la fuerza en las piernas. Landry denominó el trastorno “parálisis ascendente aguda”. Se sumaron numerosos casos similares provenientes de otros países. La demostración de Quinke en 1891, en la que

extrajo líquido cefalorraquídeo mediante la inserción de una aguja hipodérmica en la parte inferior de la espalda, preparó el camino para tres médicos parisinos: Georges Guillain, Jean Alexander Barré y Andre Strohl. En 1916, estos médicos reportaron la anomalía característica del SGB: concentración elevada de proteínas en el líquido cefalorraquídeo con un recuento celular normal. Los neurólogos llamaron a esto disociación albumino-citológica, lo que significa que el líquido contiene una cantidad normal de células —indicado por el prefijo “cito” que se refiere a células—, pero la cantidad de proteínas o de la albúmina en el líquido es anormalmente elevada (Guillain, 1916). Los estudios han demostrado que el trastorno puede afectar cualquiera de los nervios periféricos ya mencionados: motores, sensitivos y autónomos. El SGB es generalmente auto limitarse; es decir, la recuperación empieza espontáneamente. La mayoría de los pacientes suele mejorar y a menudo se recupera por completo si, al debilitarse, sus funciones vitales como la respiración, reciben los apoyos necesarios. El SGB suele ser una enfermedad monofásica; es decir, se presenta una sola vez. Las recurrencias son poco comunes. El problema subyacente en la mayoría de los pacientes es el daño a la mielina que recubre los nervios periféricos (descrito a continuación).

Los nombres diversos del SGB

Al SGB se le conoce por otros nombres, entre ellos polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA) (aguda se refiere a que su aparición es súbita; inflamatoria porque produce inflamación en los nervios; desmielinizante para indicar que daña la capa exterior del nervio denominada mielina; polineuropatía, un trastorno que afecta a muchos nervios); polineuropatía inflamatoria aguda, polineuritis idiopática aguda (inflamación, por tanto “itis”, de muchos nervios debido a causas idiopáticas o desconocidas), polirradiculoneuritis idiopática aguda, parálisis ascendente de Landry, polineuropatía disimmune aguda (“dis” indica algo nocivo, como se explica a continuación); poliomielitis francesa, en alusión a los neurólogos que la reconocieron; y neuropatía post infección (en vista de que en muchos casos se desarrolla después de una infección). No obstante, en la actualidad, a este síndrome se le conoce comúnmente como síndrome de Guillain-Barré o SGB.

¿Qué es un síndrome?

El término “síndrome” indica que el SGB se diagnostica identificando una combinación específica de manifestaciones características del trastorno. En el caso del SGB, se incluyen los síntomas (lo que el paciente siente y describe, tal como dificultad para caminar), señales (lo que se halla a través de la exploración física, como por ejemplo la falta de reflejos en las rodillas u otros reflejos tendinosos profundos), la evolución clínica (debilitamiento que avanza de forma ascendente y rápida), junto con análisis y pruebas que corroboran la enfermedad (por ejemplo, la conducción lenta de las señales nerviosas, alta concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, etc.).

Tipos de nervios periféricos

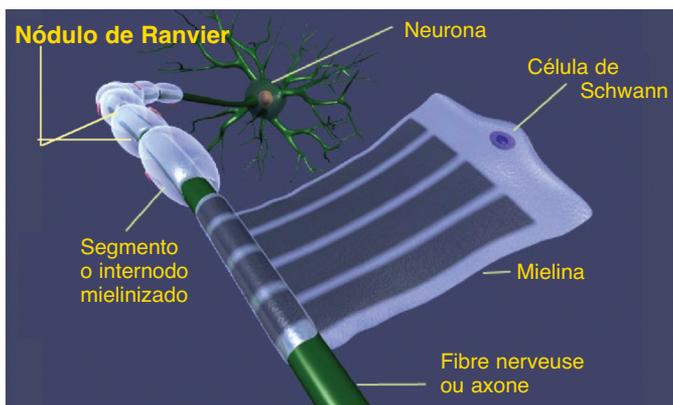
Una explicación de la función del sistema nervioso periférico ayudará a entender lo que le sucede al paciente que padece el SGB. Para que una persona pueda realizar una actividad, tal como caminar, el cerebro transmite señales eléctricas a través de conductos nerviosos para estimular las células nerviosas o las neuronas de la médula espinal. Por su parte, las células conducen el impulso eléctrico fuera de la médula y a lo largo del axón —una prolongación cilíndrica y estrecha de la neurona— del nervio. El axón sale de la médula en forma de raíces nerviosas, a través de los espacios entre los huesos de la columna o vértebras adyacentes, y hacia el músculo en el que el impulso estimula las fibras musculares. Los nervios que llevan las señales a los músculos se denominan nervios motores. Si suficientes nervios motores estimulan suficientes fibras musculares, el músculo se contrae o se acorta produciendo el movimiento de la extremidad, como cuando uno camina. Los axones individuales son muy pequeños y no pueden verse sin la ayuda de un microscopio. Cientos de axones nerviosos agrupados forman un nervio periférico. Un ejemplo es el nervio ciático. Si los axones del nervio motor se dañan, los músculos no reciben una señal lo suficientemente fuerte para contraerse, lo cual da lugar al debilitamiento e inclusive la parálisis.

Los nervios sensitivos llevan información desde diversas partes del cuerpo, tales como la piel y las articulaciones, hacia la médula espinal y posteriormente al cerebro, donde la señal se registra como una sensación. Entre los ejemplos de sensaciones se hayan temperatura, dolor, texturas duras versus blandas, así como la posición articular como un codo flexionado o extendido.

Los nervios autónomos llevan señales desde y hacia los órganos internos para regular automáticamente sus actividades, tales como el ritmo cardíaco, la tensión arterial y la sensación de tener que vaciar la vejiga.

La mielina ayuda a la conducción de las señales de los nervios periféricos

Los nervios periféricos transmiten señales eléctricas desde la médula espinal hasta el músculo, y desde la piel y las articulaciones hasta la médula espinal y de allí hasta el cerebro. Muchos axones —el núcleo de la conducción de señales de los nervios periféricos—, están recubiertos por una vaina aislante llamada mielina. En el caso del SGB, la parte del nervio que suele verse afectada inicialmente es ante todo la mielina. La mielina es como la capa aislante de los cables eléctricos de uso doméstico y ayuda a que las señales se conduzcan con rapidez y precisión, lo cual evita que la señal del axón sufra un corto circuito o pierda velocidad. La mielina, producida por las células de Schwann, envuelve segmentos de axones y se extiende a todo lo largo. Las hendiduras pequeñas entre los segmentos se denominan nódulos de Ranvier. En las hendiduras, una superficie delgada y porosa del axón subyacente —una membrada llamada axolema—, carece de



recubrimiento y está expuesta. Los iones, tales como el potasio y el sodio, tienen carga eléctrica y pueden desplazarse rápidamente por los conductos del axolema para crear un impulso eléctrico nervioso. El impulso salta de un nódulo o hendidura hacia el siguiente, en un proceso denominado conducción saltatoria. Si la mielina se daña o se pierde, la conducción del impulso nervioso pierde velocidad o simplemente se pierde, lo cual produce la debilidad muscular o los cambios en las sensaciones.

Daños neurales en el SGB

La característica principal en la mayoría de los pacientes que padece SGB a nivel de tejido microscópico es el daño a la mielina en los nervios periféricos. El sistema inmunológico del organismo, que normalmente combate las infecciones, provoca este daño a través de glóbulos blancos especiales denominados macrófagos. De hecho, la identificación de células del sistema inmunológico —linfocitos y macrófagos— en los puntos de daño mielítico en los pacientes con SGB dio origen al entendimiento actual de que el SGB es producto de una reacción anormal o extrema del sistema inmunológico (*Asbury et al, 1969; Prineas, 1981*).

Se considera que el SGB es un trastorno auto inmunológico dado que el sistema inmunológico, que normalmente protege el tejido del paciente, lo ataca o se ataca a sí mismo, por lo que se emplea el prefijo “auto” (contra “sí mismo”). Se desconoce la razón exacta por la cual el sistema inmunológico actúa fuera de control en ciertas personas, aunque no así en otras. En promedio, el daño a la mielina se produce en un periodo de tres semanas aproximadamente, aunque es posible que se desarrolle en cuestión de horas o días, tiempo durante el cual el paciente presenta debilidad y pérdida sensitiva de forma progresiva. Si la velocidad de la conducción en el nervio disminuye demasiado o la conducción se ve obstruida por completo, el músculo que inerva se paraliza. Eso podría ser mortal si se trata de un músculo como el diafragma que es imprescindible para respirar. Después de alcanzarse el punto máximo de daño, los nervios suelen sanarse lentamente y vuelven a recubrirse

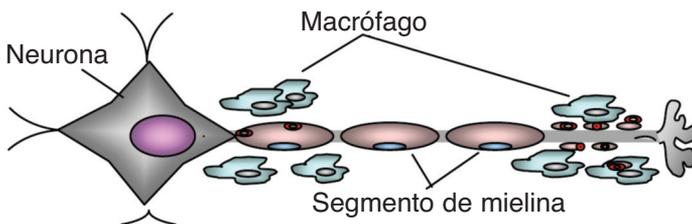
de mielina o a repararse; durante dicho proceso, el paciente recupera las fuerzas y la sensibilidad. Sin embargo, en ciertos casos, la recuperación puede ser lenta o incompleta, lo cual se traduce en una debilidad prolongada, sobre todo si el axón nervioso ha sufrido daños. Los daños pueden ser de índole primaria o secundaria y se tratarán más adelante. Como se ha indicado, los nervios sensitivos nos permiten sentir la temperatura, la posición de las extremidades, texturas de superficies ásperas y suaves, etc. Cuando se dañan los nervios sensitivos, el paciente podría presentar sensaciones disminuidas o incluso anormales, un equilibrio deficiente y hasta dolor. Desde el punto de vista clínico, el cerebro y la médula espinal parecen no sufrir daño alguno, aunque las autopsias han demostrado daños a áreas pequeñas de mielina en el cerebro y en la médula espinal. Rara vez, los pacientes desarrollan pérdida visual además de la pérdida de mielina central en el nervio óptico (*Lolekha y Phanthumchinda, 2008; Nadkarni y Lisak, 1993*) o la inflamación de tal nervio. El SGB no es tan sólo un trastorno de parálisis y de sensaciones anormales. Los daños a la mielina y a los axones de las fibras autónomas pueden causar anomalías en el ritmo cardíaco, hipertensión (tensión arterial elevada) o tensión arterial variable, impotencia, retención de la orina y parálisis intestinal.

El SGB y otras neuropatías inflamatorias – una familia de trastornos

Los trastornos que se tratan en este folleto tienen en común las características principales del SGB: todos ellos 1) se adquieren más que se heredan y 2) probablemente se deben a los daños que provoca el sistema inmunológico en los nervios periféricos. Estos trastornos difieren en cuanto su aparición, duración, simetría de las manifestaciones clínicas y si dañan principalmente a la mielina, al axón o mayormente a las fibras de los nervios periféricos que se dedican a las funciones motoras, sensitivas y autónomas. El diagnóstico preciso de estos trastornos es importante ya que su tratamiento y los resultados varían entre ellos (*Koski, 2002*).

Trastornos de aparición rápida (agudos)

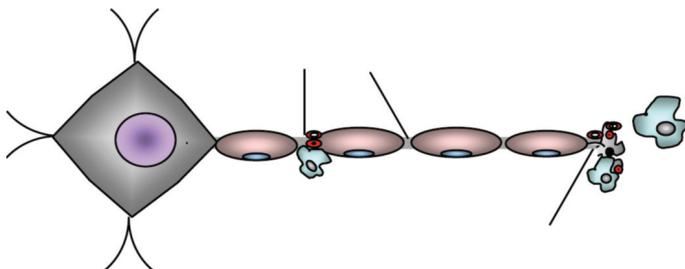
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA). A este trastorno se le conoce comúnmente como SGB. Se han indicado sus otros nombres en los párrafos anteriores. Su incidencia es baja y se presenta en 1 a 2 por cada 100 000 personas cada año. En el mundo occidental, entre el 75% y el 80% de los casos de neuropatías inflamatorias agudas adquiridas pertenecen



a esta categoría de PDIA o SGB “clásico”, en el cual el sistema inmunológico ataca directamente la mielina (Vucic *et al*, 2009).

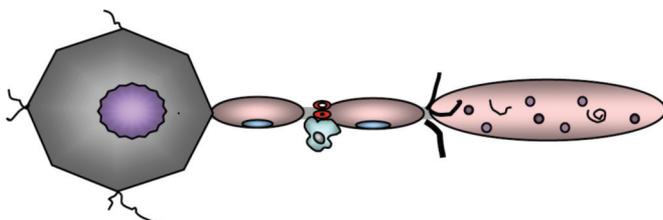
El patrón de los daños mielínicos conduce a la debilidad y pérdida sensitiva simétricas o a cambios sensitivos (hormigueo, etc.). Nótese que en la terminología médica, simétrico significa “igual en ambos lados del cuerpo”. Esto se contraponen a ciertos trastornos, como diversos tipos de derrames cerebrales, en los cuales sólo uno de los lados del cuerpo se ve afectado. Por tanto, tales trastornos son asimétricos. El déficit máximo en la PDIA se desarrolla en el transcurso de una a cuatro semanas. El diez por ciento de los pacientes diagnosticados con una polineuropatía desmielinizante inflamatoria sub-aguda siguen empeorando hasta la sexta semana, pero, por lo demás, siguen la misma evolución de la PDIA.

Neuropatía axonal motora aguda (NAMA). Esta variante se reconoció inicialmente al estudiar epidemias estivales anuales de parálisis en niños de zonas rurales de China del Norte (McKhann *et al*, 1993). También se le ha



llamado síndrome de parálisis china. Desde el punto de vista clínico, es similar al PDIA, con la aparición rápida de una parálisis relativamente simétrica, pero sin cambios sensitivos. Asimismo, se han producido brotes de NAMA en México y Sudamérica. Se han dado casos esporádicos por todo el mundo, también en los Estados Unidos, Europa y Japón. En esta variante, los daños a los nervios se producen en las áreas expuestas del axón, tal como las hendiduras mielínicas en los nódulos de Ranvier y en el extremo del axón que no está cubierto con mielina, justo antes de encontrarse con la fibra muscular.

Neuropatía sensitivo-motora axonal aguda (AMSAN). Se trata de una forma grave y fulminante de SGB que se desarrolla en cuestión de días, dando pie a parálisis y pérdida sensitiva debido a fuertes daños axonales. La recuperación es difícil. Su reconocimiento como variante se remonta a un



informe presentado por Feasby en 1986 (*Feasby y Brown, 1986*). Esta variante es más prevalente en Asia; Sudamérica y América Central y suele ser provocada por una infección de *Campylobacter jejuni* (*Vucic et al, 2009*).

El síndrome de Miller Fisher, o simplemente síndrome de Fisher, recibe su nombre del Dr. C. Miller Fisher. En su forma más pura, se caracteriza por tres manifestaciones: 1) visión doble debido a la debilidad de los músculos oculares, 2) una forma de andar tambaleante o atáxica, la cual se asemeja a la pérdida de equilibrio y 3) la pérdida de los reflejos tendinosos profundos.

La lesión de la mielina de los nervios que controlan los músculos oculares causa su debilitamiento de modo que los ojos no pueden moverse al unísono, creando así una visión doble. Los nervios sensitivos de los músculos detectan la longitud y la fuerza de los músculos y permiten que uno camine normalmente, es decir, sin problemas. Anticuerpos específicos para moléculas en estas fibras dañan estos nervios, lo cual produce ataxia (andar tambaleante o inestablemente) y visión doble (*S Kusunoki; Rinsho Shinkeigaku; 2008; 48:1023*). También puede presentarse visión borrosa debido a la parálisis de la función pupilar. En algunos pacientes también se observa debilidad en las extremidades, así como parálisis facial y dificultad para tragar, síntomas que se traslapan con ciertas características del SGB. Lo opuesto también es cierto; los pacientes con SGB también pueden presentar debilidad en los músculos oculares y visión doble.

Trastornos de aparición lenta (crónicos)

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Esta versión crónica del SGB, descrita por Austin en 1958 (*Austin, 1958*), se desarrolla lentamente en un lapso de dos meses o más y se caracteriza también por debilidad simétrica y cambios sensitivos. Las extremidades afectadas pierden los reflejos tendinosos profundos. Puede producirse como enfermedad monofásica (de una sola fase) cuya duración fluctúa entre uno y tres años. Si bien esta variedad se auto limita, de no tratarse, los daños a los nervios pueden ser graves y éstos podrían no recuperarse por completo. En la mayoría de los casos, la PDIC es recurrente, observándose recaídas y remisiones una y otra vez a lo largo de los años. En ocasiones, el trastorno puede evolucionar lentamente, caracterizado por deterioro progresivo a lo largo de varios años sin mejoría alguna. A diferencia del SGB, la PDIC frecuentemente suele responder al tratamiento con corticosteroides y otros agentes inmunosupresores. En comparación con el SGB, la incidencia de PDIC es poco común, pero en vista de que puede durar años, es quizá la neuropatía inflamatoria crónica más común. Se calcula que su prevalencia — el número de personas afectadas por el trastorno en un momento dado —, es de hasta 8 pacientes por cada 100 000 personas.

Neuropatía motora multifocal (NMM). Esta neuropatía inflamatoria asimétrica es poco común y afecta los nervios motores. Sus características principales consisten en el desarrollo lento o gradual del debilitamiento

inicialmente de los músculos distales de las extremidades superiores, es decir, las manos, más que las extremidades inferiores. Las fibras de los nervios sensitivos no se ven afectadas.

Neuropatía sensitivo-motora desmielinizante multifocal adquirida (MADSAM). Esta neuropatía, conocida también como síndrome de Lewis Sumner en alusión a los dos neurólogos que la describieron, es otra variante poco común de la PDIC. Presenta muchas de las mismas características de la neuropatía motora multifocal, pero además de la debilidad asimétrica, el paciente presenta cambios sensitivos, es decir, hormigueo o pérdida de sensibilidad, en la distribución de los nervios dañados (*Gorson et al, 1999; Van den Berg-Vos et al, 2000*).

El presente panorama general no describe las variantes menos comunes del SGB o de la PDIC. Los ejemplos que abarcamos incluyen únicamente trastornos con daños a los nervios autónomos, neuropatías axonales autoinmunes agudas y trastornos autoinmunes focales que presentan debilitamiento en los brazos o piernas.

Causas del síndrome de Guillain-Barré

No se tienen en claro los factores que contribuyen al desarrollo del Síndrome de Guillain-Barré. Según los estudios realizados, son numerosos los sucesos que pueden desencadenar el trastorno en personas saludables. En vista de que el SGB se auto limita, la mayoría de pacientes se recupera si se les brinda la atención de apoyo necesaria. Recaídas del SGB son poco comunes; menos del 5% de los pacientes desarrollan un segundo episodio. En los Estados Unidos y Europa, del 60% al 80% de los casos de SGB ocurren dentro de las cuatro semanas de haberse padecido una enfermedad infecciosa. De dichos porcentajes, las tres cuartas partes surgen tras una infección de las vías respiratorias superiores o un “resfrío” (catarro) y el 25 por ciento pareciera haber sido producto de una enfermedad diarreica. El Cuadro 1 muestra una lista de diversos agentes infecciosos que se sospecha son responsables de ‘desencadenar’ la enfermedad.

Poco a poco se van entendiendo mejor los mecanismos por los cuales estos microorganismos inducen el SGB. Otros casos parecen ocurrir durante el embarazo o tras sucesos aparentemente no relacionados como cirugías, picaduras de insectos y diversos tipos de inyecciones tales como la anestesia raquídea y las vacunas. Uno de los grupos afectados más sorprendentes por casos de SGB se dio en el otoño de 1976 en personas vacunadas contra la gripe porcina. Por lo general, la incidencia del SGB es de 1 a 2 pacientes nuevos por 100 000 personas al año. Ciertos estimados sugirieron que la incidencia del SGB aumentó 7 veces en las personas vacunadas. Se han reportado otros brotes o grupos afectados por el SGB, entre ellos epidemias estivales en niños de las zonas rurales norteñas de China (véase NAMA descrita anteriormente), un brote en Jordania en 1978 tras la exposición a aguas contaminadas, así como un brote en Finlandia tras una campaña nacional de vacunación oral contra el

Cuadro 1: Agentes infecciosos vinculados al SGB

<p>VIRUS ADN <i>Citomegalovirus</i> <i>Virus de Epstein-Barr</i> <i>Hepatitis B</i> <i>Herpes zóster</i> <i>Herpes simplex</i> <i>Papovavirus</i></p>	<p>BACTERIAS <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Legionella</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Shigella boydii</i> <i>Yersinia</i></p>
<p>VIRUS ARN <i>VIH</i> <i>Virus Echo</i> <i>Virus Coxsackie</i> <i>Parainfluenza</i> <i>Influenza</i></p>	<p>PARÁSITOS <i>Malaria</i></p> <p>OTROS ORGANISMOS <i>Micoplasma</i> <i>Creutzfeldt-Jakob</i> <i>Psittacosis</i></p>

virus de la polio, entre otros. La bacteria *Campylobacter jejuni*, la causa más común de diarrea en el mundo, está implicada como factor desencadenante en el caso del síndrome de parálisis china (NAMA); en otros grupos afectados, se ha visto implicada la contaminación del suministro de agua con *Salmonella* o *Shigella*. Rara vez, el SGB se presenta en pacientes con otras enfermedades sistémicas, como ciertas afectaciones malignas, tales como la enfermedad de Hodgkin, otros linfomas, mieloma múltiple, otras gammopatías monoclonales y plasmocitomas solitarios, así como trastornos como lupus eritematoso sistémico e infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) antes de desarrollar el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Si bien el SGB suele presentarse después de una enfermedad vírica o diarreica, no hay pruebas de que el trastorno pueda transmitirse entre las personas. De hecho, a menudo, el virus o la bacteria ya no están presentes en el paciente cuando los nervios están siendo dañados. Cabe destacar que literalmente millones de personas se ven expuestas a diversos sucesos como infecciones, cirugías y vacunas que se han identificado como agentes desencadenantes del SGB. Sin embargo, sólo un número muy reducido de personas desarrolla el SGB. La causa no está clara. ¿Tienen quizá alguna predisposición genética única? Dado que es poco común que más de un miembro de la misma familia desarrolle el SGB, es probable que los factores genéticos no desempeñen un papel importante. No obstante, ciertas investigaciones indican que sí hay una correlación entre los factores genéticos y la gravedad de la enfermedad (Geleijns *et al*, 2005; Geleijns *et al*, 2006; van Sorge *et al*, 2005). De hecho, el SGB y sus variantes pueden reflejar una interacción única entre ciertas cepas de un agente infeccioso (*p.ej.*, *C. jejuni*, cepas Penner 0:19 y 0:41) y la composición inmunológica determinada genéticamente del paciente (Hughes *et al*, 1999). Esperemos que las investigaciones futuras nos ayuden a entender mejor cómo y por qué se produce el SGB.

La biología del SGB

Es probable que las diferentes variantes del SGB reflejen la reacción inmunológica a las moléculas vinculadas a grupos específicos de nervios. Las variantes del SGB se distinguen por características clínicas particulares. Entre los ejemplos se hallan: la parálisis ascendente con cambios sensitivos en el SGB clásico, visión doble en el Síndrome de Fisher y debilidad en NAMA y NMM. Estas características particulares a cada variante parecen indicar daños provocados por el sistema inmunológico a las fibras nerviosas que se dedican a funciones específicas (como el movimiento de los músculos oculares). Ciertos nervios concretos parecen ser atacados porque tienen moléculas en su superficie que se asemejan al agente infeccioso desencadenante en el paciente. Este estado de moléculas similares en el microbio y el nervio se denomina “mimetismo molecular”. Se ilustra mejor en el caso de la NAMA, neuropatía que puede ser desencadenada por una infección producto de la bacteria *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) que provoca diarrea. Por lo general, *C. jejuni* se encuentra en las heces del pollo y en el lodo en el que juegan los niños en aldeas rurales chinas. La capa externa del microorganismo contiene moléculas de lípidos complejos. Los lípidos complejos de *C. jejuni* contienen un grupo de glucosas que también están presentes en un lípido que contiene glucosa, el GM1, que se halla en las membranas axonales de los nervios motores. Por tanto, ciertas moléculas de los nervios se asimilan o imitan a las moléculas de los microbios. Cuando se produce una infección, el sistema inmunológico ataca no sólo al microbio, sino también a las moléculas similares en la fibra nerviosa del paciente. El nervio del paciente se convierte en un espectador inocente, lesionado por error por las propias defensas del paciente.

El sistema inmunológico, encargado de combatir infecciones, es complejo. Consta de dos partes principales: un grupo de células especiales —el componente celular— y grupos de moléculas especiales en los líquidos corporales —el sistema humoral. Ambas partes funcionan en conjunto para ayudar a combatir las infecciones. Entre los ejemplos de las células del sistema inmunológico se hallan: los glóbulos blancos, los linfocitos y los macrófagos. El sistema humoral está compuesto por diversos grupos de moléculas en los compartimentos corporales de fluidos como el plasma. Por estar en la parte líquida del organismo, se les denomina sistema “humoral” dado que, antiguamente, se sospechaba que los humores —cierto material amorfo en los líquidos corporales— eran los responsables de ciertas funciones corporales y enfermedades. Tenían razón, incluso sin haber identificado los humores que hoy en día reconocemos como familias específicas de moléculas. Ahora sabemos que el sistema humoral consiste de anticuerpos, sustancias químicas de señalización como las quimiocinas, y un grupo de moléculas proteínicas que aceleran la actividad de los anticuerpos, denominado complemento. Esos humores, “los buenos humores”, si se quiere, actúan con las células para combatir las infecciones. Es probable que los anticuerpos y el complemento inicien la actividad del sistema inmunológico al reconocer un agente infeccioso

o un microbio como cuerpos extraños. Es probable que su reconocimiento selectivo de la mielina y su adhesión a la misma y a otras partes del nervio sea un suceso temprano clave en los daños a los nervios en los trastornos del SGB.

Otro factor que probablemente determine el curso del SGB es el acceso del sistema inmunológico a los nervios. Una barrera hematoencefálica (sangre y nervios) protege el nervio periférico. La barrera está compuesta de células endoteliales que recubren el lumen de los vasos sanguíneos (para abastecer nutrientes al nervio) y tejido fibroso (tejido conectivo) que rodea cada una de las fibras nerviosas y el conjunto de fibras nerviosas. Para poder ingresar al nervio de los componentes del sistema inmunológico, células activadas como los linfocitos y los macrófagos se adhieren a la superficie de las células endoteliales y desprenden sustancias químicas de señalización —citocinas y quimiocinas— para romper la barrera. La ruptura permite un acceso mayor al nervio no sólo de las células, sino también de las proteínas, incluidos los anticuerpos, el complemento y las citocinas. Se están estudiando los mecanismos de la ruptura de la barrera como posibles oportunidades para crear tratamientos que bloqueen la descomposición de la barrera hematoencefálica como tratamiento para los trastornos del SGB.

El concepto de mimetismo molecular esbozado arriba no explica algunos casos de SGB y sus variantes, tales como los que son desencadenados por cirugías o que se producen durante el embarazo. Sin embargo, el mimetismo molecular y el espectador inocente siguen siendo modelos de trabajo útiles en la explicación de la mayoría de las neuropatías de la familia del SGB.

Manifestaciones tempranas del SGB

Los síntomas del SGB que presenta el paciente pueden variar e indicar la afectación de nervios determinados. A menudo, los síntomas iniciales pueden ser sensaciones anormales denominadas parestesias, las cuales se manifiestan en formas diversas. Entre los ejemplos se hallan adormecimiento, hormigueo, sensación de una zona “dormida”, sensación de hormigas o de algo que camina debajo de la piel (formicación), electricidad o vibraciones. Inicialmente podrían darse sólo en una de las extremidades, pero en poco tiempo se vuelven simétricos y suelen afectar los extremos de las extremidades —los aspectos distales—, los pies y los dedos de los pies, o las manos y los dedos de las manos, antes de que la extremidad se debilite. El debilitamiento puede afectar cualquiera de las extremidades. Sin embargo, puede ser tan leve al principio que uno lo pasa por alto hasta que avanza lo suficiente al punto de interferir con las funciones motoras que nos permiten caminar, respirar, hablar, etc.; los cambios en las sensaciones indican daños a los nervios sensitivos que detectan nuestro entorno (calor, frío, suave, áspero, otras texturas, la posición de nuestras extremidades, etc.).

Un cuadro común en el desarrollo del SGB es la sensación de parestesias primero, tal como hormigueo en los dedos de los pies y/o de las manos. Seguidamente, al cabo de unas cuantas horas o un día, podría presentarse un

debilitamiento que avanza por el cuerpo en forma ascendente, desde las piernas hacia las manos y luego al rostro, o, lo que es menos frecuente, un debilitamiento descendente. El debilitamiento, leve inicialmente, se torna más perceptible con los días, y el paciente acude en busca de atención médica. El debilitamiento de los músculos de los muslos y de las caderas dificulta subir y bajar escaleras o levantarse de una silla. Si los brazos o los hombros se debilitan, quizá el paciente no pueda rasurarse, peinarse o levantar objetos pesados. Si los dedos o las manos pierden fuerza o se adormecen, la manipulación de objetos comunes como lápices, botones, etc. podría resultar dificultoso. Las algias o calambres musculares suelen acompañar la debilidad muscular. A partir de calambres musculares fuertes en la espalda, los glúteos o las pantorrillas, el médico podría sospechar que se trata de diversos trastornos —una distensión de la espalda, artritis, etc.—, aunque no de SGB. Sin embargo, el desarrollo de un debilitamiento generalizado, la pérdida de reflejos tendinosos profundos, etc. indican más probablemente el SGB. La simetría del debilitamiento y los cambios sensitivos en el SGB y el desarrollo de síntomas en unos cuantos días, y no en minutos u horas, son características importantes que lo diferencian de un derrame cerebral. En la forma axonal motora del SGB —NAMA—, el debilitamiento se desarrolla sin síntomas sensitivos. En el 70% de los pacientes, los músculos que controlan la respiración pueden debilitarse, razón por la cual el paciente siente que la falta el aire. En el 40% de los pacientes, los músculos respiratorios se debilitan a tal punto que el paciente debe ser conectado a un ventilador temporalmente. Si los músculos de la garganta se debilitan demasiado o los nervios de la garganta que sienten los líquidos pierden tal capacidad, el paciente podría tener dificultad para hablar o tragar y podría ahogarse con sus propias secreciones. El debilitamiento de los músculos faciales, si ocurre en un solo lado (unilateral), puede causar una expresión facial asimétrica; si afecta ambos lados (bilateral), provocará incapacidad para sonreír; los alimentos pueden acumularse en la mejilla debilitada. Rara vez, la dificultad para orinar o para contener la orina puede ser el problema inicial del paciente. Como se indicó anteriormente, el síndrome puede también afectar los nervios automáticos o autónomos del cuerpo y alterar la tensión arterial, el ritmo cardiaco, la temperatura corporal y la vista. Incluso el control cerebral y hormonal de la función renal puede verse afectada por el desprendimiento inadecuado de hormonas anti diuréticas, lo cual induce una concentración baja de sodio en el suero de la sangre.

Ocasionalmente, el paciente presenta un cuadro muy diferente de la parálisis ascendente clásica del SGB. Más bien, los daños nerviosos se producen en otra parte y las manifestaciones reflejan tales daños. Un ejemplo sería el daño a ciertos nervios craneales que se traduce en debilidad facial, dificultad para tragar y hablar, así como debilidad en el cuello. Muy rara vez sólo los nervios frénicos que abastecen al diafragma —el músculo principal de la respiración— se ven afectados. El síndrome de Miller Fisher es otro

ejemplo de la afectación atípica o limitada de los nervios; las manifestaciones principales son la triada de visión doble, ataxia del caminar y pérdida de reflejos. Ciertas variantes afectan únicamente las fibras sensitivas o autónomas. Todos estos tipos de síndromes clínicos se diagnostican y se tratan de la misma manera, salvo en ciertos casos, y los resultados son buenos.

Diagnóstico

El SGB no puede diagnosticarse mediante una sola prueba. Más bien, se sospecha de su existencia cuando el paciente presenta manifestaciones típicas del SGB, el principio sub-agudo del debilitamiento —primero en las piernas y luego en los brazos—, a menudo acompañado de adormecimiento y/u hormigueo en las extremidades afectadas. El examen neurológico que muestra la pérdida de reflejos tendinosos profundos en áreas como tobillos o rodillas, corrobora el diagnóstico de SGB que se sospechaba. Dichas manifestaciones suelen ser suficientes para hospitalizar al paciente con un diagnóstico probable de SGB. En el hospital, se realizarán pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico. Tales pruebas suelen incluir el análisis de las proteínas y células en el líquido cefalorraquídeo, así como pruebas electrofisiológicas de los nervios periféricos. Como se ha indicado, el cuadro clínico puede variar. No obstante, dado que las vacunas se han conducido a la erradicación casi total de la poliomielitis, el SGB es la causa más común de la debilidad simétrica que se desarrolla en cuestión de días hasta tres o cuatro semanas. En vista de la posibilidad de parálisis progresiva, insuficiencia respiratoria y complicaciones cardiovasculares, el SGB se trata como una emergencia médica. Incluso la sospecha de SGB podría bastar para justificar la hospitalización del paciente para su observación.

Los reflejos tendinosos profundos (RTP) pueden obtenerse en la mayoría de personas normales. En vista de que los nervios periféricos llevan la señal de impulso necesaria para generar dichos reflejos, la ausencia de reflejos tendinosos sugiere la presencia de daños a los nervios periféricos. En el SGB, las extremidades débiles o paralizadas pierden sus RTP. (A diferencia del tirón de la rodilla que indica daños a los nervios periféricos, los daños al sistema nervioso central suelen provocar reflejos tendinosos profundos bruscos o exagerados y reflejos anormales, como el alza de un dedo del pie al estimularse la planta del pie: signo de Babinski).

A principios del curso clínico del SGB, el examen neurológico podría también hallar la pérdida de sensaciones que transmiten los grandes nervios sensitivos mielinizados susceptibles a la desmielinización. Así, podría perderse el sentido de posición, así como el de vibración en los dedos de las manos y de los pies. Es probable que el paciente todavía sienta dolor y temperatura ya que ambos son posibles gracias a fibras finamente mielinizadas o amielinizadas y, por tanto, suelen conservarse intactos al principio. Posteriormente, conforme avanza el trastorno, las fibras amielinizadas pueden verse afectadas si se producen daños a los axones.

Una vez que el médico diagnostique SGB basándose en la historia clínica y los resultados de los exámenes, el trastorno puede confirmarse mediante pruebas electrodiagnósticas de los nervios y el análisis del líquido cefalorraquídeo. La técnica para evaluar la velocidad de conducción de los nervios conocida como electromiografía (EMG) puede determinar si el daño es desmielinizante, axonal o una combinación de ambos. La velocidad a la que el nervio periférico transmite un impulso eléctrico (la velocidad de conducción de la señal) y estimula la contracción del músculo disminuye a medida que la mielina se daña; si el daño es fuerte, la conducción del impulso queda totalmente obstruida. (A diferencia de la desaceleración de la conducción del impulso presente en el SGB y otras neuropatías periféricas desmielinizantes, cuando el axón es el blanco principal del daño, las pruebas electrodiagnósticas muestran la disminución del tamaño del potencial de acción o del impulso conducido, mientras que la velocidad de la conducción prácticamente sigue siendo la misma.) Si bien la disminución de las velocidades de conducción sigue empeorando a lo largo de la evolución clínica, la conducción podría no verse significativamente desacelerada hasta la primera a cuarta semana de que se manifestaron los síntomas neurológicos. Otro indicador de la función nerviosa es la latencia distal. Un nervio que sale de la médula espinal conduce un impulso eléctrico hacia su extremo donde el nervio se une con el músculo. En dicha unión el nervio libera una sustancia química denominada acetilcolina (ACh) dentro de un espacio pequeño o hendidura entre el nervio y el músculo. La ACh se desplaza por el espacio hacia el músculo, haciendo que éste se contraiga. El tiempo que demora el impulso eléctrico al final del nervio en estimular el músculo para que éste se contraiga se denomina latencia (tiempo) distal (final). Dicha latencia es anormalmente larga en el SGB, y el cambio puede ser evidente en 1 a 3 días. De modo que la determinación de una conducción desacelerada y/o prolongada de la latencia distal en un estudio ENG confirma la desmielinización del nervio por lo que pueden descartarse neuropatías causadas por trastornos metabólicos, tales como la diabetes o toxinas, que dañan primero el axón y después la mielina.

Para la segunda y cuarta semana con síntomas, y frecuentemente al cabo de 10 días, el líquido que baña la médula espinal suele contener una concentración anormalmente alta de proteínas mientras que el recuento de glóbulos blancos sigue siendo normal. Esta combinación de manifestaciones apoya el diagnóstico de SGB y de otras neuropatías inflamatorias. Por tanto, las mediciones del líquido cefalorraquídeo constituyen una prueba importante para corroborar un diagnóstico de SGB.

Para obtener el líquido cefalorraquídeo, se introduce una aguja hipodérmica larga y fina a través de la piel en la parte central de la parte inferior de la espalda, entre dos vértebras lumbares, justo debajo de la cintura. El líquido se extrae del canal medular que alberga la médula espinal y los nervios periféricos que salen de ella. En gran parte, la concentración elevada de proteínas indica la acumulación de albúmina en el líquido cefalorraquídeo debido a la inflamación

activa de los nervios periféricos en el canal. Si el recuento de glóbulos blancos es elevado, se considerarán otros diagnósticos aparte del SGB, tales como infecciones como la enfermedad de Lyme (borreliosis) o trastornos inflamatorios en los vasos sanguíneos. Rara vez se detectan células cancerígenas, por lo que el médico debe reconsiderar su diagnóstico.

Cuadro 2: Criterios diagnósticos para el Síndrome de Guillain-Barré

- *Aparición rápida, en cuestión de días hasta 1 a 4 semanas de debilidad simétrica en las extremidades*
- *Cambio de las sensaciones, adormecimiento, hormigueo o dolor, en las extremidades afectadas*
- *Concentración elevada de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, usualmente 1 a 4 semanas después de presentarse los síntomas, siendo normal el recuento celular*
- *La velocidad de conducción nerviosa-electromiografía (VCN-EMG) corrobora la desaceleración de la conducción nerviosa o su obstrucción*
 - 1) *antecedentes de inhalación de solventes orgánicos, absorción de plomo o consumo de ciertos fármacos como nitrofurantoina o dapsona*
 - 2) *evidencia de causas infecciosas de neuropatías, tales como enfermedad de Lyme, VIH, difteria y poliomielitis en personas que no han sido vacunadas*
 - 3) *manifestaciones de porfiria intermitente aguda demostradas por un perfil normal de metabolitos de porfirinas en la orina (véase el Apéndice)*

Manifestaciones que apoyan el diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré

- *Evolución monofásica con la recuperación de la fuerza a partir de la segunda a la octava semana aproximadamente*
- *Cambios afines en la tensión arterial como hipertensión leve o ritmo cardíaco rápido*
- *Una infección precedente como una infección de las vías respiratorias superiores o diarrea, de 1 a 6 semanas antes de presentarse síntomas neurológicos*

Atención hospitalaria

A menudo, el diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré se da o se sospecha en el departamento de urgencias del hospital cuando el paciente acude al mismo debido a una dificultad cada vez mayor para caminar. En ocasiones, el paciente le expresa dichas quejas a su médico de cabecera quien lo manda con un neurólogo para que le realice más evaluaciones, las cuales conducen al diagnóstico. Por lo general, el SGB se auto limita, deteniéndose el debilitamiento por sí solo, seguido de una recuperación más lenta. El patrón de la enfermedad podría hacer que la persona que no está familiarizada con el SGB crea que el paciente puede ser tratado de forma ambulatoria para ver cómo le va. Por lo general, no se recomienda pensar de esta manera ni este plan de atención. Cuando el síntoma se presenta, su evolución temprana y subsiguiente

es impredecible. El debilitamiento progresivo acompañado de dificultad para respirar o tragar puede producirse en cuestión de horas hasta tres o cuatro semanas. La aparición de la disfunción del nervio autónomo puede provocar cambios en la tensión arterial, el ritmo cardiaco, el aclaramiento de las vías respiratorias y el control de la vejiga. Dado que dichas afecciones pueden ser mortales, se considera que el SGB es una emergencia médica.

Salvo en casos muy leves, se indica la observación cautelosa del paciente en el hospital, a menudo en la unidad de cuidados intensivos o intermedios donde los cambios en el ritmo cardiaco, la tensión arterial y la respiración pueden ser controlados. Si surgen problemas, podrán tratarse rápidamente. Uno no puede subestimar la importancia del cuidado de apoyo de las enfermeras durante la estadía del paciente en el hospital. Gran parte de dicho cuidado se centra en prevenir las diversas complicaciones potenciales de la parálisis, entre ellas úlceras por presión o escaras, neumonía, contracturas articulares y trombosis venosa profunda en las piernas, entre muchas otras. En resumen, el paciente con SGB necesita atención médica para las diversas afectaciones que se describen detalladamente a continuación. Los numerosos retos posibles a los que se enfrenta la atención del paciente pueden categorizarse como 1) problemas con órganos internos, tal como el manejo respiratorio, denominado atención paliativa, 2) problemas emocionales, 3) tratamientos que modulan o modifican el sistema inmunológico para que se inviertan las causas auto inmunológicas del SGB y 4) rehabilitación.

Problemas con órganos internos

Deterioro respiratorio. Es un problema particularmente peligroso, generalmente producto del debilitamiento del diafragma —el músculo principal de la respiración— y otros músculos que se utilizan para respirar. La función respiratoria puede determinarse al lado de la cama, en serie, cada 1 ó 2 horas, midiendo la capacidad del paciente para respirar profundamente con un medidor manual o un espirómetro. Si las pruebas de función respiratoria en serie y la exploración física indican debilidad suficiente en los músculos respiratorios, podría requerirse ventilación artificial. Por ejemplo, si la capacidad vital del paciente adulto (la cantidad de aire que aspira con una inhalación máxima) asciende a menos de 2 litros o cuartos, la insuficiencia respiratoria podría ser inminente. Una disminución adicional de incluso 500 ml o medio cuarto podría indicar la necesidad de intubar, es decir, de introducir un tubo endotraqueal por la nariz o la boca hacia la tráquea, para asistir la respiración del paciente con un ventilador. El incremento de la concentración de oxígeno y la disminución de la concentración de bióxido de carbono en la sangre indican respiración deficiente y pueden medirse para confirmar una respiración inadecuada. Por ejemplo: un pulsioxímetro, un dispositivo pequeño de plástico con sensor que se coloca en el dedo o en el lóbulo de la oreja del paciente, ofrece, de forma continua, los datos de la saturación de oxígeno en la sangre del paciente y, por tanto, su capacidad respiratoria. Los valores de saturación de oxígeno en la sangre

superiores al 92% son normales. Valores inferiores indican una función pulmonar disminuida y sugieren la necesidad de conectar al paciente urgentemente a un ventilador mecánico. Alrededor del 40% de los pacientes con SGB desarrolla debilidad en los músculos respiratorios al grado de requerir ventilación mecánica. El paciente debe ser intubado por un profesional que esté bien capacitado en dicha técnica, tal como un anestesiólogo. La intubación es mejor cuando es realizada por personas capacitadas. Las intubaciones de emergencia realizadas en condiciones menos que óptimas podrían inducir complicaciones, por lo que deben evitarse en la medida de lo posible.

La intubación y la ventilación mecánica, si bien suelen ser necesarias, suponen ciertos riesgos. La ventilación mecánica no reproduce totalmente los mecanismos naturales que emplea la persona sana para despejar sus vías respiratorias y abrir sus pulmones (por ejemplo, tos, suspiros, bostezos, etc.) y susceptibiliza al paciente a la neumonía. La intubación nasal restringe el drenado del seno en el lado en que se coloca el tubo, lo cual puede ocasionar sinusitis. Entre otras complicaciones se hallan: la expansión incompleta de los pulmones acompañada del colapso de segmentos pulmonares —atelectasis—, lo cual susceptibiliza al paciente a la neumonía, concentraciones bajas de oxígeno en la sangre y concentración elevada de bióxido de carbono. Las medidas que suelen adoptarse para disminuir tales complicaciones incluyen la succión frecuente de las vías respiratorias o la tráquea, así como la percusión o golpeteo de la pared torácica sobre las bases pulmonares para movilizar y soltar el moco acumulado y facilitar su despejamiento. La percusión se realiza acostando al paciente de lado y golpeteando la parte lateral de su caja torácica con la mano o un aparato.

A pesar de los riesgos que supone la ventilación mecánica, ésta puede salvar la vida del paciente. Por tanto, debe utilizarse sin titubear si el paciente presenta una respiración muy dificultosa. Se continúa la asistencia respiratoria mecánica hasta que los músculos respiratorios hayan recobrado fuerza suficiente. Eso puede demorar días, en ocasiones, semanas y, rara vez, incluso más tiempo. Se emplean diversos métodos para determinar cuándo hay suficiente fuerza para permitir la respiración sin asistencia y desconectar al paciente del respirador.

Protección de las vías respiratorias. Algunos pacientes podrían necesitar ser intubados por no poder tragar. Eso podría resultar en la aspiración de los contenidos de la boca o del estómago en los pulmones y, por consiguiente, neumonía. De hecho, el sofocamiento, el babeo u otras señales de un mal manejo de secreciones pueden indicar la necesidad de intubar al paciente para proteger sus vías respiratorias de la aspiración, incluso si su respiración es adecuada. (Es probable que el mal manejo de las secreciones se deba a un daño de los nervios craneales que controlan la lengua y el paladar, los cuales controlan el reflejo nauseoso y el de tos).

Úlceras por presión. El paciente paralizado que guarda cama por un periodo prolongado es propenso a sufrir lesiones en el tejido sobre sus áreas

huesudas. Las lesiones cutáneas o úlceras de piel se conocen como escaras. Las escaras pueden demorar en cicatrizar, de modo que es importante prevenirlas. Los talones de los pies, el sacro de la espalda y las caderas son áreas comunes en las que se producen escaras. Existen diversos métodos para ayudar a prevenir y tratar las escaras. Entre ellas se hallan: cambiar de posición al paciente con frecuencia, cada dos horas, para que no permanezca sobre las áreas huesudas, así como el uso de un colchón de goma-espuma o gel para que el peso del paciente se distribuya con una mayor uniformidad. En el caso de los pacientes con parálisis prolongada, podría ser beneficioso emplear camas diseñadas especialmente para reducir la presión local, conocidas como camas o colchones de baja pérdida de aire y una cama con flujo de aire (p. ej., Clinitron®).

Contracturas. Los pacientes con SGB desarrollan debilidad en los músculos que controlan los tobillos y las muñecas. Si la debilidad es considerable, el pie y/o la muñeca caen porque el paciente no tiene la fuerza suficiente para vencer la gravedad y mantener los pies y las manos en su posición flexionada normal. Con el tiempo, el tendón de Aquiles y los músculos de las pantorrillas se acortan. El acortamiento fijo del tendón de Aquiles obstaculiza el movimiento hacia arriba del pie y la capacidad del paciente para sostenerse de pie con los pies planos en el suelo; más bien, se para sobre los dedos del pies, lo cual interfiere con la rehabilitación. Pueden producirse problemas similares con los músculos del antebrazo y el movimiento de las manos y de los hombros. Para evitar que los tendones y los músculos se acorten, el terapeuta indica ejercicios pasivos para ampliar el movimiento varias veces al día. Además se colocan férulas o tirantes ortopédicos alrededor de las articulaciones que podrían sufrir contracturas para que mantengan al tobillo y a la muñeca en una posición más funcional o normal. El tirante es una pieza delgada y tiesa de plástico moldeado a la forma de la extremidad que sostiene el pie o la mano en la posición deseada. Para el pie, se prefiere un ángulo de 90° (ángulo recto) de la pierna; para la mano, la posición normal es ligeramente elevada, unos 20° a 30° sobre el antebrazo. La prevención de contracturas facilita la participación del paciente en la rehabilitación y acorta el tiempo de su recuperación.

Trombosis venosa profunda (tromboflebitis). La parálisis e inactividad de los músculos incrementa el riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos. La disminución de la actividad del músculo de la pantorrilla debido a la parálisis y al reposo en cama puede conducir a la inflamación de las venas (flebitis) y la formación de coágulos sanguíneos (trombos) en las venas profundas de las piernas y la pelvis. Una de las indicaciones de la presencia de coágulos sanguíneos en las venas profundas, es decir, de la trombosis venosa profunda (TVP), es la inflamación o edema de una o ambas piernas. Si los coágulos se desprenden de las venas de las piernas, pueden pasar a los pulmones y causar embolias pulmonares. De ser suficientemente grandes, las embolias pueden impedir el flujo sanguíneo en los pulmones, disminuir la oxigenación de la sangre y ser mortales.

Entre las medidas que se emplean para disminuir el desarrollo de la TVP se destacan: anticoagulantes (inyecciones de heparina), calcetines elásticos como calcetines anti embolia al muslo (p.ej., TED®) y el uso de una vejiga inflable alrededor de las pantorrillas que se infla y desinfla intermitentemente (terapia de compresión neumática de la extremidad) para ayudar la circulación de la sangre en las venas de la pierna y disminuir el estancamiento del flujo sanguíneo y el riesgo de coágulos.

Disautonomía. Pueden dañarse cualesquiera de los numerosos nervios autónomos, tanto simpáticos como parasimpáticos, del cuerpo que sustentan el funcionamiento del corazón, vasos sanguíneos, intestinos, etc. El daño a los nervios autónomos que regulan la función de los órganos internos puede provocar una reacción exagerada de dichos órganos a los medicamentos. La reacción recibe el nombre de sensibilidad por denervación. En vista del riesgo que representa la sensibilidad por denervación, debe emplearse la dosis más pequeña de un fármaco eficaz. Por ejemplo, si se trata la hipertensión con una dosis intermedia, podría correrse el riesgo de disminuir demasiado la tensión arterial.

La tensión arterial y el ritmo cardíaco. El paciente con síndrome de Guillain-Barré puede presentar hipertensión e hipotensión, así como un ritmo cardíaco inusualmente lento o rápido. Cuando al paciente se encuentra en posición vertical puede presentar hipotensión (denominada hipotensión ortostática) debido a la expansión o dilatación de las venas de las piernas con músculos flácidos. Como resultado de la dilatación y de la inactividad muscular, la sangre podría acumularse en las venas dilatadas y no volver al corazón con la rapidez acostumbrada. Para corregir este problema, pueden emplearse líquidos intravenosos que incrementan el volumen total de la sangre, así como calcetines elásticos, la elevación ligera de las piernas y, en ocasiones, medicamentos. Hay otros medicamentos para tratar ritmos cardíacos lentos (p.ej., la atropina) y acelerados (p.ej., bloqueadores beta, bloqueadores de canales de calcio y digoxina), así como la elevación de la tensión arterial.

Retención de la orina. El daño a los nervios de la vejiga puede contribuir a la eliminación tardía o insuficiente de la orina. La retención de orina podría requerir el uso a corto plazo de un catéter de Foley, el cual se introduce por la uretra a la vejiga para que ésta drene hasta que el paciente recobre la función normal de la vejiga. Para que el catéter no se mueva, después de haberlo introducido se infla un globo en el extremo del catéter dentro de la vejiga. Si se emplea un catéter de Foley, el extremo exterior suelto se inmoviliza en el muslo con una cinta adhesiva para evitar jalar el globo en el interior de la vejiga. Si se jala el catéter, el extremo con el globo podría desplazarse hacia abajo y penetrar la uretra. Esto podría traumatizar el conducto angosto de la uretra con sus tejidos suaves y frágiles y obstruir el flujo de la orina. La retención de orina pueda provocar abultamiento o llenura, así como malestar en el vientre bajo, justo sobre el pubis. Si se desarrolla llenura a la altura de la pelvis o un flujo urinario deficiente, el primer paso de la evaluación será colocar un catéter de Foley para determinar si hay retención de orina. De otro

modo, podría realizarse un estudio de ultrasonido no invasor de la vejiga para elaborar un plan de tratamiento. Si ya se ha introducido un catéter, éste debe revisarse para constatar un buen flujo o una buena abertura.

Estreñimiento. Podría ser producto de diversos factores como reposo en cama, falta de ejercicio, menos ingesta de fibra, disminución de la motilidad intestinal debido a daños al nervio autónomo, un entorno hospitalario extraño y cambio de alimentación. Pueden emplearse diversos métodos para tratar el estreñimiento. Entre ellos se hallan: medidas sencillas como consumir ciruelas pasas, leche de magnesio, ablandadores de las heces como ducosato sódico (Colace®) o laxantes como semillas de psyllium (Metamucil®) y lactulosa (Chronulac®). Se sugiere empezar con una dosis de lactulosa de 3 cucharadas soperas (45 cc) cuatro veces al día hasta que el paciente evacúe, luego de 1 a 3 cucharadas soperas diariamente. Los estimulantes intestinales pueden ser eficaces a corto plazo en los pacientes con afectaciones neurológicas. Entre los ejemplos se hallan: supositorios de bisacodilo (Dulco-Laxo®, Corectal®) y tabletas de sen (Ex-Lax®, Senekot®).

Químicas sanguíneas. Las químicas sanguíneas suelen ser normales al menos que el paciente padezca otras enfermedades subyacentes, con la excepción siguiente: en el SGB, el nivel de sodio en sangre puede verse disminuido debido a la secreción excesiva de una hormona que disminuye la producción de orina (hormona anti diurética o ADH). La secreción excesiva de la ADH produce una mayor retención del plasma por parte de los riñones, con su recirculación en el organismo, lo cual se traduce en el aumento del volumen total de los líquidos corporales que diluye la concentración de sodio en sangre. Los tratamientos para este trastorno pueden incluir la restricción de la ingesta de agua y, en ocasiones, la administración intravenosa de soluciones salinas.

Problemas emocionales

Durante las primeras etapas de la enfermedad, sobre todo para el paciente que se encuentra en cuidados intensivos, los acontecimientos pueden ser atemorizantes. La mayoría de los pacientes con SGB solían ser personas sanas. Encontrarse paralizadas de repente, impotentes, con suero a la vena, un catéter en la vejiga y un monitor cardíaco con una señal audible, continua y monótona, puede ser algo perturbador. Si los brazos están muy débiles, algo tan sencillo como cepillarse los dientes, sostener los cubiertos de mesa o rascarse se convierten en tareas prácticamente imposibles. Si el paciente requiere un ventilador para respirar, la incapacidad de hablar y de comunicarse le produce un sentimiento de aislamiento. La impotencia y la idea de poder morir, la amenaza de una discapacidad permanente, la dependencia y la pérdida de ingresos pueden ser abrumadoras. Es útil, tanto para el paciente como para su familia, que tengan presente que la mayoría de los pacientes con Guillain-Barré se recuperan, vuelven a caminar con el tiempo y muchos de ellos vuelven a tener una vida normal. Durante su

estadía en el hospital, sería provechoso para el paciente seguir las sugerencias siguientes (Cuadro 3) para sus familiares y el personal hospitalario.

Cuadro 3: Medidas que puede adoptar el personal de atención médica para disminuir la ansiedad en el paciente paralizado

- *Expresar optimismo y recalcar al paciente y a sus familiares que las probabilidades de recuperación son buenas*
- *Ofrecer al paciente paralizado conectado a un respirador artificial un método de comunicación para disminuir el sentimiento de frustración. Pueden obtenerse tarjetas de comunicación de la GBS Foundation. Las tarjetas muestran, en letras grandes, problemas comunes que el paciente podría presentar. Una enfermera o un familiar pueden ir pasando las cartas, señalando los diversos problemas y pedirle al paciente que indique "sí" o "no" con la cabeza, moviendo los ojos hacia la derecha o izquierda o parpadeando.*
- *Explicar todos los procedimientos al paciente para aliviar la ansiedad*
- *Elegir a un familiar clave para que funja como persona-contacto con un representante cordial del hospital (médico o enfermera), que proporcione información precisa sobre el estado del paciente y los planes de atención. Las llamadas por parte de diversos familiares les causan confusión y agotamiento a los médicos.*
- *Recomendar que los familiares y amigos visiten al paciente con frecuencia para brindarle el apoyo emocional que necesita*
- *Facilitar un reloj, un calendario electrónico y una luz de noche que ayuden al paciente a saber qué hora del día es, a mantenerse al tanto del mundo exterior y a disminuir al mínimo la confusión durante su estadía en la UCI*
- *Darle al paciente la oportunidad de expresar sus emociones (ira, frustración y temor) y ayudarle a sobrellevar problemas*
- *Recomendar a los familiares y amigos que disminuyan el tiempo de aislamiento del paciente durante una hospitalización prolongada participando en las actividades que él realiza en su habitación (p.ej., acicalamiento, leyendo tarjetas de convalecencia, etc.)*

Tratamiento específico: terapia de modulación (modificación) del sistema inmunológico

Diversos estudios apoyan la eficacia de tratamientos dinámicos con terapias que modifican el sistema inmunológico. Dos tipos de terapias que han demostrado acortar el curso del SGB son el intercambio plasmático y la inmunoglobulina intravenosa en dosis altas.

Intercambio plasmático (IP)

Introducción. El intercambio plasmático, también conocido como plasmaféresis, fue la primera terapia inmunológica eficaz para el SGB. El término plasmaféresis proviene del griego. Plasma significa algo moldeado, y

dado que el plasma es la parte líquida de la sangre, al igual que todos los líquidos, se moldea automáticamente a la forma del envase que lo contiene. La plasmaféresis consiste en extraer el plasma que contiene agentes causantes de los daños a los nervios del paciente con SGB. Asimismo, el intercambio plasmático puede emplearse para obtener plasma de donantes sanos, procesarlo más e introducirlo en otros materiales de tratamiento denominados productos biológicos. De hecho, este método se emplea para producir inmunoglobulina, la cual se utiliza para tratar el SGB, como se describe en una sección posterior.

El procedimiento. En el caso del SGB, la plasmaféresis (o intercambio plasmático) se utiliza para extraer parte de la sangre del paciente de modo para desechar la porción líquida o plasmática. El plasma contiene anticuerpos que la mayoría de pruebas sugiere que contribuyen decisivamente al ataque de las fibras nerviosas para dañarlas. Para realizar el intercambio plasmático, se introduce primero uno o dos catéteres en una vena grande del cuello o de la ingle a través de la cual se extrae la sangre. Seguidamente, la sangre se agita en una centrifuga para separar y retirar el plasma, y los glóbulos blancos y rojos se vuelven a introducir en el cuerpo.

Los estudios que se vienen realizando desde los años 80 demuestran que la plasmaféresis acorta significativamente la enfermedad del paciente con SGB (*McKhann y Griffin, 1987*). Entre los beneficios del intercambio plasmático se hallan: el acortamiento del tiempo en el ventilador y del tiempo hasta que el paciente puede volver a caminar por sí solo. Tales beneficios del intercambio plasmático sustentan la idea de que el sistema inmunológico humoral (anticuerpos) desempeña un papel importante en la desmielinización que se observa en el SGB. Cinco estudios han evaluado los efectos del intercambio plasmático en pacientes con SGB. En un ensayo clínico realizado en diversos centros de EE.UU., cuando se inició el intercambio plasmático dentro de las dos primeras semanas de la aparición de síntomas neurológicos, disminuyó significativamente el número de días del paciente en el respirador y mejoró los resultados de seis meses. Alrededor del 60 por ciento de los pacientes tratados con IP mostró una mejoría mensurable al cabo de cuatro semanas, en comparación con el 40 por ciento aproximadamente del grupo que sólo recibió atención de apoyo o “convencional”. En el caso de los pacientes de la tercera edad, alrededor de 60 años, que dependían de un respirador y que presentaron una parálisis súbita (dependientes del ventilador al cabo de 7 días), el IP mejoró los resultados y acortó la duración de los déficits crónicos. Los pacientes tratados con intercambio plasmático tuvieron el doble de probabilidades de caminar independientemente a los tres y seis meses que los que sólo recibieron terapias paliativas convencionales.

Por lo general, el IP se administra en series de cinco a seis tratamientos a lo largo de 10 días a 3 semanas. En un ensayo realizado en América del Norte, se empezó el tratamiento de los pacientes a los 11 días en promedio de haber desarrollado síntomas neurológicos. En cada intercambio, se extrajo el

equivalente plasmático a 55 ml/kg de peso corporal y fue reemplazado con una solución de cinco por ciento proteínas en una solución salina (albúmina en suero fisiológico). Una tasa de intercambio normal es un total de 200 a 250 ml/kg de peso corporal a lo largo de 7 a 14 días. La plasmaféresis extrae el plasma y, por ende, todas las moléculas en él, incluidos la inmunoglobulina o anticuerpos, así como las proteínas del complemento, factores coagulantes y citocinas (sustancias químicas de señalización producidas por los glóbulos blancos). En teoría, si los factores que causan la desmielinización son anticuerpos y el complemento, debería ser posible adaptar el tratamiento para retirar solamente tales agentes. Sin embargo, tales procedimientos todavía no están ampliamente difundidos. Más aún, es posible que el IP también sea beneficioso porque elimina también citocinas que podrían ser igualmente responsables del daño a los nervios y la disfunción de los mismos. De ser así, los procedimientos de IP actuales podrían ser óptimos para tratar el SGB.

Para reducir las complicaciones al mínimo, lo más recomendable es que un equipo médico experimentado realice el intercambio plasmático. En manos expertas, los riesgos son infrecuentes. Entre los efectos secundarios y riesgos se hallan: ritmo cardíaco irregular producto del desequilibrio de sales, nivel sérico de calcio bajo provocado por citratos, infección y coágulos sanguíneos en el punto de inserción del catéter a la vena, así como reacciones alérgicas que pueden ser fuertes, con obstrucción de las vías respiratorias y el colapso de la circulación (es decir, anafilaxia y la activación de la coagulación, el complemento, cascadas fibrinolíticas y el agregado plaquetario). Durante los tratamientos, los pacientes reciben anticoagulantes. El IP disminuye las plaquetas que el organismo utiliza para coagular, y los factores coagulantes son retirados, pero vuelven a sus concentración normal en un periodo de 24 horas, salvo ocasionalmente en el caso de los pacientes con enfermedad hepática. Debido al debilitamiento de las extremidades superiores, suele ser necesario utilizar un catéter intravenoso rígido de calibre grande para realizar los procedimientos. El emplazamiento del catéter en la vena central subclavia (debajo de la clavícula) puede punzar o colapsar los pulmones (neumotorácicos) y, rara vez, producir sangrado arterial o una conexión anormal entre la arteria y la vena: una fistula arteriovenosa. En un ensayo realizado en varios centros de los EE.UU., no se observó el incremento de las complicaciones entre los grupos de intercambio plasmático y los de terapia convencional. Por tanto, a pesar de las complicaciones potenciales, los riesgos reales del IP plasmático son menores.

Inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en dosis altas

Otro tratamiento para el SGB es la inmunoglobulina en dosis altas, es decir, la administración por vía intravenosa de concentraciones elevadas de anticuerpos normales purificados obtenidos del plasma de donantes sanos. El tratamiento se conoce por el acrónimo inglés IVIG o IVIg.

Dos ensayos importantes en los que participaron casi 600 pacientes compararon el IP con la IVIG en pacientes con SGB. En el ensayo realizado en

Holanda, se administró diariamente una dosis de 0,4 gramos de inmunoglobulina/kg de peso corporal durante cinco días a pacientes recientemente diagnosticados con SGB (*van der Meche y Schmitz, 1992*). En la cuarta semana, el 54 por ciento de los pacientes tratados con IVIG mostraron un grado funcional de mejoría (p.ej., la capacidad para caminar) en comparación con el 33 por ciento en el grupo que se trató con intercambio plasmático. En el Reino Unido se llevó a cabo un segundo ensayo en diversos centros con 383 pacientes, a modo de determinar la eficacia de la IVIG con respecto al intercambio plasmático (*Plasma Exchange/Sando. SGB Study Group, 1997*). Los pacientes fueron tratados ya sea con intercambio plasmático (200-250 ml/kg de peso corporal en 5 tratamiento) o con la IVIG (dosis de 0,4 g inmunoglobulina/kg de peso corporal en 5 días). Ambos estudios demostraron que la IVIG fue el tratamiento preferido ya que las infusiones de inmunoglobulina eran bien toleradas y podían administrarse fácilmente a través de una sonda intravenosa periférica pequeña y segura. El segundo ensayo examinó también la combinación de la IVIG seguida del IP. Los resultados obtenidos sugirieron que el régimen secuencial fue ligeramente más eficaz que la IVIG por sí solo (la mejoría a las cuatro semanas fue de 1,1 grados y de 0,8 grados respectivamente), pero que la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Las complicaciones y los efectos secundarios relativos a la IVIG son por lo general leves. Es común tener temporalmente dolor de cabeza, escalofríos, dolores musculares y náuseas, pero pueden controlarse con antiinflamatorios no esteroideos (p.ej., ibuprofeno [Motrin®], etc.) y/o desacelerando la tasa de infusión (*Koski, 2005*). Entre otros posibles efectos secundarios se encuentran: fiebre, hipertensión, mareos y rubor facial. Los fuertes dolores de cabeza y otros efectos secundarios intolerables pueden prevenirse o su intensidad disminuirse mediante la administración de esteroides (p.ej., metilprednisolona [60-100 mg IV] y difenhidramina [Benadryl® 25-50 mg IV] 30 minutos antes del tratamiento con la IVIG. En ocasiones, la administración de inmunoglobulina induce meningitis aséptica la cual se caracteriza por fuerte dolor de cabeza, rigidez del cuello, vómitos, fiebre y la elevación en la concentración de leucocitos (glóbulos blancos) eosinófilos en el líquido cefalorraquídeo. Es poco común contraindicar la administración de inmunoglobulina, pero se hace si el paciente presenta deficiencia de inmunoglobulina A (IgA), antecedentes de reacciones sistémicas a la infusión de inmunoglobulina y una función renal deficiente. En los pacientes de edad más avanzada que también presentan enfermedad cardiovascular aterosclerótica, el uso de IVIG puede contribuir posiblemente al espesamiento excesivo (hiperviscosidad) de la sangre, el cual desacelera el flujo sanguíneo en los vasos (aglutinación sanguínea) y podría suponer un riesgo mayor de ataque cardíaco (infarto agudo de miocardio), dolor en el pecho debido a un flujo sanguíneo insuficiente (angina de pecho) y una embolia o un derrame cerebral.

El modo en que actúa la IVIG es menos claro que el de la plasmaféresis. Se han sugerido diversos mecanismos, tal como la supresión de glóbulos blancos

nocivos, el abastecimiento de un gran número de anticuerpos naturales e inoocuos para neutralizar los anticuerpos nocivos, la obstrucción de la producción de anticuerpos nocivos, la interferencia de la cascada proteínica del complemento del sistema inmunológico que en el SGB puede provocar daños a los nervios e inhibir las citocinas que atraen los macrófagos que dañan la mielina. Los médicos los denominan anticuerpos anti-idiotípicos. La IVIG puede funcionar inhibiendo la función macrofágica mediante el aumento de los receptores Fc IIb en las células-objetivo, conteniendo grupos de anticuerpos naturales anti-idiotípicos, obstruyendo la generación de la célula B Ab a través de mecanismos celulares B y T, o limitando la producción de IL-1. Podría funcionar inhibiendo la actividad de las células citolíticas (NK) o mediante la modulación de la activación de síntomas neurológicos de la cascada del complemento que evita la formación de C5b-9 (Kuwabara, 2004).

Las recaídas de SGB pueden ocurrir después de haberse empleado IVIG o el IP en el 5% al 10% de los pacientes aproximadamente. Por lo general, los pacientes mejoran al completar el tratamiento (Farcas et al, 1997; Rudnicki et al, 1992). Por tanto, se justifica el control cuidadoso de la respiración, fuerza y estado clínico general del paciente después de habersele tratado con IVIG o IP para observar si se produce un deterioro. El debilitamiento generalizado, la dificultad para respirar, una voz más callada, la secreción o control deficientes de moco y una baja en la oxigenación determinada mediante la pulsioximetría son algunos de los indicadores que sugieren la reevaluación detenida del paciente para evitar que recaiga y tener que volverlo a tratar en un centro de atención aguda. Es sobre todo importante controlar cuidadosamente al paciente durante las semanas posteriores de haber recibido éste IVIG o IP para observar indicaciones de recaída tras una mejoría inicial, sobre todo si se le traslada en poco tiempo a un centro de rehabilitación o a otro centro de atención.

Corticoesteroides. Los corticoesteroides —conocidos como esteroides— son antiinflamatorios que se utilizaban anteriormente para tratar a los pacientes con SGB. A esta clase de fármacos se le conoce por nombres diversos como cortisol, prednisona, prednisolona y metilprednisolona. Dado que se entiende que el SGB es un trastorno de inflamación de los nervios sería razonable suponer que los esteroides constituyen un tratamiento eficaz. Para explorar dicha posibilidad se llevaron a cabo más de seis ensayos controlados aleatorios y los hallazgos fueron resumidos por el Colloquium Cochrane en una reseña. (Hughes et al, 2006). La reseña señaló que los esteroides no contribuyen a una recuperación rápida y que, de hecho, uno de los estudios sugería que los esteroides quizá retrasen la mejoría (Hughes et al, 2001). Por ende, no suelen recomendarse los corticoesteroides para el tratamiento del SGB.

Terapias inmunológicas recomendadas para los pacientes recientemente diagnosticados con SGB

Las recomendaciones de la Sociedad de Neurología de los Estados Unidos (AAN), basadas en el repaso de información, determinaron que la IVIG y el IP son igualmente eficaces para tratar el SGB. Cualquiera de los dos debe iniciarse

dentro de las 4 semanas y preferentemente dentro de las 2 semanas de haberse manifestado síntomas. Cualquiera de ellos puede utilizarse en menores. El uso de ambos tratamientos, el IP seguido de IVIG, no ofrece un mayor beneficio que emplear uno solo. No se recomiendan los corticoesteroides.

Tratamientos en investigación

Tanto el IP como la IVIG son, hasta cierto punto, métodos de tratamiento generales. Han sido diseñados para inhibir el daño continuo a los nervios por el sistema inmunológico mediante la obstrucción de su actividad, tal como la desmielinización de los nervios por anticuerpos. No todos los pacientes responden a estos tratamientos. Los fármacos que obstruyen pasos específicos en la actividad del sistema inmunológico podrían facilitar la mejoría en un mayor número de pacientes. Tales posibles tratamientos se encuentran en etapa de investigación. Uno de los que se está tratando actualmente para estudios en seres humanos es eculizumab (ELM) (comercializado con la marca Soliris®) (*G Parry; Boletín informativo del Grupo de Apoyo al SGB, New Zealand Trust, sept. 2009*). Es un anticuerpo único que obstruye el sistema del complemento, la serie de moléculas proteínicas que ayudan a los anticuerpos nocivos a dañar los nervios. En modelos de laboratorio (ratones) el ELM impide que el complemento dañe a los nervios (*Halstead et al, 2008*). El ELM ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de otro trastorno auto inmunológico, no neurológico y poco común: la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). En este trastorno, el complemento daña los glóbulos rojos, lo cual se traduce en episodios nocturnos de orina sanguinolenta y la disminución de glóbulos rojos. Se han planificado estudios para determinar si el ELM restringirá el daño a los nervios en el SGB y si agilizará la recuperación mediante la obstrucción de la activación del complemento provocada por anticuerpos.

Dolor y otras sensaciones anormales

Durante las primeras etapas del SGB, así como durante toda su evolución, el paciente puede tener dolor considerable. El dolor puede ser fuerte, difícil de controlar y quizá no sea reconocido debidamente por el personal médico. El paciente con SGB podría también sentir otras sensaciones únicas. Un ejemplo es la sensación de vibración en las extremidades mientras yace perfectamente inmóvil en la cama.

Más de la mitad de los pacientes recientemente diagnosticados con SGB tiene dolor (*Halstead et al, 2008; Moulin et al, 1997*). Diversos mecanismos están implicados en la causa del dolor tal como la inflamación del nervio, el contacto mecánico de los nervios agrandados con rebordes huesudos y daño al núcleo conductor del nervio: el axón. El dolor, por definición, es una sensación pernicioso o desagradable. En el SGB puede ser un problema difícil por varias razones, como la falta de conciencia por parte del médico respecto del dolor que puede presentarse en el SGB, la incapacidad del paciente de

expresar dolor por estar intubado o la falta de respuesta del dolor a tratamientos estándar. El dolor en el SGB puede desarrollarse en las primeras etapas de la enfermedad, incluso antes de que se haga el diagnóstico, así como durante el avance de la enfermedad y el periodo de recuperación.

El dolor al inicio del SGB suele darse en la parte inferior de la espalda, los glúteos y/o los muslos y, en ocasiones, entre los hombros y los brazos. Puede ser un dolor sordo tipo calambre o punzante, o a veces descrito como espasmo muscular (Ropper and Shahani, 1984) con un dolor muscular profundo. La intensidad puede fluctuar entre leve y fuerte y durar varias semanas. Resulta interesante que el primer síntoma del SGB puede ser, en ocasiones, dolor en la parte inferior de la espalda que corre hacia los glúteos y/o los muslos, lo cual se asemeja a un síndrome tipo ciática con nervios comprimidos en la espalda, o al dolor referido de un cálculo renal. Tal manifestación podría hacer pensar al médico que se trata de estos trastornos o de otros, pero no del SGB, y dilatar el diagnóstico correcto hasta que se desarrollen síntomas más típicos del SGB como debilitamiento y pérdida de reflejos.

Pueden emplearse diversas opciones para tratar el dolor en la etapa inicial o aguda del SGB. Podría mejorar con el IP o IVIG. El cambio de posición de las extremidades y su movimiento pasivo podrían ser beneficiosos para aliviar el dolor de espalda y de hombros. El dolor fuerte puede contribuir al aumento o incluso a la baja de la tensión arterial o a la aceleración del ritmo cardíaco. En tales circunstancias, el uso enérgico de analgésicos, incluso de narcóticos, puede ayudar a aliviar la inestabilidad de los signos vitales [Parry, *Boletín Informativo de la SGB Foundation, verano de 1998*]. El dolor puede disminuir con la administración de medicamentos que suelen emplearse para tratar el dolor neuropático, a saber: gabapentina, carbamazepina y amitriptilina (obténgase información adicional más abajo). Rara vez el paciente desarrolla síndrome ciático con dolor en la parte inferior de la espalda y/o dolor en los muslos y puede beneficiarse de inyecciones locales de narcóticos o anestésicos en el punto del dolor o alrededor de la capa externa de la médula espinal (inyecciones epidurales) para obtener alivio. La inyección epidural se aplica introduciendo una aguja hipodérmica en la parte inferior de la espalda para proporcionar el medicamento. Este método evita los efectos secundarios (estreñimiento, somnolencia, disminución de la respiración y tensión arterial alterada) de los narcóticos que se suministran oralmente o a través de inyecciones intramusculares (IM) o intravenosas (IV). Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, denominados también AINES, tal como el ibuprofeno que se comercializa como Motrin® y Advil®, son muy comunes para tratar dolores artríticos, musculares y de otros tipos. Si bien a veces esta clase de fármaco puede ser beneficiosa, la experiencia con el uso del fármaco para el SGB es limitada. La determinación clínica podría ayudar a guiar su uso.

El tipo de dolor durante la recuperación del SGB puede diferir del que se presentó durante la etapa aguda dado que refleja daño axonal producto del proceso inflamatorio agudo. Suele ser un dolor con ardor aunque puede tener

una calidad punzante, o puede sentirse como incremento de la sensibilidad a tal punto que el sólo roce de las sábanas provoca dolor. Ese tipo de dolor puede perdurar semanas o, en ocasiones, años. A medida que los nervios sensitivos dañados empiezan a sanar, la punta sensible del nervio que se está regenerando genera, de forma espontánea, señales anormales que pueden ser exacerbadas por el ejercicio y el apoyo del peso, y por tanto puede dificultar la rehabilitación. Este tipo de dolor ocurre típicamente distalmente en los pies y, en ocasiones, en las manos. Cabe destacar que ciertas sensaciones pueden ser muy sutiles y difíciles de describir para el paciente. Cuando el autor (JSS) tomaba agua helada, por ejemplo, empezaba a toser, se asfixiaba y la aspiraba, pero toleraba fácilmente el agua a temperatura ambiente. Tales problemas, si bien parecen ser triviales, pueden causar aspiración y neumonía. De modo que el cambio de agua helada a agua a temperatura ambiente fue una intervención simple pero importante.

La mayoría de problemas sensitivos se resuelven con el tiempo. El dolor perseverante, de ser lo suficientemente molesto, podría responder a distintas modalidades de tratamiento. La aspirina con capa entérica de venta libre, acetaminofeno (paracetamol) (Tylenol®) o ibuprofeno, la aplicación local de calor (sobre todo calor húmedo), frío o cremas como la capsaicina pueden ser de provecho. La capsaicina es una crema elaborada de pimienta cayena y comercializada como Zostrix® y otros nombres (Capzasin-P). La aplicación tópica de la crema de capsaicina en áreas dolorosas puede reducir el dolor local en el caso de la artritis y de neuropatías dolorosas. Viene en diferentes dosis, de 0,025% a 0,075%. En ocasiones, el dolor local puede aliviarse mediante una máquina de neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS). TENS es un aparato portátil que funciona a base de pilas y emite toques eléctricos a la piel y a los nervios subyacentes. La inmersión en una piscina (alberca) terapéutica y el ejercicio pueden también aliviar el dolor. Si estas medidas iniciales, relativamente seguras, resultasen insuficientes pueden emplearse otros enfoques como la prescripción de fármacos.

No se han empleado extensamente medicamentos para la artritis de venta con receta —antiinflamatorios no esteroideos— para tratar el dolor neuropático y su beneficio podría ser modesto. Los efectos secundarios como sangrado interno, daños al corazón o a los riñones, pueden limitar su uso inocuo (*Pandey et al, 2005*). Los medicamentos de venta con receta que se emplean comúnmente para el dolor neuropático son fármacos anticonvulsivos, antidepressivos y narcóticos. Los anticonvulsivos estabilizan las membranas nerviosas y suelen aliviar el dolor. En esta categoría se hallan dos fármacos relativamente antiguos: fenitoína (Dilantin®) y carbamazepina (Tegretol®). La gabapentina, que se desarrolló más recientemente para tratar la epilepsia, es más segura y por tanto más utilizada para tratar el dolor neuropático. Entre sus efectos secundarios posibles se hallan: mareos, obnubilación, edema en las extremidades inferiores y aumento de peso. La dosis inicial es de 100 a 300 mg, tomada a la hora de acostarse. A los pocos días la dosis puede

incrementarse a dos veces al día, y posteriormente a 3 ó 4 veces al día, o duplicarse la dosis de dos al día cada 3 a 5 días hasta que los síntomas del paciente se alivien o los efectos secundarios empiecen a interferir con incrementos subsiguientes de la dosis. Un aumento más gradual en la dosis podría disminuir los efectos secundarios y permitir la tolerancia de una dosis mayor. Se han tolerado dosis eficaces de hasta 2 700 a 3 600 mg al día. La pregabilina (Lyrica®), que empezó a comercializarse más recientemente, es parte de la misma familia farmacológica, pero requiere dosis más bajas dos veces al día. Otros productos como levetiracetam (Keppra®) y lacosamida (Vimpat®) pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor neuropático [D.S. Saperstein, *Communicator de la GBS/CIDP Foundation, edición verano 2009, p. 6*].

Otros fármacos eficaces para controlar el dolor son los antidepresivos. Tenemos como ejemplo los tricíclicos como la nortriptilina (Pamelor®) en dosis de hasta 75 mg, a la hora de acostarse, y la amitriptilina (Elavil®) en dosis de hasta 150 mg, a la hora de acostarse. Otra clase es el inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). El fármaco principal del grupo es la duloxetina (Cymbalta®). Entre los posibles efectos secundarios se encuentran: náuseas, sudoración, insomnio y sedación. No es inusual que la combinación de fármacos, como un tricíclico con un anticonvulsivo como la gabapentina, controle mejor el dolor en dosis menores que cualquiera de los dos fármacos por sí solo. Si se emplean narcóticos, los productos de acción prolongada suelen ser más inocuos como el parche de fentanilo de liberación lenta (Duragesic Patch®), la morfina de liberación lenta (MS Contin®), etc. No obstante, es importante recordar que los efectos secundarios como la confusión y el estreñimiento son comunes, así como la necesidad de incrementar paulatinamente la dosis del fármaco para obtener los mismos beneficios.

Cuando se tratan complicaciones relacionadas con el SGB, es importante estar consciente de que quizá no sea posible prever los efectos de las intervenciones terapéuticas. Las terapias deben adaptarse a cada paciente y controlarse con detenimiento.

Evolución intermedia y rehabilitación

El avance de la discapacidad durante la etapa aguda del síndrome de Guillain-Barré puede fluctuar entre unos cuantos días y cuatro semanas y, rara vez, seis semanas. A esto le sigue un nivel estable y bajo de deficiencia (parálisis, debilitamiento, etc.) que continúa por un tiempo variable desde días hasta semanas, y con menos frecuencia, meses o más.

Una vez que el paciente se recupera de complicaciones agudas potencialmente mortales como dificultad para respirar e infecciones, y la fuerza muscular se estabiliza y quizá incluso empiece a recobrase, el tratamiento en un hospital de tercer nivel (cuidado agudo) suele dejar de ser necesario. Sin embargo, muchos pacientes seguirán necesitando atención de rehabilitación como fisioterapia y terapia ocupacional intensivas. El lugar en el que se proporcione tal atención dependerá, en parte, de diversos factores. Entre las

opciones de las que se dispone para continuar con la rehabilitación se hallan:

- 1) Atención como paciente hospitalizado en un hospital de rehabilitación. Un requisito común para justificar la rehabilitación intensiva es que el paciente goce de la capacidad necesaria para participar en 3 horas de terapia al día como mínimo.
- 2) Rehabilitación sub-aguda en un centro de convalecencia o de rehabilitación.
- 3) Atención hospitalaria diurna. El paciente duerme en su casa y se le transporta, en un vehículo apto para sillas de ruedas, a un hospital o centro de rehabilitación para que reciba terapia durante del día.
- 4) Rehabilitación ambulatoria.
- 5) Terapia a domicilio recibida de terapeutas que visitan al paciente en su casa o siguiendo las instrucciones de un terapeuta para seguir un programa de rehabilitación en la casa.

La decisión en torno al tipo y al lugar de la rehabilitación debe tratarse de forma individual tomando en cuenta las necesidades de cada paciente y factores como el estado físico general, la fuerza, el aguante, el grado de recuperación del uso de los brazos y piernas y el seguro médico. Por ejemplo, el paciente que presente deficiencias leves, que puede caminar con la asistencia de un bastón cuádruple (de cuatro puntos de apoyo) o recto quizá no requiera ser internado en un centro de rehabilitación, y la atención que reciba como paciente ambulatorio podría ser suficiente. Por otra parte, el paciente que no puede caminar o que necesita ayuda considerable para hacerlo, pero que muestra cierta mejoría, podría ser trasladado a un hospital de rehabilitación como paciente interno para que reciba la atención adecuada para él.

En ocasiones, los médicos podrían no estar enteramente dispuestos a internar a pacientes con síndrome de Guillain-Barré en hospitales de rehabilitación por temor a que sufran de depresión o a que vuelvan los síntomas por lo que podría ser necesario readmitirlos en un centro de tercer nivel para que reciban más tratamiento. A pesar de todo, el traslado de un paciente a un centro de rehabilitación debe considerarse un paso positivo hacia la recuperación del paciente.

La rehabilitación en sí no mejora la regeneración de los nervios. Más bien, la meta principal de la rehabilitación consiste en ayudar al paciente a usar óptimamente sus músculos mientras recobra la integridad nerviosa, y a adaptarse a un estilo de vida dentro de sus limitaciones funcionales. Además de ayudar al paciente a recobrar el uso de sus músculos, el centro de rehabilitación trata las complicaciones médicas restantes como control de la hipertensión, antibióticos para las infecciones, tratamiento de coágulos sanguíneos, etc.

Por lo general, la fuerza vuelve en forma descendente de modo que la fuerza de los brazos y las manos vuelve antes que la de las piernas. A menudo, las personas diestras notan una recuperación más rápida en el lado izquierdo y viceversa. A medida que el paciente recupera la fuerza en los brazos puede

nuevamente hacer las cosas que solía dar por sentado, como cepillarse los dientes, acicalarse y vestirse por sí solo, cortar sus alimentos y cosas por el estilo. Conforme mejora su capacidad para realizar las actividades de la vida cotidiana, los logros obtenidos pueden darle satisfacción emocional.

En muchos centros la rehabilitación se realiza a través de los esfuerzos coordinados de diversos grupos de profesionales que colaboran entre sí. Según las necesidades particulares del paciente, el equipo puede estar compuesto de un fisiatra (médico especializado en rehabilitación), un fisioterapeuta, un terapeuta ocupacional, una enfermera titulada, un neurólogo, un médico internista, un psicólogo, un trabajador social, etc. Cada miembro del equipo aporta su propia pericia a la atención del paciente. El equipo puede reunirse con cierta frecuencia, como semanalmente, para evaluar el estado del paciente, determinar su avance y planificar atención adicional. La meta general del equipo consiste en ayudar al paciente a aprovechar al máximo el uso de las funciones recuperadas y, finalmente, su reintegración a la sociedad. Con el tiempo, la mayoría de los pacientes vuelven a llevar una vida normal o casi normal. En el caso de los pacientes que no se recuperan por completo, la meta consiste en adaptar su estilo de vida a sus limitaciones funcionales permanentes.

El fisiatra (que no debe confundirse con psiquiatra) es un médico que se especializa en medicina física y rehabilitación. El fisiatra suele coordinar y supervisar el programa de rehabilitación en general.

Principios de rehabilitación para el paciente con SGB. Durante la rehabilitación, debe tomarse en cuenta que ciertos aspectos son particulares a los pacientes con SGB. A la mayoría de pacientes en rehabilitación, se les somete a ejercicios hasta el máximo de su capacidad y hasta que quedan exhaustos. Esto debe evitarse en los pacientes con SGB ya que el agotamiento necesita cierto tiempo para superarse y ello dilatará el proceso de rehabilitación sin beneficiar al paciente. El uso de los músculos más fuertes en vez de los menos fuertes dilatará la recuperación uniforme de la fuerza y de la función óptima. Así, el terapeuta debe estar consciente de la posibilidad de sustituir o modificar ejercicios para fortalecer los músculos débiles. El dolor neuropático puede restringir la capacidad del paciente para recibir rehabilitación y debe reconocerse y tratarse debidamente.

Terapia ocupacional: El terapeuta ocupacional enseña ejercicios al paciente para fortalecer las extremidades superiores (hombros, brazos, manos y dedos) y le ayuda a prepararse para reincorporarse a su trabajo. Por lo general, la fuerza en los brazos y su uso vuelven antes que la destreza de las manos y los dedos. Se le ayuda al paciente a volver a aprender actividades que antes daba por sentado como detener un lápiz, usar los cubiertos de mesa, etc. Podrían realizarse exámenes musculares y diseñarse ejercicios para fortalecer los músculos más débiles. Para mejorar la fuerza de agarre o prensión puede apretarse una y otra vez una bola de goma o plastilina terapéutica; para incrementar la fuerza de los dedos, el paciente puede estirar una liga entre los dedos de la mano.

Pueden realizarse pruebas para determinar el estado de la sensación en

las manos. Por ejemplo, puede indicarse al paciente que desvíe la mirada o que cierre los ojos mientras se le colocan en la mano artículos de diversas consistencias y formas como mármol, una llave, un borrador, una pluma, un imperdible (o seguro) cerrado y otros objetos similares. La capacidad del paciente para discernir, sin mirar, la presencia de estos objetos e identificarlos indica que sus nervios sensitivos pueden discriminar mediante el tacto fino. En otra prueba, con los ojos cerrados, el paciente introduce la mano en una vasija de arena o arroz que contiene artículos como tiza (gis), llaves, borradores, etc. La capacidad del paciente para ubicar y retirar dichos objetos, identificar su forma y consistencia, indica la recuperación de la sensibilidad táctil. Algunos pacientes podrían tener dificultades permanentes en las manos y los dedos para realizar actividades como utilizar bolsas con cierre, abotonarse la camisa, escribir, usar cubiertos de mesa y manipular monedas. Hay métodos para compensar dichos problemas. Por ejemplo, para evitar el problema de abotonarse (abrocharse) prendas de vestir puede utilizarse un gancho para botones. Las tiras de Velcro® (pegapega) y las cremalleras (los cierres) con tiradores grandes pueden ser alternativas prácticas para los botones. En vista de la posibilidad de fatiga, se les enseña a los pacientes muy afectados técnicas de conservación de energía como el empleo de métodos rápidos para incrementar al máximo el uso de las manos y los brazos. Pueden emplearse férulas para mantener la muñeca en flexión dorsal leve y brindar apoyo al pulgar para optimizar el uso de la mano.

Fisioterapia: El fisioterapeuta se concentra en la fuerza y función de las extremidades inferiores y, finalmente, enseña al paciente a caminar con la menor ayuda posible. Se emplean diversos métodos para lograr dichas metas. Al principio el paciente, dotado de un chaleco flotador, puede ser inmerso en una piscina hasta llegar a una profundidad adecuada para que pueda caminar con apoyo de peso parcial. El chaleco salvavidas y el agua le proporcionan la flotabilidad necesaria para hacerlo. La inmersión en una piscina terapéutica también puede aliviar el dolor muscular. A medida que va retornando la fuerza, los ejercicios se realizan en colchonetas para ayudar a fortalecer diversos grupos musculares contra la gravedad y la resistencia. Por ejemplo, el paciente puede ser colocado boca arriba sobre la colchoneta con las rodillas elevadas sobre una almohadilla triangular de goma-espuma de apoyo; se incrementan progresivamente los pesos que se le colocan en los tobillos y se le indica al paciente que estire y baje la pierna lentamente varias veces. Este ejercicio puede ayudar al paciente a incrementar el aguante de los músculos de los muslos. Al levantar y bajar lentamente la pierna, los músculos trabajan más y se facilita un mejor desarrollo de la fuerza en vez de dejar que la pierna caiga por gravedad. Se emplean otros ejercicios para fortalecer la musculatura de la cadera como levantar la pierna mientras el paciente está acostado de lado, y conservarla en tal posición combatiendo la gravedad. A medida que la innervación del nervio vuelve, pueden utilizarse otros ejercicios para conservar la fuerza muscular. Puede utilizarse una bicicleta estacionaria de rehabilitación para aplicar una

fuerza graduable a las piernas a medida que se pedalea la bicicleta, ofreciendo así un ejercicio de resistencia progresiva para incrementar la fuerza y el aguante.

Conforme la fuerza de las piernas mejora lo suficiente para que el paciente pueda apoyarse en ellas y empiece a caminar, las ayudas biomecánicas ofrecen soporte y equilibrio adicionales. El paciente puede ser colocado entre dos barras paralelas, posicionadas a la altura de su cadera. Las barras ofrecen al paciente un soporte máximo cuando camina, sosteniéndose de las dos barras con ambas manos. A medida que el equilibrio mejora, puede emplearse un andador (caminador) con ruedas. El paciente se desplaza con el andador hacia adelante apoyándose en él para caminar. Conforme sigue mejorando el equilibrio, el paciente puede emplear un andador estándar que va levantando del piso y colocando delante de sí a medida que camina. De allí puede pasar a las muletas de antebrazo o directamente a las muletas para las axilas, y posteriormente a un bastón. El bastón cuádruple, con cuatro puntos de apoyo pequeños, ofrece un buen nivel de estabilidad. Si el paciente cuenta con la fuerza y el equilibrio suficientes un bastón recto bastará. Con el tiempo, de ser posible, logrará caminar de forma independiente sin la ayuda de apoyos biomecánicos. Durante la rehabilitación se hace hincapié en la mecánica corporal correcta, en no utilizar los músculos más fuertes en vez de los debilitados, en la seguridad, y en la prevención de distensiones y fatiga de los músculos.

Para los pacientes con debilidad permanente en grupos musculares pueden emplearse diversos métodos (aparatos ortopédicos) para incrementar la función y la independencia. Por ejemplo, el pie caído puede tratarse con una órtesis tobillo-pie (OTP): un plástico moldeado ligero y delgado que encaja detrás de la pantorrilla y debajo del pie. Si el paciente tiene poca fuerza de agarre, pueden recubrirse los mangos de los utensilios de cocina con una pieza cilíndrica gruesa de goma-espuma para que sean más fáciles de asir; puede colocarse un borde metálico alrededor del plato para que el paciente pueda cargar su tenedor o cuchara empujando los alimentos contra el borde. Una correa de Velcro® alrededor del mango del bastón puede detener la mano del paciente que no agarra bien el mango y ayudarlo a usar el bastón. Pueden concebirse ejercicios de resistencia progresiva para fortalecer grupos y funciones musculares específicos.

Además del fisioterapeuta y del terapeuta ocupacional, otras personas pueden participar también en la rehabilitación: logoterapeutas (terapeutas de lenguaje), enfermeras, trabajadores sociales y psicólogos. Éstos últimos pueden desempeñar un papel importante al ayudar al paciente y a su familia con problemas nuevos y, en ocasiones, abrumadores: parálisis, dependencia, pérdida de los ingresos y una multitud de problemas emocionales afines como frustración, depresión, autocompasión, rechazo e ira. Dado que el pronóstico para los pacientes con Guillain-Barré es positivo a pesar de la gravedad potencial de la enfermedad, un enfoque práctico es vivir día a día. Si bien la recuperación suele ser mayor durante el primer año, puede continuar durante los siguientes dos hasta cinco años o incluso más. La

participación en fisioterapia activa puede ser un factor positivo en la recuperación mental y física del paciente.

Logopedia (terapia del lenguaje): El lenguaje (habla) se ve disminuido en alrededor del 40% de los pacientes con SGB. Los pacientes conectados a un respirador no podrán hablar porque el tubo que se les introduce en las vías respiratorias impide la vibración de las cuerdas vocales que es necesaria para el habla. Por lo general, tales pacientes pueden comunicarse a través de tarjetas de comunicación. Es común que después de habersele retirado el tubo endotraqueal el paciente recobre el habla al cabo de unos cuantos días. Incluso cuando no está conectado a un respirador, el paciente podría tener dificultad para hablar si los músculos que se utilizan para hablar están débiles. Dichos músculos controlan las cuerdas vocales, la lengua, los labios y la boca. Puede presenciarse balbuceo o dificultad para tragar. El logopeda puede ayudar al paciente a aprender ejercicios para los músculos afectados para que mejore sus patrones del habla y la claridad de su voz, así como recomendar cambios en la alimentación para facilitar una deglución segura y una nutrición adecuada.

Planes de largo plazo

A medida que avanza el paciente en su programa de rehabilitación podría ser oportuno planificar cómo abordar diversos problemas de largo plazo. Tales problemas podrían ser: conducir y utilizar estacionamientos accesibles, la reincorporación a la fuerza laboral, aprender a fijar el ritmo de actividades, la actividad sexual, limitaciones del paciente confinado a una silla de ruedas, etc. Un trabajador social podría ayudar a abordar muchos de estos problemas. La mayoría de los pacientes que han estado en un centro de rehabilitación pueden ingresar a un programa de terapia en calidad de pacientes ambulatorios una vez que hayan recobrado la fuerza suficiente. En la casa sería útil vivir en una sola planta con baño y cama temporalmente hasta que el paciente pueda subir y bajar escaleras. A medida que el paciente recobre la fuerza suficiente, quizá sea práctico volverlo a capacitar en la conducción de automóviles, sobre todo si ha estado hospitalizado y no ha conducido por buen tiempo. A través de ciertos centros de rehabilitación y hospitales, el conductor puede recibir capacitación y su automóvil ser acondicionado con controles manuales.

La frustración del agotamiento físico o de la falta de aire que se relacionan con caminatas prolongadas puede disminuirse en el paciente convaleciente si se estaciona cerca de la entrada del edificio en un espacio para gente discapacitada. En ciertos estados y ciudades hay tarjetas de estacionamiento o placas especiales.

A medida que el paciente se acerca al final de su rehabilitación hospitalaria, suele ser ventajoso planificar el retorno a su empleo o a la fuerza laboral. Lo ideal sería que esto fuese un esfuerzo cooperativo entre el paciente, el trabajador social, el empleador previo del paciente y, de haberla, una oficina de rehabilitación vocacional. Un posible obstáculo para la reintegración al trabajo, así como para reanudar un estilo de vida normal en general, es el inicio, tras cierto volumen de actividad, de dolores musculares, agotamiento físico y

sensaciones anormales como hormigueo y dolor. Estos problemas pueden evitarse empezando a trabajar medio tiempo y, de ser posible, programando la actividad con tiempos de descanso intermitentes. Muchos pacientes aprenden por ensayo y error el volumen de actividad que pueden tolerar.

Después de que el paciente es dado de alta de un programa de rehabilitación formal en calidad de paciente interno o ambulatorio, a menudo éste debe continuar haciendo ejercicios. Por lo general, algunos de los ejercicios de fisioterapia y de terapia ocupacional que se hacen en calidad de paciente interno pueden hacerse en la casa. Asimismo, las actividades de la vida cotidiana como bañarse, vestirse, caminar y subir y bajar escaleras pueden bastar como programa de ejercicio ambulatorio práctico. Si las actividades provocasen calambres o dolores musculares o en las articulaciones, puede obtenerse alivio con analgésicos suaves de venta libre como la aspirina o el acetaminofeno (paracetamol) (Tylenol®). En vista de que los analgésicos no alivian las distensiones de los músculos, tendones o articulaciones, podría ser provechoso tomarse periodos de descanso o disminuir la actividad de forma temporal.

Cabe mencionar que debe tenerse cautela con respecto a la institución paulatina de los programas de ejercicios fuera del hospital, jogging (correr) y deportes. Cada uno de los pacientes convalecientes debe ser evaluado para determinar sus necesidades particulares. Debe tenerse cuidado en ampliar paulatinamente las actividades para no lesionar tendones, articulaciones y músculos. Una vez dado de alta el paciente puede, por lo general, reanudar la actividad sexual. Las posiciones que reducen al mínimo el uso excesivo de los músculos, como acostarse boca arriba, pueden prevenir el agotamiento hasta que la fuerza del músculo pélvico y de otros músculos haya mejorado. El paciente masculino que no sufría disfunción eréctil antes, pero que la presenta después de haber padecido SGB, debe pedirle al médico que examine sus medicamentos para determinar cuál de ellos podría estar impidiendo erecciones normales, o debe acudir a un urólogo que tenga experiencia en estos problemas. En ciertos casos, los fármacos como el sildenafil (Viagra®) pueden ser beneficiosos.

Para los pacientes confinados a una silla de ruedas, los obstáculos arquitectónicos (p.ej., escaleras) pueden superarse mediante la instalación de rampas en la vivienda y otros edificios. Quizá sea necesario que el paciente viva en una sola planta o que se instale una silla o un elevador salvaescaleras. Una enfermera o un fisioterapeuta a domicilio pueden tratar al paciente en su casa. Los pacientes muy discapacitados son enviados a un centro de rehabilitación local o a otros lugares.

Fatiga

La fatiga es un problema común al principio de la etapa de recuperación y puede persistir incluso en ciertos pacientes que parecen haberse recuperado (*Merkies et al, 1999*). Tales pacientes pueden tener un nivel normal de fuerza —según los resultados de las pruebas de función muscular—, y desempeñar actividades normales como caminar. Sin embargo, con una actividad sostenida,

pueden desarrollar debilidad y fatiga e incluso agotamiento total y colapso. La fatiga puede estar precedida o acompañada de episodios de dolor muscular o de otras sensaciones anormales como hormigueo. Este problema de aguante deficiente y fatigabilidad en pacientes que padecieron SGB fue documentado en un estudio realizado a los miembros del Ejército de los Estados Unidos que aparentemente ya se habían recuperado (*Burrows and Cuetter, 1990*). A pesar de que algunos de ellos pudieron reanudar sus actividades normales, pruebas formales de aptitud física (correr 3,2 km, abdominales y lagartijas) demostraron que en algunos el aguante era menor del que habían tenido antes de padecer SGB. En dos de los pacientes estudiados las pruebas electrodiagnósticas (velocidad de la conducción nerviosa-electromiografía) arrojaron resultados normales a pesar de la disminución de la capacidad de aguante. En resumen, el paciente y el médico deben darse cuenta de que un aguante limitado es un problema válido en los pacientes con SGB y que es difícil medirlo objetivamente con las pruebas estandarizadas de la fuerza muscular que se realizan en un consultorio. Por lo menos uno de los estudios sugiere que el entrenamiento formal con ejercicios para el aguante puede ayudar a mejorar la capacidad laboral del paciente (*Pitetti et al, 1993*). Otro estudio indicó que tres cursos diarios de aeróbicos de 20 minutos cada uno también mejoran los síntomas de la fatiga (*Garssen et al, 2004*).

Como se indicó en la sección titulada “Planes de largo plazo” si el paciente de SGB siente que se debilita o por experiencia aprende a reconocer un episodio de sensaciones anormales que señalan la fatiga inminente, el tratamiento práctico es fijar el ritmo de las actividades tomando descansos, según sea necesario, para evitar el agotamiento. La disminución del aguante podría exigir una jornada laboral más corta o, en su defecto, un trabajo que requiera menos esfuerzo físico.

Historia natural y pronóstico

El pronóstico general para la mayoría de pacientes con SGB es bueno. No obstante, la evolución de la enfermedad puede ser bastante variable. En ocasiones, el paciente podría tener una enfermedad leve con un periodo breve —días o semanas— de andar como pato y quizá cierto hormigueo, así como debilidad en las extremidades superiores. Al otro extremo, más probablemente a una edad avanzada, podría desarrollar rápidamente una parálisis casi total, dependencia de un respirador y complicaciones potencialmente mortales como ritmo cardíaco o tensión arterial anormales, congestión pulmonar e infecciones. Rara vez la parálisis puede ser tal que el paciente quizá no pueda si quiera levantar los hombros ni parpadear para comunicarse. Se dice que el paciente está “encerrado en sí mismo”. Afortunadamente, el paciente conserva su audición lo cual le permite oír y entender a las personas a su alrededor. Por tanto, es preferible conversar sobre los problemas del paciente lejos de él.

El pronóstico del paciente puede calcularse de forma aproximada a partir de estudios diversos. Hasta el 80 por ciento de los pacientes podrá caminar sin ayuda a los tres meses, y al cabo de un año sólo presentarán síntomas

residuales menores como adormecimiento en las plantas de los pies. Puede esperarse una recuperación plena con el tiempo. El paciente podría tener anomalías leves, aunque permanentes, que no interferirán con las funciones de largo plazo. Entre los ejemplos se hallan: sensaciones anormales, tal como hormigueo, algia muscular o debilidad en ciertos músculos que dificultan o entorpecen el andar u otras actividades.

Por lo menos el 20% de los pacientes tienen afectaciones residuales significativas y son estos pacientes los que más se benefician de tratamientos que modifican el sistema inmunológico. Quizá entre el 5 y el 15 por ciento de los pacientes con SGB presentarán una discapacidad grave y de largo plazo que les impedirá volver a su antiguo estilo de vida u ocupación. Entre los factores que frecuentemente contribuyen a una mayor gravedad del trastorno con una evolución más larga y una recuperación incompleta figuran: edad avanzada, la aparición más rápida de los síntomas, pasar a depender de un respirador artificial dentro de los 7 días y diarrea previa. Tales pacientes tienen una mayor probabilidad de permanecer más tiempo en el hospital, de recibir rehabilitación por un periodo de 3 a 12 meses y quizá jamás vuelvan a caminar sin ayuda.

La fuerza se recobra a ritmos distintos. Pueden hacerse ciertas generalizaciones acerca de la rapidez de la recuperación a partir de la información publicada en 1988 por el Grupo de Estudio de SGB con sede en Johns Hopkins y por el estudio Erasmus 2007 realizado en Holanda. En este último, los pacientes del estudio recibieron un puntaje basado en su edad, diarrea previa y grado de debilidad. Los pacientes que podían caminar fácilmente y sin ayuda recibieron un índice de discapacidad de 1, aquéllos que no podían caminar recibieron un 5. El índice total puede fluctuar entre 1 (el grado menor de deficiencia) y 7 (el grado mayor de deficiencia). Los pacientes con puntajes bajos entre 1 y 3 tienen excelentes probabilidades (95%) de recuperación y pueden caminar sin ayuda dentro de los 3 meses de haberse manifestado la enfermedad. Los que recibieron un 7 tienen menores probabilidades de tener una buena recuperación (*van Koningsveld, 2007*). El sistema de puntuación se resume en el Cuadro 4:

Cuadro 4: Puntaje de pronóstico Erasmus

<i>Factores que afectan el pronóstico</i>	<i>Categoría</i>	<i>Puntaje</i>
<i>Edad (año)</i>	≤ 40	0
	> 40	1
<i>Diarrea (dentro de las 4 semanas antes de los síntomas de SGB)</i>	<i>ausente</i>	0
	<i>presente</i>	1
<i>Índice de discapacidad de SGB</i>	0-1	1
	2	2
	3	3
	4	4
	5	5
<i>IPSE*</i>		1-7

**Índice del pronóstico de SGB Erasmus*

El pronóstico de los niños con SGB parece ser por lo menos tan bueno como el de los adultos jóvenes, y algunos estudios sugieren que los pacientes pediátricos se recuperan con mayor rapidez y más plenamente que los adultos jóvenes quienes, por su parte, se recuperan más rápidamente que los pacientes de mayor edad.

Si después de su recuperación el paciente desarrolla nuevamente sensaciones anormales, suele ser aconsejable buscar otras causas no relacionadas con el síndrome de Guillain-Barré. Podría ser necesario practicarle una evaluación neurológica. A veces, por ejemplo, convendría repetir la prueba de velocidad de conducción nerviosa, la de tolerancia de glucosa y otros estudios para confirmar la presencia de daños a los nervios y determinar la causa. La recurrencia o persistencia de sensaciones anormales o la debilidad podrían indicar el desarrollo de una polineuritis idiopática recidivante o progresiva crónica. Tales trastornos son poco comunes y la persistencia o recurrencia de sensaciones anormales no deben interpretarse como indicación de la presencia de este trastorno, a menos que un neurólogo que tenga experiencia con la polineuritis recidivante crónica confirme el diagnóstico. Se describe este trastorno más adelante, en la sección sobre la PDIC.

La vacunación y la seguridad; viajes al extranjero

En vista de que las enfermedades prevenidas por vacunas a menudo conllevan considerables complicaciones médicas, los beneficios de la mayoría de las vacunas superan los riesgos. La mayoría de las vacunas y los fármacos que se emplean para viajar al extranjero (desde los EE.UU.) son inocuos y se mencionan al final de la presente sección.

Vacuna contra la influenza (gripe). La vacuna contra la influenza que se desarrolló en 1976 como parte de un programa de vacunación contra un virus de influenza derivado de porcinos (gripe porcina) fue implicada como el factor desencadenante de numerosos casos de SGB. Ciertos estudios indicaron la septuplicación de los casos de SGB tras recibirse la vacuna. Debido al gran número de casos de SGB, el programa fue discontinuado. Otro estudio indicó un aumento menor en los casos de SGB (alrededor de 1 persona más por cada 1 000 000 de personas vacunadas al año) tras la administración de la vacuna contra la influenza para las cepas de influenza más comunes en el ser humano durante las temporadas de 1992 a 1993 y de 1993 a 1994 (*Lasky et al, 1998*).

El número de casos de SGB —mayor de lo esperado— relacionados con la vacuna contra la gripe porcina de 1976 fue motivo de preocupación para ciertos pacientes [de SGB] quienes creyeron que las vacunas contra la gripe y otras vacunas los harían recaer. Si se compara el riesgo de desarrollar complicaciones significativas relativas a la gripe, el riesgo de una nueva aparición de episodios recurrentes de SGB debido a la vacuna contra la gripe es muy bajo. Entre los pacientes de 65 años de edad en adelante —candidatos típicos para la vacuna contra la gripe— 10 000 personas por cada millón, o 1 000 personas por cada 100 000 requieren ser hospitalizadas debido a la gripe, situándose la tasa de

mortalidad en hasta 1 500 por cada millón. Por el contrario, el promedio de casos de SGB es tan sólo de 0,5 a 2 por cada 100 000 al año (del cual un porcentaje muy reducido se relaciona con la vacuna contra la gripe) con una tasa de mortalidad de tan sólo 3% a 5% en dicho grupo. Esto se traduce en 1 000 personas enfermas de gripe si no se les vacuna contra la gripe en comparación con una o menos personas de la población general que desarrolla SGB tras haber sido vacunada contra la gripe. Del mismo modo, el riesgo de desarrollar una complicación significativa a raíz de la gripe es mucho mayor que el riesgo de desarrollar SGB. Por estas razones, la mayoría de los expertos recomienda que las personas que hayan padecido SGB y que reúnan los criterios estándares para recibir la vacuna contra la gripe se vacunen.

Hay una excepción a esta directriz. Si el paciente desarrolló el SGB dentro de los 6 meses de haber recibido la vacuna contra la gripe u otra vacuna, tal relación de tiempo incrementa la posibilidad de que la vacuna haya provocado el episodio original de SGB y, por lo tanto, si se repite, podría causar una recaída. En tal situación, el paciente debe evitar la vacuna indefinidamente y, de ser expuesto al virus, ser tratado de forma preventiva con agentes antigripales como Tamiflu®.

El paciente con SGB todavía convaleciente presenta una situación diferente de los pacientes que ya se han recuperado. Durante el periodo de recuperación, el sistema inmunológico puede ser más vulnerable a la exposición de proteínas extrañas. Es mejor aplazar la vacunación de dichos pacientes hasta que estén estables, por lo menos hasta que transcurran seis meses desde que comenzó su enfermedad.

Sanofi-Pasteur recibió aprobación de la FDA para comercializar la vacuna contra la gripe porcina A (H1N1). La información sobre el producto no incluye una contraindicación absoluta para las personas que hayan padecido SGB y en la campaña de vacunación subsiguiente no se estableció relación alguna entre la vacuna y el incremento inusual de los casos de SGB. Se recomienda consultar su uso con el médico tratante del paciente.

Otras vacunas. Las vacunas que aparecen en la lista dada a continuación son probablemente inocuas para las personas que han padecido SGB, sobre todo si tienen una enfermedad crónica subyacente (diabetes, insuficiencia coronaria, enfermedad pulmonar crónica, etc.) que las susceptibiliza a una infección, o si la persona viaja a cualquier área en la que la enfermedad sea común.

- Vacunas contra el cáncer del cuello uterino o vacuna contra el virus del papiloma humano (Gardasil®) [*Oficina para la Seguridad de las Vacunas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 8/15, 17/07*]
- Vacuna antineumocócica para la neumonía neumocócica (Pneumovax®23)
- Vacuna contra el herpes zóster (Zostavax®)
- Vacunas contra la hepatitis A y B (*Blumenthal et al, 2004*) (*McMahon et al, 1992*) (*Sindern et al, 2001*) (*Khamaisi et al, 2004*)
- Vacuna contra la fiebre amarilla (YF-Vax® de Sanofi-Pasteur)

Se han reportado casos esporádicos de SGB tras la administración de estas vacunas. Lo mejor es tratar los pros y los contras de emplear dichas vacunas con el médico de cabecera del paciente, quien podrá tomar en consideración la historia clínica completa del paciente.

Vacuna contra la meningitis (Menactra®). La meningitis bacteriana es una infección poco común que afecta principalmente a niños y jóvenes, pero que podría ser mortal. Puede ser causada por ciertas cepas de meningococo. La vacuna polisacárida antimeningocócica combinada con la anatoxina diftérica (comercializada por Sanofi-Pasteur con el nombre de Menactra®) disminuye el riesgo de desarrollar meningitis. Sin embargo, en vista de que se han reportado casos de SGB tras su administración, Menactra® está contraindicada para las personas que han padecido SGB.

Pautas para la vacunación para viajes al extranjero. Los viajes a ciertas partes del mundo como gran parte de Asia y África conllevan el riesgo de contraer infecciones y otras enfermedades. A menudo, dicho riesgo requiere el uso de vacunas y/o medicamentos. Gran parte de estos tratamientos son inocuos para la mayoría de las personas que han padecido SGB. Los viajeros pueden obtener recomendaciones relativas a la atención médica y precauciones sanitarias del sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, ubicado en <http://wwwn.cdc.gov/travel>. Se ofrecen recomendaciones sobre las vacunas y medicamentos, así como precauciones sanitarias durante el viaje (“Staying Healthy during Your Trip”). Vacúnese con tiempo suficiente antes de viajar para que las vacunas surtan efecto. Si se recomienda más de una vacuna, por ejemplo contra la hepatitis B y la fiebre amarilla, lo mejor es que reciba una a la vez, en consultas separadas, dejando pasar unos cuantos días entre ambas, para determinar si alguna de ellas le produce alguna reacción. Esto último es una sugerencia empírica del autor (JSS) y no una recomendación basada en documentos formales referentes a este asunto.

Fuentes de medicamentos y vacunas para los viajes al extranjero. Los médicos de cabecera no suelen tener en sus consultorios medicamentos para viajes y podrían no estar al tanto de los regímenes recomendados. Como alternativa, los CDC, las Páginas Amarillas locales y otras fuentes pueden dirigir al viajero a centros médicos y a doctores que se especializan en medicina para el viajero y que tienen acceso inmediato a regímenes de atención médica y un consultorio que administra vacunas.

Resumen

El síndrome de Guillain-Barré, denominado también polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA), se caracteriza por la aparición rápida de debilitamiento e incluso parálisis de los brazos, piernas y otras partes del cuerpo, así como de sensaciones anormales. Al cabo de cuatro semanas la enfermedad se estabiliza en el 90% de los pacientes y la recuperación prosigue a lo largo de varias semanas a meses. Alrededor del 80% de los pacientes tendrá una recuperación completa o casi completa. Las discapacidades fuertes prolongadas son poco comunes. Con frecuencia, el SGB se presenta tras una

infección vírica o bacteriana. La enfermedad puede manifestarse de maneras diversas, lo cual en ocasiones dificulta su diagnóstico en las primeras etapas. Al principio suele prestarse atención médica en una unidad de cuidados intensivos a modo de reconocer y tratar las posibles complicaciones rápidamente.

Entre los tratamientos para limitar el avance de la enfermedad y lograr una recuperación rápida se encuentran: el intercambio plasmático (plasmaféresis) y la inmunoglobulina intravenosa en dosis altas. La facilidad de la administración de la inmunoglobulina con respecto al intercambio plasmático la convierte en una opción más atractiva. En las primeras etapas de la enfermedad los tratamientos también previenen las complicaciones de la parálisis. Si los músculos respiratorios se tornan demasiado débiles, se emplea un ventilador artificial para ayudar la respiración. Después de haber completado la atención en un hospital de tercer nivel y de seguir presentando suficiente debilidad, el paciente suele pasar a un programa de rehabilitación integral en un centro adecuado. A medida que el paciente recobra la fuerza muscular se le ayuda a volver a su estilo de vida anterior. La atención del paciente está en manos de los esfuerzos coordinados de un neurólogo, un fisiatra (médico de rehabilitación), un médico internista, un médico de cabecera, un fisioterapeuta, un terapeuta ocupacional, un trabajador social, una enfermera y un psicólogo o psiquiatra. El apoyo emocional por parte de la familia y amigos, así como información sobre este trastorno poco común, pueden ayudar al paciente a sobrellevar esta enfermedad frustrante, discapacitadora y potencialmente catastrófica.

Una de las consecuencias del trastorno que produce la mayor frustración son las recaídas prolongadas de la fatiga y/o del agotamiento, así como sensaciones anormales, además de dolor y algia muscular. Estos problemas pueden ser agravados con el solo caminar o trabajar y pueden aliviarse o prevenirse fijando el ritmo de actividades o tomando descansos.

Algunos datos pertinentes sobre el síndrome de Guillain-Barré:

- Incidencia: 1 ó 2 casos por cada 100 000 personas al año (0,001-0,002%).
- Más del 50% de los casos se producen tras una enfermedad vírica o bacteriana.
- El diagnóstico puede ser dificultoso durante las primeras etapas del síndrome.
- El trastorno no es contagioso.
- Alrededor del 50% de los pacientes desarrolla sensaciones anormales al principio; 25% presenta debilitamiento muscular (a menudo, dificultad para andar) al principio; el 25% presenta sensaciones anormales y debilitamiento al principio.
- La infusión de inmunoglobulina en dosis altas o el intercambio plasmático pueden agilizar la recuperación. La rehabilitación ayuda durante la etapa de recuperación. Los corticoesteroides no surten efecto.
- La recuperación puede durar de 6 meses a 2 años o más.
- Entre el 10% y el 20% de los pacientes padece discapacidades prolongadas.
- La tasa de mortalidad es baja (3%), sobre todo en los centros especializados.

POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA (PDIC) _____

La PDIC y otras neuropatías inflamatorias crónicas

Los mecanismos inmunológicos e inflamatorios están implicados en diversos trastornos crónicos que afectan el nervio periférico. Uno de los más reconocidos es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica o PDIC. Se calcula que la incidencia de casos nuevos de PDIC se sitúa entre 1,5 y 3,6 por cada millón de personas al año y, dado el aspecto crónico de la enfermedad, hasta 40 000 personas en los Estados Unidos se ven afectadas a la vez. Si bien el trastorno puede afectar a niños y adultos de cualquier edad, el periodo pico durante el cual los pacientes desarrollan PDIC es la sexta y séptima década de vida, y el trastorno afecta al doble de hombres que de mujeres (*Simmons et al, 1997; van Schaik, 2008*).

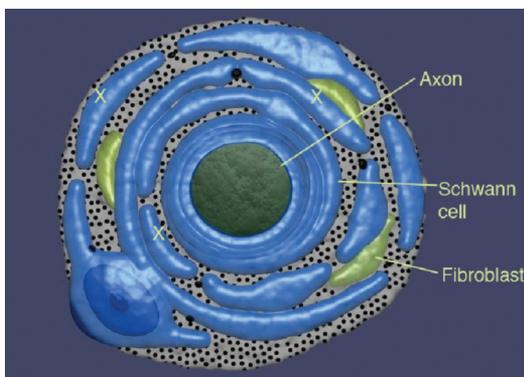
Evolución clínica

La PDIC se caracteriza por debilidad y pérdida sensitiva que se manifiestan de forma simétrica y progresiva, en las piernas y los brazos del paciente, y que evolucionan continua y escalonadamente durante más de ocho semanas. El debilitamiento es simétrico, afectando ambos lados prácticamente de manera uniforme. El avance más prolongado de la PDIC la distingue de neuropatías agudas como el síndrome de Guillain-Barré en el cual el paciente desarrolla su debilidad pico al cabo de 1 a 4 semanas. En el SGB, el 85% de los pacientes recobrarán la fuerza y podrá caminar de forma independiente al cabo de 3 meses. A diferencia del síndrome de Guillain-Barré, la PDIC no suele auto limitarse y, de no ser tratada, alrededor del 30% de los pacientes pasará a depender de una silla de ruedas. El 60% de los pacientes puede seguir trabajando, pero la discapacidad seguirá avanzando. El pronóstico y tratamiento tempranos pueden prevenir discapacidades considerables. Los pacientes con PDIC pueden tener distintos tipos de evoluciones clínicas.

La forma progresiva puede continuar por varios años. En su forma recurrente, los pacientes presentan numerosos episodios de la enfermedad separados por meses o incluso años. En el tercer tipo, un episodio único (proceso monofásico de la enfermedad) continúa por uno a tres años sin recaída. Se desconocen los factores que contribuyen al desarrollo de polineuropatía inflamatoria crónica. Algunos investigadores sospechan que ciertos pacientes podrían ser más propensos genéticamente a desarrollar la PDIC que otros. Actualmente, hay cierta evidencia de una base genética de susceptibilidad a la forma crónica y más progresiva de la PDIC. No obstante, no hay pruebas de la transmisión entre padre e hijo dado que sólo en muy raras ocasiones la PDIC afecta a más de un miembro de la misma familia.

Mecanismo de los daños neurales

No se entiende plenamente el proceso que induce el desarrollo de la PDIC. Sin embargo, la teoría de que se trata de un mecanismo del sistema inmunológico se sustenta en la habilidad de mejorar su curso clínico a través de una amplia gama de tratamientos inmunológicos. En este trastorno, la vaina de mielina que recubre los nervios motores y sensitivos es destruida. La mielina es una capa rica en grasas que rodea la fibra nerviosa o axón. La célula de Schwann produce la mielina que envuelve un segmento de la fibra nerviosa, ayudando a que la corriente eléctrica se desplace a lo largo del axón o fibra. La mielina es similar al material aislante que



Vista transversal de un nervio periférico alrededor del cual se ha formado un bulbo de cebolla.

*Azul = Células de Schwann y mielina,
verde = fibroblastos*

recubre los cables eléctricos. La destrucción de los segmentos de mielina causa la pérdida de la capacidad del nervio de conducir impulsos eléctricos, lo cual provoca el debilitamiento de los músculos y la alteración de la sensibilidad. Las células inflamatorias en los nervios del paciente con PDIC destruyen la capa de mielina que rodea los nervios, lo cual ocasiona debilidad muscular y cambios sensitivos. Con el tiempo y la gravedad de la enfermedad, la fibra nerviosa o el axón mismo pueden dañarse lo que se traduce en una recuperación deficiente, incluso si se recibe el tratamiento adecuado, sobre todo en el caso de los pacientes de edad avanzada. Durante este proceso, el nervio periférico sigue tratando de repararse regenerando las fibras nerviosas dañadas y reparando la vaina de mielina. Con el tiempo, debido a la repetición de episodios de daños a la mielina y los intentos de su reparación, capas de las células de Schwann que producen mielina y fibroblastos que forman el tejido conectivo fibroso producen una dilatación denominada "bulbo de cebolla" que se muestra en la ilustración anterior. La formación del bulbo de cebolla limita la capacidad del nervio para transmitir impulsos eléctricos.

Diagnóstico de la PDIC

Uno de los problemas más importantes que deben enfrentar el paciente y el neurólogo es la detección y el tratamiento tempranos de la PDIC cuando el paciente tiene una mayor probabilidad de responder a la terapia y, en ciertos casos, entrar en remisión. Desgraciadamente no hay una prueba diagnóstica fiable para este trastorno. Más bien el diagnóstico se basa en la combinación de la historia clínica que proporciona el paciente, el examen

practicado por un neurólogo y estudios diagnósticos confirmatorios como la prueba de velocidad de conducción nerviosa y un examen del líquido cefalorraquídeo. También se estudian las muestras de sangre del paciente para descartar otras afecciones como diabetes, infecciones, exposición a toxinas y enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos. Rara vez, se realiza una biopsia del nervio para confirmar el diagnóstico de PDIC o para descartar otras enfermedades (Dyck *et al*, 1982; Koski *et al*, 2009).

Entre los síntomas que manifiesta el paciente y que el neurólogo confirma a través de exámenes se encuentran: debilidad muscular, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, equilibrio deficiente y pérdida de la sensibilidad, siendo los más afectados las manos y los pies. La sensibilidad perdida incluye dolor, tacto leve, vibración y propiocepción (la habilidad que tiene el cuerpo de saber dónde se encuentran sus partes en relación con el resto). Si bien la mayoría de los pacientes siente debilidad al principio de la enfermedad, puede ocurrir una forma predominantemente sensitiva que se traduce en un equilibrio deficiente y caídas. La mayoría de los pacientes con problemas principalmente sensitivos desarrollarán debilidad muscular en los dos o tres años posteriores.

La PDIC es clínicamente diferente de otras neuropatías inflamatorias como la neuropatía motora multifocal (NMM), la neuropatía sensitiva multifocal, la neuropatía desmielinizante adquirida distal y simétrica (DADS) y la neuropatía sensitivo-motora multifocal denominada neuropatía sensitivo-motora desmielinizante multifocal adquirida (MADSAM) o síndrome de Lewis Sumner. La NMM y el síndrome de Lewis Sumner se distinguen de la PDIC al producir debilidad asimétrica persistente a lo largo de su curso clínico. En el caso de la NMM, los síntomas son principalmente debilitamiento con poca o nula afectación sensitiva. Es importante distinguir estos trastornos de la PDIC ya que el tratamiento para algunos de ellos es distinto.

Pruebas diagnósticas: Además de la historia clínica y exploración física, una de las pruebas más importantes que ayuda a diagnosticar la PDIC es un estudio que mide la capacidad de los nervios para transmitir impulsos eléctricos. La prueba denominada prueba de velocidad de conducción nerviosa (VCN), es realizada por un médico o técnico capacitado bajo la supervisión de un médico. Para diagnosticar la PDIC, se emplea un impulso eléctrico corto para estimular directamente tres nervios distintos de los brazos y piernas como mínimo, en dos o más lugares a lo largo del paso de cada nervio. La estimulación del nervio se detecta mediante la contracción del músculo que es inervado por dicho nervio, y se mide la contracción del músculo con electrodos planos que se aplican sobre la piel encima del músculo. Si la pérdida de mielina es significativa, indicando desmielinización del nervio periférico, la capacidad de conducir el impulso eléctrico se ve disminuida u obstruida. Para medir el daño a los nervios, aparte de las velocidades de conducción nerviosa, el examinador empleará una aguja hipodérmica delgada, similar a las que se emplean en la acupuntura, que colocará en un músculo debilitado o con una

función deficiente para detectar indicios de fibras musculares que ya no son inervadas por el nervio. Este estudio se denomina electromiografía (EMG).

También podría ser beneficioso analizar el líquido cefalorraquídeo para confirmar el diagnóstico de PDIC. Para la punción lumbar el paciente se acuesta de lado o se sienta. Se le limpia la espalda con una solución antiséptica e inyecta una anestesia tópica como la que emplean los dentistas. Cuando la anestesia ha surtido efecto, se introduce una aguja fina en el centro de la espalda, a la altura nivel de la cadera, debajo de la parte inferior de la médula espinal. Se empuja cuidadosamente la aguja hacia adentro hasta que el líquido cefalorraquídeo aparece en la jeringa. Para los análisis se colectan de 2 a 3 cucharadas de líquido en tubos estériles que se estudian en el laboratorio. El líquido cefalorraquídeo de los pacientes con PDIC muestra a menudo una alta concentración de proteínas, pero no un incremento significativo de los glóbulos blancos. Cifras elevadas de glóbulos blancos podrían indicar que una infección u otras enfermedades son las causantes de los síntomas en el paciente. Por lo general no se necesita la biopsia del nervio, pero puede considerarse en los casos en que el diagnóstico se ha puesto en tela de juicio. Entre los ejemplos se hallan pacientes que no presentan debilidad, sólo una sensibilidad disminuida y pacientes en los cuales se sospechan otras causas como la inflamación de los vasos sanguíneos. Al igual que los estudios para el VCN-EMG y la punción lumbar, la biopsia del nervio puede ser un procedimiento molesto, pero suele tolerarse bien.

Tratamiento

Hasta el ochenta por ciento de los pacientes con PDIC responde a una o a más tratamientos que modifican el sistema inmunológico. Varios de estos tratamientos han sido estudiados en ensayos aleatorios controlados. Como medida inicial, los pacientes pueden ser tratados con corticoesteroides, intercambio plasmático o inmunoglobulina intravenosa (IVIG) (*Dyck et al, 1982; Hughes R.A., 2002*). Para ver la descripción del intercambio plasmático y de la IVIG, véase la información incluida en la sección del SGB del presente panorama general.

Los corticoesteroides son sustancias químicas que las glándulas suprarrenales —las glándulas pequeñas situadas en la parte superior de los riñones— producen de forma natural. En dosis elevadas, suprimen el sistema inmunológico y mejoran los trastornos auto inmunológicos como la artritis reumatoide y de otros tipos. Los corticoesteroides, comúnmente conocidos como esteroides, son muy distintos a los esteroides androgénicos que, en ocasiones, se utilizan de forma peligrosa para desarrollar masa muscular en deportistas y animales. El cortisol es un tipo de corticoesteroide, y las preparaciones comerciales incluyen la prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona. Dado que todos estos nombres pueden causar confusión, se utiliza simplemente el término “esteroide”. Algunas de las preparaciones pueden administrarse por vía oral (v.o.) y otras por vía intravenosa (IV).

Los resultados de un ensayo único aleatorio y controlado en 28 pacientes arrojó ciertos indicios de que la prednisona oral (60-100 mg por día o 1 mg/kg/día), administrada en dosis decrecientes en un periodo de nueve meses, inducía una mejoría pequeña pero significativa en los pacientes con PDIC como se determinó a través de la mejora de la fuerza muscular y de los resultados de los estudios de conducción nerviosa. Por lo general, el beneficio pleno de una dosis fija de corticoesteroides no se aprecia por 5 a 8 semanas. Si bien el tratamiento con corticoesteroides es relativamente económico, su uso crónico está vinculado a una amplia gama de efectos secundarios. Dichos efectos secundarios incluyen: irritabilidad, depresión, psicosis, concentración elevada de la glucosa sanguínea, pérdida de calcio en los huesos (osteoporosis), hipertensión, úlceras estomacales y aumento de peso. Dichos efectos secundarios pueden conducir a una discapacidad persistente, así como en una carga económica que aumenta con la duración de los tratamientos y el incremento de las dosis farmacológicas. Se aplican otros métodos en el tratamiento con corticoesteroides para limitar estos problemas, tal como la administración un día sí y un día no de un esteroide o de una serie de dosis de metilprednisolona a través de una vena periférica todos los meses. Sin embargo, con el tiempo, algunos pacientes presentarán efectos secundarios de todos modos.

Los ensayos aleatorios controlados también han demostrado que, en la mayoría de los pacientes, tanto el intercambio plasmático como la IVIG inducen una mejoría rápida, aunque temporal, en la función neurológica en los estudios de conducción nerviosa y en la fortaleza de los nervios al cabo de dos a seis semanas. En el intercambio plasmático, el plasma que se extrae contiene anticuerpos y otros agentes que se cree dañan la vaina de mielina y los nervios periféricos en la PDIC. Un curso inicial de intercambio plasmático consiste en cinco intercambios realizados en días alternos. La mejoría clínica se pierde si los tratamientos no se repiten cada 4 a 6 semanas. Bajo la supervisión de un equipo experto en plasmaféresis el procedimiento suele tolerarse bien. Entre las complicaciones se hallan: ritmo cardíaco anormal debido al desequilibrio salino de la sangre, baja concentración de calcio en la sangre, daños a los glóbulos rojos, infección y coágulos en la zona del catéter, así como sangrado. Debido a estos problemas, el intercambio plasmático puede emplearse para manejar inicialmente al paciente y establecer su respuesta al tratamiento, o a corto plazo mientras se empieza otra forma de tratamiento como los corticoesteroides. En vista de la necesidad de colocar catéteres grandes y rígidos en las venas grandes con cierta frecuencia, la mayoría de los pacientes terminan necesitando otros tratamientos para el mantenimiento de largo plazo que quizá requieran durante varios años.

La inmunoglobulina intravenosa o IVIG es un producto que contiene anticuerpos altamente purificados del plasma de varios miles de donantes normales. Es tan eficaz como el intercambio plasmático en el tratamiento de pacientes con PDIC. En la tanda inicial del tratamiento, se administra un total de 2 gramos de inmunoglobulina por kilogramo de peso corporal del paciente a través de una vena periférica del brazo, en dosis divididas a lo largo de 2 a 5 días.

En vista de lo sencilla que es la administración de la IVIG, el poder administrar el fármaco al paciente de forma ambulatoria y la respuesta rápida en un gran número de pacientes, se emplea frecuentemente la IVIG como el tratamiento inicial. En numerosos pacientes una respuesta inicial puede documentarse con el incremento de la fuerza al cabo de 3 a 5 días de haberse iniciado las infusiones. La mejoría puede continuar en el transcurso de 3 a 6 semanas antes de que los síntomas, es decir, el debilitamiento, vuelvan. Sin embargo, el aumento de la fuerza puede mantenerse con frecuencia a través de la administración mensual de dosis más pequeñas de IVIG. Si se diagnosticó al paciente 2 ó 3 años después de la manifestación de síntomas, y el daño al axón nervioso ya es significativo, podrían necesitarse tres cursos de tratamiento en un periodo de 2 meses antes de apreciar cualquier mejoría. La IVIG suele tolerarse bien, sobre todo en sus etapas iniciales, y las preparaciones en el mercado son por lo general inocuas y no presentan riesgos significativos de transmisión de virus.

Las complicaciones con el tratamiento de IVIG son poco comunes. La aparición de coágulos de sangre es indicación de diversos factores como antecedentes de derrame cerebral o ataque cardíaco, deshidratación y una alta concentración de IVIG. Si se administra IVIG con regularidad a pacientes que han presentado coágulos sanguíneos, las concentraciones de IVIG deben disminuirse, los pacientes deben estar bien hidratados antes de la infusión y estar recibiendo antiagregantes plaquetarios como aspirina diariamente. En ciertas circunstancias (por ejemplo si el paciente ha padecido trombosis venosa profunda), se le administrará una inyección subcutánea del anticoagulante heparina antes, durante la infusión y por una semana después. El paciente que padece enfermedad renal (insuficiencia renal crónica) deberá evitar, a lo menos, productos de IVIG que tengan un alto contenido de azúcar o evitar la IVIG del todo.

En algunos pacientes de edad avanzada que padecen una enfermedad subyacente de los riñones o de los vasos sanguíneos, la IVIG o los corticosteroides podrían estar contraindicados. En este caso, los fármacos inmunosupresores como la ciclofosfamida, la ciclosporina, el tacrolimus, el mofetil micofenolato, la azatioprina, el interferón tipo 1 (INF-1) y el interferón beta (IFN-beta) pueden emplearse para reducir la dosis de corticoesteroides e inmunoglobulina. Estos fármacos también pueden probarse si la enfermedad avanza o no responde bien a los tratamientos establecidos. Los fármacos inmunosupresores no se emplean con la misma frecuencia en los pacientes más jóvenes porque su exposición a ellos podría incrementar el riesgo de desarrollar cáncer, esterilidad o defectos congénitos de sus descendientes.

Se reconoce cada vez más que la PDIC es una de las causantes de la neuropatía progresiva crónica y algunos expertos proponen que la incidencia de este trastorno es mayor que la sugerida por las publicaciones médicas. La mayoría de los pacientes con PDIC que recibe un tratamiento enérgico en las primeras etapas responde bien a los tratamientos que limitan los daños a los nervios periféricos y que contribuyen a una mejor función y calidad de vida.

NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL

Introducción

La neuropatía motora multifocal (NMM) es una neuropatía progresiva crónica poco común que se caracteriza por la debilidad asimétrica predominantemente distal en las extremidades, más frecuentemente en los miembros superiores, con cambios sensitivos mínimos o sin ellos (*Nobile-Orazio, 2008*). En el léxico médico, “distal” se refiere a la parte del cuerpo que se encuentra más alejada del centro. Por tanto, en la NMM, las manos, los antebrazos, los pies y las piernas suelen verse más afectados que los hombros y las caderas. “Asimétrica” se refiere a que un lado del cuerpo —el derecho o el izquierdo— se ve más afectado que el otro.

Diagnóstico

El diagnóstico de la NMM se basa en una combinación de las manifestaciones clínicas del paciente, las pruebas eléctricas de la función nerviosa y los resultados obtenidos del líquido cefalorraquídeo.

Cuadro: La NMM, un trastorno de los nervios periféricos, se caracteriza por el desarrollo lento o gradual de debilitamiento asimétrico que puede darse a lo largo de décadas (*Biessels et al, 1997*).

Los nervios sensitivos no son los más afectados. Los síntomas con respecto a la velocidad del inicio y lugar del debilitamiento varían entre pacientes. Por lo general, el debilitamiento empieza distalmente en las extremidades superiores. La incidencia pico ocurre entre los hombres de 50 a 60 años de edad, aunque se han reportado casos en personas entre los 20 y 75 años de edad. Las mujeres se ven afectadas tres veces menos. El debilitamiento inicial de la mano puede manifestarse al tener dificultad para girar la llave del auto o abrir una puerta, o para manipular objetos pequeños. Con el tiempo, el debilitamiento podría producirse en el tobillo de modo que el pie queda caído y el paciente se ve obligado a levantar la pierna más alto al caminar para no tropezarse con su propio pie.

El debilitamiento se debe a la inflamación localizada de nervios específicos en puntos que no suelen ser objeto de lesiones por compresión como en la muñeca (síndrome del túnel carpiano) o el codo (neuropatía cubital o parálisis del ciclista). La inflamación del nervio mediano del antebrazo en un paciente con NMM puede provocar el debilitamiento del pulgar y de la capacidad de agarre. Esto se traduce en la disminución de la destreza motora fina. En las piernas, el pie puede caer debido a daños al nervio peroneo. El paciente no puede levantar el pie ni flexionar el tobillo contra la gravedad. Con el tiempo, el debilitamiento continuo puede traducirse en atrofia muscular o fasciculaciones (contracciones involuntarias del músculo). Los reflejos tendinosos profundos disminuyen en la distribución de los nervios dañados.

La función de las fibras nerviosas sensitivas es normal en las extremidades afectadas de los pacientes con NMM. No obstante, informes recientes sugieren que después de 7 o más años de la enfermedad, el paciente podría desarrollar hormigueo o parestesias en la distribución de los nervios afectados. De hecho, la pérdida o retiro de las fibras sensitivas puede demostrarse en pruebas de conducción nerviosa. A diferencia de los pacientes con SGB y de algunos con PDIC, en la NMM no hay debilitamiento en la deglución ni balbuceos. Si el paciente manifestase tales síntomas, no tendría una enfermedad de los nervios periféricos, sino lo más probable, es que padezca una forma de enfermedad motoneuronal denominada esclerosis lateral amiotrófica (ELA), conocida comúnmente como enfermedad de Lou Gehrig.

En resumen, la NMM se presenta como una neuropatía (el trastorno consiste de nervios enfermos) motora (el síntoma principal es la debilidad; las sensaciones anormales son poco comunes) multifocal (el problema se desarrolla en diversas partes del cuerpo) crónica (su desarrollo es lento o gradual). El debilitamiento es asimétrico, es decir, los dos lados del cuerpo no se ven afectados de manera uniforme.

Pruebas de conducción nerviosa

Las pruebas eléctricas de la función nerviosa suelen ser sumamente útiles para esclarecer si el paciente padece NMM y no otro trastorno con síntomas similares. Las pruebas se realizan para determinar si la conducción de impulsos eléctricos en los nervios que abastecen los músculos debilitados del paciente está obstruida. Las pruebas podrían indicar ciertos indicios de daños a la mielina (como en el caso del SGB y de la PDIC) o incluso daño axonal local (*Katz et al, 1997*).

Para diagnosticar la NMM, se requieren ciertas pruebas eléctricas con la cartografía precisa de la conducción del nervio motor a lo largo del curso del nervio o de varios nervios. Esta técnica identifica obstrucciones en la conducción del nervio motor con la conducción del nervio sensitivo íntegra. Las obstrucciones en la conducción en dos o más nervios motores que se emplean para diagnosticar la NMM podrían no incluir puntos de lesiones por compresión comunes como el síndrome del túnel carpiano en la muñeca.

Análisis del líquido cefalorraquídeo: En el SGB y la PDIC, la concentración elevada de proteínas en el líquido cefalorraquídeo es la norma, sin elevación del recuento celular en el líquido. Sin embargo, en la NMM, la elevación de la concentración de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo es poco frecuente, observándose únicamente en tan sólo 10% de los casos aproximadamente.

Causa

Se desconoce la causa de la NMM. Diversos datos apoyan la idea de que los daños provocados por el sistema inmunológico constituyen el proceso subyacente de la enfermedad. Dichos datos incluyen: 1) desmielinización y

daños axonales en áreas de obstrucción de la conducción, 2) anticuerpos en los nódulos de Ranvier y en mielina adyacente a los nervios motores de pacientes con NMM, 3) los pacientes mejoran con tratamientos que suprimen la actividad del sistema inmunológico. No obstante, a diferencia de otras neuropatías desmielinizantes crónicas como la PDIC (consulte la sección anterior), las células del sistema inmunológico (macrófagos, linfocitos) no suelen hallarse en las lesiones de la NMM. Las moléculas GM1, compuestas de lípidos y azúcares complejos, se encuentran en ciertos nervios. Los anticuerpos anti GM1 son un marcador potencialmente útil de la NMM ya que se encuentran en el 30% al 80% de los pacientes. La desmielinización podría ser sólo una parte de la explicación de los síntomas de NMM. Los anticuerpos anti GM1 se hallan en canales de sodio que se agrupan en la membrana externa del axón, el axolema, localizado en los nódulos de Ranvier, entre los segmentos de mielina, así como al extremo de los nervios motores hacia los músculos denominados axones terminales. Por tanto, los daños a estas partes del nervio podrían contribuir también a los síntomas de la NMM. La importancia del GM1 se torna aún más compleja al encontrarse también este anticuerpo en cantidades menores en los nervios sensitivos, a pesar de que la NMM sólo afecta los nervios motores. Más aún, los niveles del anticuerpo anti GM1 no disminuyen con la mejoría del paciente tras recibir éste tratamiento con IVIG, pero sí con el aumento de la fuerza tras administrarse ciclofosfamida y rituximab. Por ende, se considera que el GM1 es un marcador de enfermedad y no una de las causas de los daños a los nervios. Todavía no se han encontrado otros anticuerpos a otros componentes del nervio que puedan explicar este trastorno.

Tratamiento

IVIG: Con frecuencia, la NMM mejora a corto y largo plazo con la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) (*Umapathi et al, 2009*). De hecho, las probabilidades de lograrse una mejoría con IVIG la convierte en la primera línea de tratamiento para la NMM. Típicamente, los pacientes responden a una tanda de IVIG al cabo de horas a días, con el aumento de la fuerza que puede durar de 3 a 6 semanas y hasta meses. Podrían requerirse varias dosis de IVIG si el paciente recobra fuerza al principio con el tratamiento y luego la vuelve a perder. (Una pauta posológica típica de IVIG es una dosis diaria de 0,4 g/kg de peso corporal durante 5 días consecutivos para proporcionar en total, 2 g de inmunoglobulina/kg de peso, o, como se prefiere, dividido en 2 a 5 días.) El patrón de respuesta y recaída tras un tratamiento de IVIG permite al médico planificar un programa ordinario de tratamientos de mantenimiento para que el paciente pueda evitar un mayor deterioro y más daños a los nervios. A menudo, la dosis de mantenimiento es de 1 a 2g/kg, cada 2 a 6 semanas. La IVIG es costosa, pero usualmente bastante inocua. Suele ser tan eficaz que, si el paciente no muestra mejoría alguna, quizá sea necesario reconsiderar la precisión del diagnóstico.

Otros tratamientos: En los ensayos aleatorios controlados que se han realizado, ningún otro tratamiento aparte de la IVIG ha demostrado ser tan eficaz para la NMM. Algunos tratamientos que resultaron ser beneficiosos para la CIDP, tal como el intercambio plasmático y los corticoesteroides, no lo son para tratar la NMM y podrían contribuir a su empeoramiento. Sin embargo, los resultados arrojados por varios ensayos clínicos no controlados o series de casos sugieren que los beneficios pueden deberse a la terapia auxiliar con numerosos fármacos inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, interferón, mofetil micofenolato y rituximab.

El grueso de las experiencias con inmunosupresores ha sido con ciclofosfamida (CTX), lográndose quizá una tasa de mejoría del 50%. Sin embargo, debido al riesgo de sus efectos secundarios, suele emplearse como la segunda línea de tratamiento en los pacientes con NMM que no responden a la IVIG. (Una de las pautas posológicas recomendadas es 3 g de CTX por metro cuadrado del área de la superficie corporal en un lapso de 8 días seguido al cabo de un mes por una dosis de 2 mg/kg/día por vía oral. Se han utilizado dosis orales diarias, 100-150 mg/día, o administraciones intravenosas periódicas [1-3 gm/M²] por un periodo de 6 meses.)

Entre los efectos secundarios potenciales de CTX se encuentran: supresión de la médula ósea —lo que provoca la disminución de las plaquetas y glóbulos blancos y un mayor riesgo de sangrado e infecciones—, cistitis hemorrágica, infertilidad, desarrollo de teratógenos, alopecia o pérdida del cabello, náuseas, vómitos y un riesgo mayor de desarrollar cánceres hematológicos.

La combinación de ciclofosfamida con intercambio plasmático ha demostrado ser eficaz, pero no así el intercambio plasmático por sí solo. Informes de pacientes individuales indican que otros fármacos inmunosupresores pueden ser útiles, tal como el rituximab, el interferón-beta, la azatioprina y la ciclosporina. Por tanto, para poder planificar el tratamiento óptimo, es necesario determinar con precisión el diagnóstico de NMM. Entre los posibles diagnósticos —que podrían responder a los esteroides y al intercambio plasmático— a tomarse en consideración figuran: la neuropatía sensitivo-motora desmielinizante multifocal adquirida (MADSAM) o el síndrome de Lewis Sumner, una variante de la PDIC.

Recomendaciones: Un grupo de trabajo de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas y la Sociedad Europea de Neurología (EFNS-PNS) publicó las recomendaciones siguientes: la IVIG es la terapia predilecta para los pacientes que presentan diversas discapacidades secundarias a la NMM. Los pacientes deben recibir 2 g/kg de peso corporal en un periodo de dos a cinco días. Si la terapia inicial de IVIG surte efecto, debe considerarse una dosis adicional. La frecuencia de IVIG debe adaptarse a las necesidades del paciente, por lo general 1 g/kg de peso corporal cada dos a cuatro semanas, o 2 g/kg cada dos a ocho semanas. Si la eficacia de la IVIG no es la suficiente, deben considerarse inmunosupresores como ciclofosfamida, ciclosporina,

azatioprina, interferón beta-1 y rituximab. La ciclosporina y la ciclofosfamida son menos recomendables ya que pueden ser tóxicas para los riñones y la médula ósea (*Fuerza de trabajo conjunta de EFNS-PNS, 2006*).

Historia natural y pronóstico

La duración de la NMM sin tratamiento es muy difícil de pronosticar. Según los informes recibidos, su duración varía considerablemente: desde 2 años como mínimo hasta 20 años o más. En el caso de los pacientes que padecen la enfermedad durante décadas, la IVIG, aunque eficaz, no elimina por completo el avance del daño axonal. Se necesitan investigaciones adicionales sobre las pautas posológicas y combinaciones del tratamiento.

Comparación con otros trastornos

La NMM tiene características similares a las de la versión crónica del SGB: la PDIC (polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica). En ambos, la aparición es lenta y la enfermedad puede durar años. Sin embargo, a diferencia de la PDIC, la NMM es asimétrica, es decir afecta el lado derecho y el izquierdo del cuerpo de forma distinta. La NMM tiene una mayor similitud con la variante poco común de PDIC, la PDIC multifocal (predominantemente en las extremidades superiores) o la neuropatía sensitivo-motora desmielinizante multifocal adquirida (MADSAM), que Lewis y Sumner describieron en la literatura médica de 1999 (véase más información al respecto bajo el encabezado de variantes de la PDIC). La NMM presenta características de otros trastornos neurológicos. Puede confundirse con otras enfermedades de las neuronas motoras inferiores (LMND) que presentan daños a las células neuromotoras de la médula espinal, tal como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) conocida también como enfermedad de Lou Gehrig. Un estudio de la velocidad de conducción nerviosa-electromiografía (VCN-EMG) mostrará la obstrucción de la conducción nerviosa que comprueba que la afectación es una enfermedad del nervio periférico, y ayudará a distinguirla de otros trastornos neurológicos. La NMM es una afectación tratable mientras que la ELA no lo es. Por tanto, es de suma importancia hacer el diagnóstico correcto para proporcionar el tratamiento adecuado e instruir al paciente.

APÉNDICE

Trastornos posiblemente similares al SGB

Esta sección podría ser de interés solamente para los pacientes diagnosticados con el síndrome de Guillain-Barré, pero que todavía están considerando otras enfermedades. Diversos trastornos pueden afectar el sistema nervioso o los músculos y provocar síntomas similares a los del síndrome de Guillain-Barré. Algunos de dichos trastornos son incluso menos comunes que el síndrome de Guillain-Barré de modo que su existencia no debe causar preocupación en la mayoría de los pacientes. No obstante, si las manifestaciones expuestas por el paciente son motivo de preocupación, el médico podría querer realizar ciertos estudios para descartar su presencia. Varios de estos trastornos no presentan ciertas manifestaciones típicas del síndrome de Guillain-Barré. Entre ellas se hallan: mayor concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, debilidad en los músculos respiratorios, faciales y oculares, así como pérdida de los reflejos tendinosos profundos. La presencia de tales anomalías respalda el diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré. Su ausencia ayuda a diferenciar entre el síndrome de Guillain-Barré y otras enfermedades posibles. Los párrafos a continuación ofrecen descripciones breves de ciertos trastornos con cuadros clínicos similares a los del SGB.

La enfermedad de Lyme es más prevalente en ciertas partes de los Estados Unidos que en otras. Es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmitida por garrapatas, y su nombre proviene de un pueblo en el estado de Connecticut en el que identificaron los primeros casos. Entre las manifestaciones de la enfermedad figuran: un cuadro parecido al del SGB con neuropatía periférica acompañada de dolor. Análisis de sangre adecuados y el estudio del líquido cefalorraquídeo pueden establecer el diagnóstico de modo que se instituya el tratamiento con antibióticos correspondiente.

La intoxicación causada por **metales pesados** como el arsénico (presente en ciertos insecticidas), plomo y mercurio puede provocar sensaciones anormales y/o debilitamiento. Dichos síntomas también pueden ser producto de otras **sustancias industriales y ambientales** tal como el talio, presente en ciertos plaguicidas y venenos para roedores; solventes orgánicos incluyendo el n-hexano inhalados junto con adhesivo; metil n-butil cetona, un solvente para ciertos adhesivos; acrilamida y compuestos organofósforos. Una historia clínica adecuada y análisis de orina y/o de sangre pueden ayudar a identificar tales sustancias como la fuente de los síntomas.

En ocasiones, los ataques de **porfiria** intermitente aguda —un trastorno metabólico genético— incluyen el debilitamiento de los músculos y la pérdida de sensibilidad y de los reflejos tendinosos. Por tanto, los ataques de porfiria pueden provocar síntomas similares a los del síndrome de Guillain-

Barré. No obstante, con porfiria, el dolor abdominal, la aceleración del ritmo cardiaco, convulsiones y los cambios del comportamiento son síntomas comunes. Los estudios de detección en sangre y/o en orina correspondientes pueden ayudar a determinar la presencia de este trastorno poco común.

Se emplea el término **síndrome post polio** para describir la reaparición del debilitamiento en ciertos pacientes que desarrollaron poliomielitis paralítica en la década de los 40 y 50. Se considera que el síndrome representa la muerte dilatada de las motoneuronas de la médula espinal que fueron lastimadas previamente durante una infección de polio aguda. Por tanto, la historia de poliomielitis en estos pacientes años antes ayuda a distinguir la causa de su debilitamiento del síndrome de Guillain-Barré. Además con la poliomielitis, así como con el síndrome de post polio, el debilitamiento puede afectar las piernas y los brazos desuniformemente, los problemas sensitivos son pocos, si es que los hay, y la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo no está elevada.

Un trastorno similar o idéntico al síndrome de Guillain-Barré desde el punto de vista sintomatológico, con ambas características de sensaciones anormales y debilitamiento, puede ocurrir con ciertos tumores **malig**nos como los que afectan las glándulas linfáticas (como en la enfermedad de Hodgkin y linfoma) y ciertos glóbulos blancos (como en la leucemia linfocítica crónica). Otros tumores malignos en los que cambios neurológicos similares pueden ocurrir son los que afectan a los pulmones, al estómago y a los glóbulos blancos especiales (células plasmáticas) que producen sustancias proteínicas anormales (mieloma múltiple).

Al igual que con el síndrome de Guillain-Barré, el trastorno denominado **mielitis transversa** —afección inflamatoria de la médula espinal— puede ocurrir después de una enfermedad vírica y vacunas. Se caracteriza por la aparición de debilidad y sensaciones anormales en las piernas en un periodo de horas hasta varios días. Entre otras manifestaciones comunes se hallan: dificultad para controlar la orina, trastornos intestinales y dolor de espalda. Por lo general, desaparece la sensibilidad por debajo de cierto nivel del cuerpo lo cual indica afección de la médula espinal. A diferencia del síndrome de Guillain-Barré, la mielitis transversa no afecta las extremidades superiores ni el rostro. Además, a diferencia del síndrome de Guillain-Barré, en el cual la pérdida de los reflejos tendinosos profundos es común, en la mielitis transversa los reflejos de la rodilla y del tobillo son enérgicos o exagerados. En la mielitis transversa, la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo puede estar elevada.

Los diabéticos pueden desarrollar sensaciones anormales en los pies y en los dedos de las manos. Además, pueden presentar debilidad muscular (amiotrofia diabética). A menudo, el debilitamiento es asimétrico, afecta una de las piernas más que la otra y no involucra a los músculos de la respiración, como podría ser el caso con el síndrome de Guillain-Barré.

Los efectos secundarios de ciertos fármacos pueden causar daños a los

nervios. Por ejemplo, la nitrofurantoina (Macrofantin®), que se emplea para combatir las infecciones de las vías urinarias, ha sido vinculada a fuertes daños incluso irreversibles del nervio periférico. La dapsona, que se utiliza en el tratamiento de la lepra y de ciertos trastornos dérmicos, ha sido vinculada al debilitamiento muscular relacionado con daños a los nervios. Por lo general, la fuerza muscular se recupera si se suspende el medicamento.

Ciertas químicas sanguíneas anormales pueden provocar debilidad. Un ejemplo de ello es una baja concentración de potasio causada por el uso de diversos diuréticos y, en ocasiones, por un trastorno genético: la parálisis periódica hipocalémica. Una historia clínica simple y un análisis de sangre para detectar electrolitos pueden bastar para determinar el diagnóstico. Por lo general, medicamentos suplementarios con potasio o la modificación del medicamento diurético suelen corregir la debilidad.

Ciertas conectivopatías autoinmunes o colagenosis vasculares, incluida la poliarteritis nodosa, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjogren y la esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia), pueden verse complicadas por sensaciones anormales relacionadas con cambios en los nervios.

La polimiositis y la dermatomiositis agudas son afecciones inflamatorias del músculo que provocan su debilitamiento y dolor. Sin embargo, la conducción de las señales nerviosas no se ve afectada, los reflejos se conservan y la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo no se eleva. Las anomalías vistas en los análisis de sangre (elevación de la creatina-cinasa fracción MM y aldolasa) sustentan el diagnóstico de necrosis muscular, lo cual puede confirmarse mediante una biopsia del músculo. Otras afecciones que producen necrosis y debilidad muscular son la tirotoxicosis aguda y la hipertermia maligna con sensibilidad a la anestesia.

En la **parálisis por garrapatas**, el debilitamiento de las piernas es seguido por la parálisis del resto del cuerpo, incluidos los músculos para la respiración y deglución al cabo de unos cuantos días le sigue. Los reflejos tendinosos profundos disminuyen, como es el caso en el síndrome de Guillain-Barré, pero la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo no se eleva y las pruebas de VCN muestran enfermedad en la unión neuromuscular. Diversos tipos de garrapatas, incluidas la garrapata hembra, la garrapata de Colorado de la región occidental de Norteamérica, la garrapata canina común de la región este de Norteamérica y la garrapata australiana, ixódidos, han sido vinculadas a la parálisis. Si el paciente se recupera tras habersele retirado la garrapata, es probable que no padezca síndrome de Guillain-Barré.

El **botulismo** puede asemejarse a una forma descendente del síndrome de Guillain-Barré. Es un trastorno paralizador causado por una intoxicación alimentaria con la bacteria *Clostridium botulinum*, que se halla rara vez en alimentos enlatados y carnes. Por lo general, después de 12 a 36 horas de haber ingerido alimentos contaminados, el paciente desarrolla debilidad en los músculos oculares, visión doble y dificultad para tragar, así como

problemas gastrointestinales. El debilitamiento avanza en forma descendente y puede afectar los músculos respiratorios.

La polio, enfermedad provocada por los virus de la poliomiелitis, ha sido prácticamente erradicada en los EE.UU. gracias a un programa de vacunación exitoso. La persona no vacunada podría presentar debilitamiento el cual, en esta enfermedad es más prevalente que las anomalías sensitivas. El debilitamiento puede afectar un lado del cuerpo más que el otro, y los músculos respiratorios también podrían debilitarse. El virus del Nilo puede también ocasionar daños severos, y en ocasiones, irreversibles a las neuronas de la médula espinal, lo cual produce una parálisis rápida posiblemente asimétrica. Por fortuna, como es el caso con la difteria (*ver a continuación*), en los países con programas de vacunación ampliamente difundidos, la polio es una enfermedad muy poco común.

Pocas semanas después de la aparición de **la difteria**, podría desarrollarse debilidad muscular en forma descendente, y es posible que ésta afecte la garganta y los ojos (provocando una visión borrosa) y luego otros músculos faciales. Por tanto, con el tiempo, produce un fenómeno descendente parecido al del síndrome de Guillain-Barré. Afortunadamente, esta enfermedad es poco común en los Estados Unidos y otros países que cuentan con programas de vacunación ampliamente difundidos.

Hay muchas causas de debilitamiento como anemia; baja concentración de potasio en la sangre (hipocalemia) causada por ciertos diuréticos (*p. ej., la hidroclorotiazida [HCTZ]*, que se utilizan para tratar la hipertensión; o la furosemida [*Lasix*®]), que se emplea para tratar corazones débiles [*insuficiencia cardíaca*]); y la producción hormonal de la glándula tiroides perezosa (hipotiroidismo). La presencia de esta última afectación puede confirmarse si se halla una concentración elevada de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y una concentración baja o disminuida de la hormona tiroidea (T4) en la sangre. Por lo general, los diagnósticos de las causas enumerables del debilitamiento pueden lograrse a través de la historia clínica adecuada del paciente, su exploración física y estudios de laboratorio.

REFERENCIAS

SGB

- Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48: 173-215.
- Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment; with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain* 1958; 81: 157-92.
- Blumenthal D, Prais D, Bron-Harlev E, Amir J. Possible association of Guillain-Barre syndrome and hepatitis A vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 586-8.
- Burrows DS, Cuetter AC. Residual subclinical impairment in patients who totally recovered from Guillain-Barre syndrome: impact on military performance. *Mil Med* 1990; 155: 438-40.
- Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; 11: 136-41.
- Farcas P, Avnun L, Frisher S, Herishanu YO, Wirguin I. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1747.
- Feasby TE, Brown WF. Conduction block in early Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1986; 1: 332.
- Garssen MP, Bussmann JB, Schmitz PI, Zandbergen A, Welter TG, Merkies IS, et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain-Barre syndrome and CIDP. *Neurology* 2004; 63: 2393-5.
- Geleijns K, Laman JD, van Rijs W, Tio-Gillen AP, Hintzen RQ, van Doorn PA, et al. Fas polymorphisms are associated with the presence of anti-ganglioside antibodies in Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol* 2005; 161: 183-9.
- Geleijns K, Roos A, Houwing-Duistermaat JJ, van Rijs W, Tio-Gillen AP, Laman JD, et al. Mannose-binding lectin contributes to the severity of Guillain-Barre syndrome. *J Immunol* 2006; 177: 4211-7.
- Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH. Upper limb predominant, multifocal chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1999; 22: 758-65.
- Guillain G, Barré, J.A., Strohl, A. Sur un Syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. *Bull. Soc. Med. Hop.* 1916; 40: 1462.

- Halstead SK, Zitman FM, Humphreys PD, Greenshields K, Verschuuren JJ, Jacobs BC, et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain* 2008; 131: 1197-208.
- Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50: 195-201.
- Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ. Pathogenesis of Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 74-97.
- Hughes RA, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD001446.
- Khamaisi M, Shoefeld Y, Orbach H. Guillain-Barre syndrome following hepatitis B vaccination. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 767-70.
- Koski CL. Therapy of CIDP and related immune-mediated neuropathies. *Neurology* 2002; 59: S22-7.
- Koski CL. Initial and long-term management of autoimmune neuropathies. *CNS Drugs* 2005; 19: 1033-48.
- Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, Barohn RJ, Goldstein J, Graves M, et al. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2009; 277: 1-8.
- Kuwabara S. Guillain-Barre syndrome: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs* 2004; 64: 597-610.
- Landry J-B, Gaz, O. Note sur la paralysie ascendante aigue. *Hebdom du Med, et de Chir.* 1850; 6: 472-4.
- Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797-802.
- Lolekha P, Phanthumchinda K. Optic neuritis in a patient with Miller-Fisher syndrome. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: 1909-13.
- McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 1993; 33: 333-42.
- McKhann GM, Griffin JW. Plasmapheresis and the Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1987; 22: 762-3.
- McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. *Am J Med* 1992; 92: 254-6.
- Merkies IS, Schmitz PI, Samijn JP, van der Meche FG, van Doorn PA. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology* 1999; 53: 1648-54.
- Moulin DE, Hagen N, Feasby TE, Amireh R, Hahn A. Pain in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1997; 48: 328-31.

- Nadkarni N, Lisak RP. Guillain-Barre syndrome (GBS) with bilateral optic neuritis and central white matter disease. *Neurology* 1993; 43: 842-3.
- Pandey CK, Raza M, Tripathi M, Navkar DV, Kumar A, Singh UK. The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barre syndrome patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2005; 101: 220-5, table of contents.
- Pitetti KH, Barrett PJ, Abbas D. Endurance exercise training in Guillain-Barre syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 761-5.
- Plasma Exchange (PE)/Sandoglobulin GBS Trial Group. Randomised trial of PE, intraven. immunoglob., and combined treatments in Guillain-Barré Syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225-30.
- Prineas JW. Pathology of the Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1981; 9 Suppl: 6-19.
- Ropper AH, Shahani BT. Pain in Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 1984; 41: 511-4.
- Rudnicki S, Vriesendorp F, Koski CL, Mayer RF. Electrophysiologic studies in the Guillain-Barre syndrome: effects of plasma exchange and antibody rebound. *Muscle Nerve* 1992; 15: 57-62.
- Simmons Z, Wald JJ, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: I. Presentation, electrodiagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1008-15.
- Sindern E, Schroder JM, Krismann M, Malin JP. Inflammatory polyradiculoneuropathy with spinal cord involvement and lethal [correction of letal] outcome after hepatitis B vaccination. *J Neurol Sci* 2001; 186: 81-5.
- Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, Vermeulen M, Witkamp TD, Jansen GH, et al. Multifocal inflammatory demyelinating neuropathy: a distinct clinical entity? *Neurology* 2000; 54: 26-32.
- van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123-9.
- van Koningsveld R, Steyerberg, E.W., Hughes, R.A.C., Swan, A.V. van Doorn, P.A., Jacobs, B.C. A clinical prognostic scoring system for GBS. *Lancet Neurol* 2007; 6: 589-94.
- van Schaik IN. What's new in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in 2007-2008? *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13: 258-60.
- van Sorge NM, van der Pol WL, Jansen MD, Geleijns KP, Kalmijn S, Hughes RA, et al. Severity of Guillain-Barre syndrome is associated with Fc gamma Receptor III polymorphisms. *J Neuroimmunol* 2005; 162: 157-64.
- Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome: an update. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 733-41.

PCID

- Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; 11: 136-41.
- Hughes RA. Systematic reviews of treatment for inflammatory demyelinating neuropathy. *J Anat* 2002; 200: 331-9.
- Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, Barohn RJ, Goldstein J, Graves M, et al. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2009; 277: 1-8.
- Simmons Z, Wald JJ, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: I. Presentation, electrodiagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1008-15.
- van Schaik IN. What's new in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in 2007-2008? *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13: 258-60.

NMM

- Biessels GJ, Franssen H, van den Berg LH, Gibson A, Kappelle LJ, Venables GS, et al. Multifocal motor neuropathy. *J Neurol* 1997; 244: 143-52.
- Joint Task Force of the EFNS-PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*.2006 11:1-8
- Katz JS, Wolfe GI, Bryan WW, Jackson CE, Amato AA, Barohn RJ. Electrophysiologic findings in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1997; 48: 700-7.
- Nobile-Orazio E. What's new in multifocal motor neuropathy in 2007-2008? *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13: 261-3.
- Umaphathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Leger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD003217.

*R*ECURSOS PARA PACIENTES Y SUS FAMILIAS

GBS-CIDP Foundation International
104 ½ Forrest Ave.
Narberth, PA 19072-2215
EE.UU.

Teléfono: 1.610.667.0131
Número gratuito: 1.866.224.3301
Fax: 1.610.667.7036
info@gbs-cidp.org
www.gbs-cidp.org

UNA DESCRIPCIÓN BREVE SOBRE LA FUNDACIÓN

En 1988 Robert y Estelle Benson fundaron la GBS/CIDP Foundation International con el anhelo de ayudar a las víctimas de esta singular enfermedad paralizadora y posiblemente catastrófica para los nervios periféricos. La Fundación:

- Brinda apoyo emocional a los pacientes del SGB y a sus seres queridos
- Brinda, en la medida de lo posible, visitas por parte de ex pacientes a personas actualmente internas en hospitales y centros de rehabilitación
- Crea grupos de apoyo en todo el mundo
- Facilita información impresa sobre el síndrome, un PANORAMA GENERAL PARA LA PERSONA SIN CONOCIMIENTOS MÉDICOS, de modo que los pacientes y sus familias sepan a qué atenerse durante la enfermedad
- Instruye al público y a la colectividad médica sobre la Fundación y los concientiza sobre el trastorno
- Respalda y fomenta la investigación sobre la causa, el tratamiento y otros aspectos de las neuropatías periféricas inflamatorias y provocadas por el sistema inmunológico
- Orienta a pacientes con discapacidades de largo plazo hacia recursos de ayuda vocacional y de otra índole
- Celebra simposios internacionales
- Fomenta el apoyo económico de las actividades de la Fundación
- Apoya el diagnóstico temprano, así como tratamientos eficaces y económicamente asequibles para los pacientes

La Junta Médica Asesora de la Fundación está integrada por neurólogos que llevan a cabo investigaciones sobre el SGB y la PDIC, médicos destacados en la medicina de rehabilitación y médicos que han padecido el síndrome. Los grupos locales de apoyo de la Fundación celebran reuniones para presentar a los pacientes recientemente diagnosticados y a conferenciantes conocedores del trastorno. Acogemos todas las aportaciones que nos ayuden a ayudar a otras personas. La GBS/CIDP Foundation International es una organización 501(c)(3) sin fines de lucro, integrada por voluntarios, y legalmente constituida en la Mancomunidad de Pensilvania, EE.UU.

Junta Médica Asesora

(vigente a mayo de 2011)

Dr. Arthur K. Asbury

Van Meter, Profesor Emérito de Neurología
Instituto Mahoney de Ciencias Neurológicas
Hospital y Facultad de Medicina de la
Universidad de Pensilvania
Filadelfia, Pensilvania

Dr. Richard J. Barohn

Presidente y Profesor
Departamento de Neurología
Centro Médico de la Universidad de Kansas
Kansas City, Kansas

Dr. Mark J. Brown

Profesor de Neurología
Director, División Neuromuscular
Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania
Filadelfia, Pensilvania

Dr. David R. Cornblath

Profesor de Neurología y Neurocirugía
Facultad de Medicina de la Universidad de Johns
Hopkins
Baltimore, Maryland

Dr. Marinos C. Dalaka

Profesor, Depto. de Neurología
Director, División Neuromuscular
Facultad de Medicina de la Universidad Thomas Jefferson
Filadelfia, Pensilvania

Dr. Peter D. Donofrio

Profesor de Neurología
Centro Médico de Universidad de Vanderbilt
Nashville, Tennessee

Dr. Jonathan Goldstein

Profesor Adjunto de Neurología
Facultad de Medicina de la Universidad de Yale
New Haven, Connecticut

Dr. Clifton Gooch

Presidente y Profesor, Depto. de Neurología
Facultad de Medicina de la Universidad del Sur de la Florida
Tampa, Florida

Dr. Kenneth C. Gorson

Profesor de Neurología
Departamento de Neurología
Facultad de Medicina de la Universidad de Tufts
Centro Médico de St. Elizabeth
Boston, Massachusetts

Dr. Michael C. Graves

Profesor de Neurología
Facultad de Medicina de la Univ. de California en Los Ángeles
Los Angeles, California

Dra. Angelika F. Hahn

Profesora de Neurología
University of Ontario Occidental
Universidad de Ciencias de la Salud en London,
Hospital Victoria
London, Ontario, Canadá

Dr. Hans-Peter Hartung

Profesor y Presidente, Departamento de Neurología
Universidad Heinrich Heine
Duesseldorf, Alemania

Dr. Thomas Hedge, Jr.*

Director Médico, Centro de Rehabilitación
Centro Médico del Hospital Northridge
Northridge, California

Prof. Richard A.C. Hughes

Neurólogo-Asesor
Hospital Guy's y St. Thomas
Londres, Inglaterra

Dr. Jonathan Katz

Director de Enfermedades Neuromusculares
Centro Forbes Norris
Centro Médico California Pacific
San Francisco, California

Dra. Carol Lee Koski

Profesora, Departamento de Neurología (jubilada)
Universidad de Maryland
Baltimore, Maryland
Directora Médica,
SGB/CIDP Foundation International
Sante Fe, Nuevo México

Dr. Richard A. Lewis

Profesor y Co-director, Neurología Clínica
Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Wayne
Detroit, Michigan

Dr. Robert Lisak

Parker Webber Chair en Neurología
Profesor y Presidente de Neurología
Profesor de Inmunología y Microbiología
Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Wayne
Detroit, Michigan

Dr. Gareth Parry

Profesor de Neurología
Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota
Director Médico, Unidad de Investigación en
Neurociencias Clínicas
Minneapolis, Minnesota

Dr. David S. Saperstein

Phoenix Neurological Associates
Phoenix, Arizona

Dr. Kazim A. Sheikh

Profesor de Neurología
Facultad de Medicina de la Universidad de Texas en Houston
Houston, Texas

Dr. John T. Sladky

Profesor y Director de Neurología Pediátrica
Facultad de Medicina de la Universidad de Emory
Atlanta, Georgia

Dr. Joel S. Steinberg, Ph.D.*

Medicina Interna y Vascular
Médico hospitalista, Aria Health (anteriormente
Frankford Hospital)
Filadelfia, Pensilvania

Dr. Pieter A. van Doorn

Profesor, Departamento de Neurología
Facultad de Medicina de la Universidad Erasmus
Rotterdam, Holanda

Profesor Dr. Hugh J. Willison, Junta Médica

Departamento de Neurología
Instituto de Ciencias Neurológicas
Universidad de Glasgow
Glasgow, Escocia

*Ex pacientes de SGB

Agradecimientos, derechos de autor, etc.

El Dr. Joel Steinberg, con doctorado en fisiología y biofísica, es especialista en enfermedades vasculares periféricas (trastornos de la circulación sanguínea) y medicina, se integró a la GBS/CIDP Foundation International después de desarrollar el síndrome de Guillain-Barré. Su neurólogo le sugirió que escribiese acerca de su experiencia. Robert y Estelle Benson, los fundadores de la Fundación estaban conscientes de la necesidad de proporcionar información a los pacientes y lo animaron también a elaborar este Panorama general.

La Dra. Carol Lee Koski es la Directora Médica e integrante de la Junta Médica Asesora de la Fundación Internacional de síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (GBS/CIDP Foundation International).

En abril de 2006, se jubiló de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland, situada en Baltimore, en la cual fungió como Profesora de Neurología y Directora de la División Neuromuscular y la Physicians Infusion Clinic (clínica para infusiones) en el Departamento de Neurología.

La Dra. Koski obtuvo su título médico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland. Completó residencias hospitalarias en el Sistema Médico de la Universidad de Maryland y en el Hospital Jackson Memorial de Miami, Florida, y recibió becas para ampliar sus estudios en enfermedades neuromusculares, neuroquímica y neuroinmunología en el Hospital Universitario en Baltimore; en el Centro Eunice Kennedy Shriver en Waltham, Massachusetts; y en la rama de neuroinmunología de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) ubicados en Bethesda, Maryland, respectivamente.

Pueden solicitarse copias del Panorama general, tarjetas de comunicación y otros documentos de:

GBS/CIDP Foundation International
The Holly Building
104 1/2 Forrest Avenue
Narberth, PA 19072-2215
EE.UU.
Teléfono: 1.610.667.0131
Número gratuito: 1.866.224.3301
Fax: 1.610.667.7036
info@gbs-cidp.org
www.gbs-cidp.org

*Traducción de Affinity Language Services
(Traductora: Mariella Durand-Romberger, Corrector: Dennis Brehme)*

© 1982, 1983, 1984, 1987, 1989, 1990, 1995, 1998, 2000 Joel S. Steinberg

© 2010, 2011 Joel S. Steinberg y Carol Lee Koski

Si desea más información, sírvase comunicarse con:

GBS/CIDP Foundation International

The Holly Building
104 1/2 Forrest Avenue
Narberth, PA 19072-2215
EE.UU.

Teléfono: 610.667.0131
Número gratuito: 866.224.3301
Fax: 610.667.7036
info@gsb-cidp.org
www.gsb-cidp.org

501(c)(3) sin fines de lucro

ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

PARKINSON'S DISEASE: A REVIEW

DR. RAÚL MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ. (1), DRA. CARMEN GASCA-SALAS C. (1), DR. ÁLVARO SÁNCHEZ-FERRO (1), DR. JOSÉ ÁNGEL OBESO (1).

(1) HM CINAC. Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Móstoles, Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.

Email: rmf.neuro@hotmail.com

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo complejo y de presentación heterogénea. Aunque aún no se dispone de ningún fármaco que enlentezca la progresión de la enfermedad, existe un arsenal terapéutico extenso y eficaz para el control sintomático en cada una de sus fases, por lo que es importante realizar un diagnóstico preciso así como un correcto manejo de fármacos que garantice un estado óptimo en los paciente que la sufren, lo que resultará en una mejora en su calidad de vida. Además, dado que es el trastorno neurodegenerativo más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer y que su factor de riesgo principal es la edad, la enfermedad de Parkinson supone, cada vez más, un reto de salud pública en nuestras sociedades occidentales progresivamente envejecidas. Esta revisión pretende actualizar los aspectos clínicos y diagnósticos fundamentales de la enfermedad de Parkinson así como las principales estrategias terapéuticas disponibles.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, manifestaciones motoras, síntomas no motores, diagnóstico, tratamiento, levodopa.

SUMMARY

Parkinson's disease is a complex and clinically heterogeneous neurodegenerative disturbance. In spite

of the unavailability of a drug to slow disease progression, there is a wide and effective battery of symptomatic treatments for each stage of the condition. Therefore, an accurate diagnosis and an appropriate management is mandatory to ensure an optimal state of the patients in order to improve their quality of life. In addition, Parkinson's disease is the second most frequent neurodegenerative condition after Alzheimer's disease and aging is its main risk factor. For these reasons, it has become a sociosanitary challenge in occidental gradually aging societies. This review aims to update the principal clinical and diagnostic aspects of Parkinson disease as well as the main therapeutic strategies available.

Key words: Parkinson's disease, motor features, non-motor features, diagnosis, treatment, levodopa.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo complejo de aparición en la edad adulta y que constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás de la demencia tipo Alzheimer. Su etiología es desconocida y, en términos generales, la causa subyacente sería la combinación de factores ambientales y genéticos. Su base anatomopatológica se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la

sustancia negra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, así como la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy, que están formados por agregados insolubles de proteína alfa-sinucleína anormalmente plegada. El resultado de dicha neurodegeneración es la denervación dopaminérgica de las proyecciones de la SNpc hacia el núcleo estriado, lo que condiciona una alteración en la fisiología normal de los ganglios basales (GB) que origina las principales manifestaciones de la enfermedad.

La EP se caracteriza clínicamente por la presencia de la tríada motora acinesia o lentitud de movimientos, temblor de reposo y rigidez y por ello ha sido clásicamente considerada y estudiada como un trastorno motor. Sin embargo, en las últimas décadas, ha aumentado el reconocimiento de manifestaciones no motoras como la apatía, el deterioro cognitivo o los síntomas disautonómicos entre otros. Estos síntomas han recibido especial atención por parte de neurólogos e investigadores debido a su elevada frecuencia e impacto en la calidad de vida de los pacientes y familiares, siendo actualmente considerados parte integral de la enfermedad. El diagnóstico de sospecha es clínico y actualmente no disponemos de marcadores biológicos específicos. Exploraciones complementarias como la Resonancia Magnética de cáneo (RMc) o el DaTSCAN permiten excluir otras causas de parkinsonismo y aportan apoyo al diagnóstico de EP.

A pesar de que no existe tratamiento curativo, disponemos de un arsenal terapéutico amplio que permite un buen control sintomático en cada una de las fases de progresión de la enfermedad.

El objetivo de este artículo es actualizar los aspectos clínico-diagnósticos y terapéuticos de una enfermedad que condiciona la calidad de vida de los que la padecen y que constituye un problema creciente de salud pública debido al envejecimiento de la población.

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Ya 2500 años aC se describen diferentes tipos de temblores y parálisis en textos de la Medicina Ayurvédica, que probablemente hicieran referencia a EP. Varios siglos más tarde, el médico griego Galeno se refiere en sus compendios a temblores y alteraciones de la marcha con descripciones que dominarán la literatura médica hasta la Edad Media (1). Sin embargo, la EP tal y como la entendemos actualmente nace en 1817, cuando el cirujano británico James Parkinson publica su famosa monografía *"An essay on the shacking palsy"* (2). El mérito de Parkinson radicó en integrar en un único trastorno manifestaciones que hasta

ese momento eran consideradas diferentes entidades. Años más tarde, el eminente neurólogo francés Charcot será quién atribuirá a la enfermedad el epónimo 'maladie de Parkinson' y, además, enriquecerá la descripción de los aspectos clínicos (3).

A inicios del siglo XX se empiezan a dilucidar parte de sus mecanismos patogénicos con la descripción, en 1913, por el patólogo Friederich Lewy de las inclusiones citoplasmáticas denominadas cuerpos de Lewy, que contienen principalmente alfa-sinucleína y seis años después, de la degeneración de la SNpc por el neuropatólogo Konstantin Tretiakoff (4). Décadas más tarde, Arvid Carlsson demostrará que el déficit de dopamina constituye el trastorno neuroquímico subyacente a la enfermedad (5), lo cual servirá de base para los ensayos con levodopa de Birmakmayer y Hornykiewicz (6) y, posteriormente, Cotzias (7), que convertirán al precursor oral de la dopamina en el eje del tratamiento de la EP hasta nuestros días.

El "milagro" de la levodopa llevó al progresivo abandono de las técnicas ablativas quirúrgicas que habían proliferado desde los años 50 (8), pero fue precisamente la aparición de complicaciones derivadas de su uso crónico lo que resultó en una revitalización de las técnicas neuroquirúrgicas, inicialmente de las palidotomías realizadas por Laitinen (9) y, algo más tarde, de la neurocirugía funcional con la aparición de la estimulación cerebral profunda (10). El reciente desarrollo del ultrasonido focal de alta intensidad (*High Intensity Focused Ultrasound*, "HIFU", siglas en inglés) (11), abre la puerta a un renacimiento del abordaje lesional mediante una estrategia no quirúrgica.

Estamos por tanto a punto de cumplir 200 años desde la descripción moderna de la EP y no cabe duda que las últimas décadas han sido las más fructíferas en cuanto a conocimiento y mejoría en el tratamiento de la enfermedad.

FISIOLOGÍA DE LOS GANGLIOS BASALES

La base fisiológica de la enfermedad de Parkinson es la disfunción del sistema de los ganglios de la base (GB) debido a la depleción de dopamina, su principal modulador. Los trabajos que trazaron las primeras líneas del modelo actual de los GB vieron luz a finales de los años ochenta (12, 13). Los GB son núcleos subcorticales que incluyen el núcleo estriado (caudado y putamen), núcleo subtalámico (NST) y el globo pálido externo (Gpe) e interno (Gpi), con sus conexiones con la SNpc, la sustancia negra pars reticulata (SNr) y el núcleo ventro-lateral del tálamo. Estos núcleos están interconectados anatómicamente y funcionalmente y, mediante

proyecciones al tálamo y tronco cerebral (desde su *output* principal, el complejo Gpi/SNr), constituyen una intrincada red córtico-subcortical. Los GB están anatómicamente segregados en tres circuitos: motor, límbico y asociativo o cognitivo. La porción dorso-lateral de los GB constituye el circuito motor proyectando sobre el córtex motor primario y área motora suplementaria, la porción ventromedial de los núcleos, forma el circuito límbico y conecta con áreas límbicas corticales, y la porción anatómicamente localizada entre ambas proyecta sobre el córtex prefrontal formando el circuito asociativo (14).

Alteraciones de los ganglios basales características de la enfermedad de Parkinson

La depleción dopaminérgica resulta en alteraciones neurofisiológicas de la actividad de los GB que subyacen a los síntomas cardinales de la enfermedad.

Debido a la pérdida de estimulación dopaminérgica se produce una potenciación de la llamada vía **indirecta** o “inhibidora” de la selección del programa motor sobre la **directa** o “facilitadora” de movimiento. La falta de dopamina se traduce en una hiperactividad (incremento de la tasa de descarga) del NST y del complejo Gpi/SNr y por lo tanto una inhibición tálamo-cortical. Este aumento en la tasa de descarga ha sido asociado a estados de depleción dopaminérgica tanto en modelos animales de EP como en registro intraoperatorio de pacientes implantados con electrodos de estimulación cerebral profunda (15-17). Consistente con estos hallazgos, las discinesias inducidas por levodopa (es decir, la manifestación clínica opuesta al estado motor parkinsoniano) se asocian a una menor actividad en Gpi y NST (18). Además, la falta de dopamina produce una tendencia de las neuronas en los GB a descargar de manera oscilatoria en lugar de la activación tónica fisiológica. Debido a las múltiples interconexiones entre los GB y la de estos con tálamo y córtex, este patrón de descarga patológico se sincroniza en todo el sistema, a diferencia de lo que sucede en condiciones fisiológicas normales en que el patrón de descarga neuronal es funcionalmente específico para cada núcleo (19). Estudios de registro de potenciales de campo locales en los GB han relacionado el estado motor parkinsoniano con un patrón de descarga de predominio en banda beta (11-30Hz) y su reversión a banda gamma (60-80Hz) tras la toma de levodopa y consecuente mejoría clínica.

A pesar de los avances en el conocimiento del modelo de los GB, persisten algunos “gaps” y paradojas sin esclarecer como el origen del temblor o la contraintuitiva mejoría de las discinesias al realizar una lesión o estimulación palidal que no tiene explicación en el modelo actual.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La frecuencia reportada de la EP varía dependiendo de los criterios diagnósticos empleados, la población estudiada o los métodos epidemiológicos utilizados. La prevalencia de esta enfermedad se estima en 0,3% de la población general y siendo aproximadamente el 1% en mayores de 60 años. La incidencia estimada es de 8 a 18 por 100.000 habitantes/año (20). Casi todos los estudios epidemiológicos han mostrado que tanto la incidencia como la prevalencia de la EP es de 1,5 a 2 veces mayor en hombres que en mujeres, lo que ha sugerido un posible efecto protector de los estrógenos (21). Por otro lado, se trata de una enfermedad de distribución universal aunque se han sugerido diferencias interétnicas como un mayor riesgo en poblaciones hispanas (22).

La mayoría de los casos de la enfermedad de Parkinson son esporádicos, siendo el envejecimiento el principal factor de riesgo. Por otra parte, son conocidas algunas formas de EP causadas por una mutación genética específica. En el caso de la EP de inicio joven (<40 años) que representan alrededor del 5% de los pacientes con EP (23), la probabilidad de un origen genético es mayor que en los de inicio más tardío y principalmente se asocian a una herencia autosómica recesiva. En los pacientes con EP de inicio anterior a los 45 años, la mutación más común es la del gen de la *parkina*, presente en el 50% de los casos familiares y en el 15% de los esporádicos (24). Además, algunos factores ambientales como la exposición a pesticidas o traumatismos craneoencefálicos repetidos han sido asociados a un aumento de riesgo, mientras que otros como el consumo de cafeína, tabaco o alcohol, o la toma de antiinflamatorios no esteroides podrían ser factores protectores (25).

El pronóstico es muy variable aunque, en términos generales, la edad avanzada en el momento del diagnóstico y la presentación como forma rígido-acinética serían factores predictores de una progresión más rápida, mientras que la forma de inicio tremórico tiene mejor pronóstico (26). Aunque el arsenal terapéutico disponible ha mejorado sustancialmente la comorbilidad de la enfermedad y alargado la supervivencia de los pacientes con EP, la mortalidad sigue siendo ligeramente mayor que la de la población general (27).

CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Manifestaciones motoras

La EP se caracteriza por alteraciones fundamentalmente motoras (2, 28). Los signos cardinales típicos son el temblor de reposo que se presenta en el 70% de los casos y es típicamente grosero y de gran amplitud, con una frecuencia de entre 4 y 6Hz; la rigidez que es característicamente

en rueda dentada; y la acinesia, que se presenta tanto en movimientos espontáneos como en voluntarios, y típicamente, manifiesta con fatigabilidad y decremento progresivo de la amplitud durante movimientos repetitivos (29). Estas manifestaciones serían consecuencia de la pérdida de inervación dopaminérgica en el estriado (30). Debido a la heterogeneidad clínica de presentación, se ha intentado clasificar la enfermedad en subtipos, aunque no existe un consenso generalizado. Así, existiría la forma de predominio tremórico, con una ausencia relativa de otros síntomas, y la de predominio no tremórico que incluiría el fenotipo rígido-acinético y aquellos con inestabilidad y trastorno de la marcha (conocido como PIGD: *“postural instability and gait disorder”*). Además, podría definirse otro subgrupo con un fenotipo clínico mixto o indeterminado (31). Esta diferenciación tendría implicaciones pronósticas ya que el curso de la enfermedad difiere entre los subtipos, siendo los de predominio tremórico de evolución más lenta, menor incapacidad y menor riesgo de deterioro cognitivo que aquellos no tremóricos (32, 33).

Manifestaciones no motoras

El reconocimiento de los síntomas no motores ha ganado relevancia en los últimos años debido a su elevada prevalencia que se incrementa conforme la enfermedad progresa (hasta el 90% según la serie) y un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes que puede ser mayor que el de las manifestaciones motoras (34, 35). Éstos incluyen síntomas muy variados como apatía o depresión, alteraciones del sueño, disfunción autonómica o síntomas sensitivos (Tabla 1). Algunos síntomas como la hiposmia, el estreñimiento, la depresión, y el trastorno de conducta de sueño REM pueden preceder en varios años a las manifestaciones motoras clásicas y por lo tanto al diagnóstico de la enfermedad (36). Otros estudios sugieren también, la hipersomnia diurna, la alteración en la visión de los colores, la apatía, la fatiga y el dolor de origen “central” como posibles síntomas premotores. Es por ello que la existencia de este periodo prodromático es importante a nivel terapéutico ya que podría aportar una potencial ventana temporal para terapias modificadoras de la progresión en el momento en el que estén disponibles, y así prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad (37).

La aparición de estos síntomas se ha relacionado con la distribución de los cuerpos de Lewy en el sistema nervioso (sistema nervioso periférico, bulbo olfatorio, tronco cerebral, sistema límbico y corteza cerebral) según el mapa de sinucleopatía descrito por Braak y Braak. Sin embargo, su sustrato patológico no se explica completamente por esta hipótesis que, además, no define la extensión de la neurodegeneración (38). Algunos de estos síntomas pueden responder a la medicación dopaminérgica como puede observarse en la fluctuaciones no motoras (ver abajo), sin

TABLA 1. SÍNTOMAS NO MOTORES MÁS COMUNES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

- Síntomas neuropsiquiátricos: Depresión, ansiedad, apatía. Alucinaciones (sobre todo visuales), ilusiones y delirios que pueden ser inducidos por la medicación. Deterioro cognitivo leve y demencia. Trastorno del control de impulsos y síndrome de disregulación dopaminérgica (relacionados con agentes dopaminérgicos). Ataques de pánico.
- Ataques de pánico que pueden aparecer en los episodios “OFF”.
- Trastornos del sueño: Trastornos de conducta del sueño REM, hipersomnia diurna excesiva, ataques de sueño, insomnio, síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas.
- Síntomas sensitivos: Dolor, hiposmia, trastornos visuales (visión borrosa, diplopia, alteración en la visión de los colores).
- Fatiga.
- Disfunción autonómica: Urgencia y frecuencia miccional, nicturia, disfunción sexual, hiperhidrosis e hipotensión ortostática.
- Síntomas gastrointestinales: Sialorrea, disfagia, estreñimiento.

embargo, en el origen de muchos otros estarían implicados otros sistemas de neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y acetilcolina y requieren de un tratamiento específico (Tabla 2) (34).

A pesar de su relevancia, los síntomas no motores en la EP son frecuentemente poco reconocidos, probablemente porque la consulta médica se centra fundamentalmente en las manifestaciones motoras, pero también porque el profesional sanitario puede no ser consciente de que estos síntomas son propios de la enfermedad. Existen escalas validadas como el NMS-Quest, SCOPA o la escala UPDRS que son de utilidad para el reconocimiento y valoración de estos síntomas (34).

Progresión de la enfermedad

Conforme la enfermedad avanza, las manifestaciones motoras cardinales, que habitualmente se presentan inicialmente en un solo hemicuerpo, se generalizan afectando también al lado contralateral, aunque la enfermedad suele mantener cierto grado de asimetría a lo largo de su evolución. Además, mayor denervación dopaminérgica resulta en una peor capacidad para

TABLA 2. FÁRMACOS COMÚNMENTE EMPLEADOS EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

INDICACIÓN	DOSIS INICIAL (MG)	POSOLOGÍA HABITUAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO (MG/DÍA)	EFFECTOS ADVERSOS MÁS RELEVANTES
<i>Manifestaciones motoras</i>				
Rasagilina*	1	cada 24h	1	cefaleas, náuseas, pesadillas, TCI
Levodopa/ Carbidopa*	50/12.5	cada 8h	300/75 - 1000/100	náuseas, hipotensión, fluctuaciones motoras
Rotigotina*	2	cada 24h	6 - 8	náuseas, edema EE.II, somnolencia, TCI, rash
Ropinirol*	0,25 SR 2 ER,0	cada 8h SR cada 24h ER	1,5 - 3 8 - 24	náuseas, edema EE.II, omnolencia, TCI
Pramipexol*	0,088 SR 0,26 ER	cada 8h SR cada 24h ER	1,1 - 3,3 1,05 - 3,15	náuseas, edema EE.II, somnolencia, TCI
Apomorfina subcutánea*	1 - 10	según prescripción	3 - 30	náuseas, hipotensión, TCI, nódulos
Entacapona*	200	cada 8h	600 - 2000	clínica gastro-intestinal, orina rojiza
Tolcapona*	100	cada 8h	300 - 600	hepatotoxicidad (vigilar), gastrointestinales
Trihexifenidilo*¶	1	cada 8h	5 - 15	deterioro cognitivo, gastrointestinales,
<i>Disquinesias/Fluctuaciones</i>				
Amantadina*	100	cada 24h	200 (2 tomas)	edema, livedo reticularis, insomnio, TCI
Safinamida	50	cada 24h	50-100	náusea, mareo, fatiga, cefalea
<i>Depresión/Ansiedad</i>				
Nortriptilina	20 - 40	cada 8h	30 - 150	sequedad de boca, estreñimiento, hipotensión
Venlafaxina	75	cada 12h	150 - 375	astenia, gastrointestinales, disfunción sexual
Paroxetina	20	cada 24h	60	hipotensión, gastrointestinales, disfunción sexual
<i>Psicosis/TCI¹</i>				
Clozapina	12.5	cada 12h	200 - 300	agranulocitosis (vigilar), somnolencia
Quetiapina	25	cada 12/24h	150	somnolencia, hipotensión, gastrointestinales
<i>RBD²</i>				
Clonazepam	0,25 - 0,5	por la noche	0,5 - 4	somnolencia, fatiga, mareo
Melatonina	3	por la noche	3-12	somnolencia, fatiga, mareo

Continúa en página siguiente.

INDICACIÓN	DOSIS INICIAL (MG)	POSOLOGÍA HABITUAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO (MG/DÍA)	EFFECTOS ADVERSOS MÁS RELEVANTES
<i>Hipotensión ortostática</i>				
Fludrocortisona	0,1	cada 24h	0,1-0,2	hipokalemia, edema, insuficiencia cardiaca, hipertensión supina
Midodrina	2,5	cada 8h	7,5-30	parestesias, prurito, hipertensión supina
Piridogstismina	30	cada 8h	90-180	dolor abdominal, náuseas, sialorrea
<i>Disfunción genitourinaria</i>				
Sildenafil (disfunción eréctil)	50	30'-60' antes de relación	100	cefalea, rubefacción, percepción anormal de colores
Tropio (vejiga hiperactiva)	20	cada 12h	40	sequedad de boca, glaucoma, taquicardia
Darifenacina (vejiga hiperactiva)	7,5	cada 24h	15	sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa
Mirabegron (vejiga hiperactiva)	25	cada 24h	50	hipertensión arterial, taquicardia y cefalea
<i>Deterioro cognitivo</i>				
Rivastigmina	1,5 (oral)/4,6 (parche)	cada 12/24h	3-12/ 4,6-13,3	náuseas, vómitos, bradicardia, cefalea
<i>Estreñimiento</i>				
Macrogol/ Polietilenglicol	4gr	por la mañana	8gr	diarrea, dolor y distensión abdominal
Lactulosa	10-20	día	60	diarrea, dolor y distensión abdominal

1TCI: Trastorno de control de impulsos. Se suele recomendar reducir o eliminar lentamente agonistas dopaminérgicos primero si el paciente toma, antes de empezar con los fármacos descritos 2RBD: Trastorno de conducta de sueño en la fase REM; SR: liberación estándar (*standard release*); ER: liberación retardada (*extended release*); EE.II: Extremidades inferiores *Pueden inducir alucinaciones y/o psicosis † Usado para el tratamiento del temblor principalmente.

almacenar, recaptar y liberar la levodopa ingerida, por lo que la concentración de dopamina en el cerebro se vuelve progresivamente más errática resultando en las típicas complicaciones en relación con el tratamiento dopaminérgico. Éstas incluyen las fluctuaciones motoras: deterioro fin de dosis cuando la toma de dopamina no mantiene el efecto hasta la toma sucesiva, fallo del efecto de una dosis, o bloqueos repentinos; las fluctuaciones no motoras, entre los que destacan ansiedad, sudoración profusa, bradipsiquia, fatiga y acatisia y las disquinesias: la distonia dolorosa del bloqueo matutino, las disquinesias de pico de dosis cuando el nivel de dopamina es máximo o las difásicas cuando el paciente está pasando del estado

de bloqueo al estado ON o viceversa y la concentración de dopamina está en ascenso o descenso.

Con la progresión de la enfermedad aparece el deterioro de las llamadas manifestaciones axiales, que incluyen manifestaciones motoras que pueden ser gravemente incapacitantes como son la alteración de los reflejos posturales y la imantación de la marcha, la hipofonía, la disartria y la disfagia. Los estudios prospectivos muestran que, tras 20 años de evolución, el 87% de los pacientes sufre caídas y el 81% imantación (39). Estas alteraciones constituyen uno de los principales problemas en la EP avanzada ya que no suelen responder al tratamiento dopaminérgico en igual medida

que las manifestaciones motoras cardinales. Mientras que las alteraciones del equilibrio pueden resultar en caídas y complicaciones secundarias a éstas, la disfagia, que inicialmente es a líquidos, puede aumentar el riesgo de neumonías por aspiración (27).

Finalmente, cabe destacar la prevalencia de la demencia en la EP, que ocurre en el 83% de los pacientes tras 20 años de enfermedad (39). Esta demencia se caracteriza por el deterioro en diferentes dominios cognitivos como son la atención, la función ejecutiva, la memoria y la función visuoespacial, junto con síntomas neuropsiquiátricos como cambios afectivos, las alucinaciones (de predominio visual), y la apatía (40). Este estadio contribuye de manera marcada a la pérdida de autonomía del paciente, lo que conlleva un alto impacto tanto en su calidad de vida como la de sus familiares (41). El deterioro cognitivo leve (DCL) en la EP se considera un factor de riesgo de demencia (42-44) y afecta al 26.7% de los pacientes con EP no dementes (45). Este estadio es heterogéneo y a pesar de no conocerse con exactitud qué subtipo de DCL predice la progresión a demencia, algunos estudios apuntan a que una disfunción cortical posterior (principalmente alteración en función visuoespacial y fluencia verbal semántica) implica mayor riesgo de demencia (46, 47). Se han descrito otros factores de riesgo de la demencia en la EP, siendo los más importantes la edad, la presencia de alucinaciones visuales y además el endofenotipo rígido-acinético ya mencionado previamente (48, 49).

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El diagnóstico de la EP en vida es un diagnóstico de sospecha clínica. El diagnóstico "definitivo" precisa de la confirmación de los hallazgos neuropatológicos característicos, es decir, pérdida neuronal a nivel de la SNc y la presencia de cuerpos y neuritas de Lewy, y solo puede hacerse una vez que el sujeto ha fallecido (50). No obstante, los criterios clínicos más empleados son los del Banco de Cerebros del Reino Unido (Tabla 3) y permiten definir con una precisión elevada, cercana al 75-95%, que realmente se trata de una enfermedad de Parkinson (51). Se fundamentan en:

- i. La presencia de un parkinsonismo (definido por bradicinesia -o lentitud de movimiento- y al menos otro signo motor).
- ii. La exclusión de otras causas justificantes, generalmente descartadas por los antecedentes del paciente y el examen físico neurológico (ver más adelante)
- iii. La existencia de datos característicos de la enfermedad de Parkinson que apoyen este diagnóstico (50). Recientemente, la *Movement Disorder Society* (MDS) ha

publicado unos nuevos criterios que están pendientes de ser formalmente validados (51) y que se fundamentan en los mismos principios que los criterios "clásicos" del Banco de Cerebros del Reino Unido.

Los elementos fundamentales para llegar a este diagnóstico clínico son una anamnesis y una exploración neurológica detalladas. En la anamnesis, debemos resaltar como elementos sugestivos de EP el curso lentamente progresivo de la clínica cardinal motora (o parkinsonismo) y su distribución típicamente asimétrica (52). Es fundamental interrogar respecto a la medicación actual, ya que muchos fármacos debido a su acción bloqueante dopaminérgica pueden inducir un parkinsonismo farmacológico: los neurolépticos con la excepción de la clozapina y la quetiapina (53), algunos antieméticos como la metoclopramida, fármacos para tratar la flatulencia (cleboprida) y antivertiginosos (sulpiride y tietilperazina) entre otros (54). El parkinsonismo secundario a fármacos suele tener características distintas a la EP idiopática ya que la clínica es predominantemente rígido-acinética y su presentación simétrica.

En la exploración neurológica, aparte de objetivar las manifestaciones motoras características de la EP (temblor de reposo, rigidez, bradicinesia) para apoyar la sospecha clínica, se debe descartar la presencia de signos atípicos sugestivos de otras causas parkinsonismos, como son parálisis supranuclear de la mirada (característico de la parálisis supranuclear progresiva o PSP), la existencia de alteraciones cerebelosas o del equilibrio (típicas de la atrofia multisistema o AMS y de la PSP), déficits cognitivos clínicamente significativos de inicio precoz, signos corticales como apraxia motora o alteraciones de la sensibilidad cortical (especialmente en el síndrome/ degeneración córtico basal gangliónica o DCB) y disfunción autonómica (propio de la AMS) (55). Un "ensayo terapéutico" con levodopa puede también ayudar al diagnóstico en casos dudosos, ya que la EP responde de forma significativa al tratamiento mientras que en los parkinsonismos secundarios y atípicos la respuesta suele ser más limitada.

Aunque no es estrictamente necesario para el diagnóstico, a todo paciente con sospecha de EP se le debería realizar una analítica general básica con medición de hormonas tiroideas. Las guías NICE elaboradas por el instituto de salud Británico desaconsejan realizar pruebas complementarias de forma rutinaria (*Royal College of Physicians* (UK), 2006), sin embargo, realizar una Resonancia Magnética de cráneo puede ser de utilidad para descartar lesiones isquémicas crónicas cuando hay sospecha de un parkinsonismo vascular o en casos en que se sospeche el diagnóstico de parkinsonismo atípico, ya que existen hallazgos característicos de cada entidad que permiten orientar el

TABLA 3. CRITERIOS DEL BANCO DE CEREBROS DE REINO UNIDO PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA

1 ^{er} paso – Diagnóstico del síndrome parkinsoniano
<ul style="list-style-type: none"> • Bradicinesia (lentitud en el inicio del movimiento voluntario con reducción progresiva de la velocidad y la amplitud del mismo tras una acción repetida). • Además uno de los siguientes signos: <ul style="list-style-type: none"> – Rigidez muscular. – Temblor de reposo a 4–6 hercios. – Inestabilidad postural no debida a afectación visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva primaria.
2 ^o paso – Criterios de exclusión de enfermedad de Parkinson
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de <i>ictus</i> de repetición con una progresión escalonada de los signos parkinsonianos. • Antecedente de traumatismos craneoencefálicos repetidos. • Antecedente de encefalitis. • Antecedente de crisis oculógiras. • Tratamiento con neurolépticos al inicio de la sintomatología. • Existencia de más de un familiar afecto. • La enfermedad remite de forma sostenida. • Afectación estrictamente unilateral después de tres años. • Paresia supranuclear de la mirada. • Signos cerebelosos. • Afectación autonómica importante de forma precoz. • Aparición de demencia de forma precoz con alteración en memoria, lenguaje y praxias. • Signo de Babinski. • Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en un scanner cerebral. • Respuesta negativa a una dosis suficiente de levodopa (una vez excluida malabsorción). • Exposición a MPTP
3 ^{er} paso – Datos de apoyo positivos durante el seguimiento de la enfermedad (Se requieren tres o más para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson establecida)
<ul style="list-style-type: none"> • Inicio unilateral. • Presencia de temblor de reposo. • Curso progresivo. • Asimetría mantenida con predominio de la afectación en un lado del cuerpo • Respuesta excelente a levodopa (70–100%) • Presencia de discinesias marcadas inducidas por levodopa. • Respuesta a levodopa tras cinco o más años. • Duración de la enfermedad diez o más años

MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine.

N.B. Estos criterios están siendo revisados y mejorados por la *Movement Disorders Society* actualmente (Berg 2015).

diagnóstico. Estudios de neuroimagen funcional como el SPECT de transportadores de dopamina o DaTSCAN o el PET con el trazador [18F]-L-6-fluorodopa, evalúan la integridad de la vía dopaminérgica (Figura 1) y pueden ayudar en casos en que exista la duda entre una EP tremórica o temblor esencial (*Royal College of Physicians* (UK), 2006). Este tipo de pruebas también son útiles para descartar parkinsonismos farmacológicos (56) y en el diagnóstico diferencial de EP con parkinsonismos atípicos, sobre todo si se complementan con estudios del transportador de dopamina postsináptico o IBZM (57). En algunos pacientes concretos pueden ser de utilidad otros estudios específicos como una valoración urológica (ecografía y/o estudio urodinámico) en el caso de sospecharse una disfunción vesical (58), un estudio del sistema nervioso autónomo en el caso de existir hipotensión ortostática (59) o un estudio electromiográfico en el caso de sospecharse una polineuropatía concomitante (60).

Finalmente, los estudios genéticos con análisis del probando para las mutaciones más frecuentes sólo se recomienda en casos con clara transmisión familiar con varios familiares de primer grado afectados (24).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los tratamientos actualmente disponibles tienen un efecto estrictamente sintomático (61). Ningún fármaco ha demostrado efecto curativo (o neuroprotector) en

los ensayos clínicos realizados hasta la fecha (62). El tratamiento de los síntomas debe estar adaptado al tiempo de evolución, fase de la enfermedad (precoz versus avanzada), al tipo de sintomatología presente y la discapacidad que conlleva (motora y no motora).

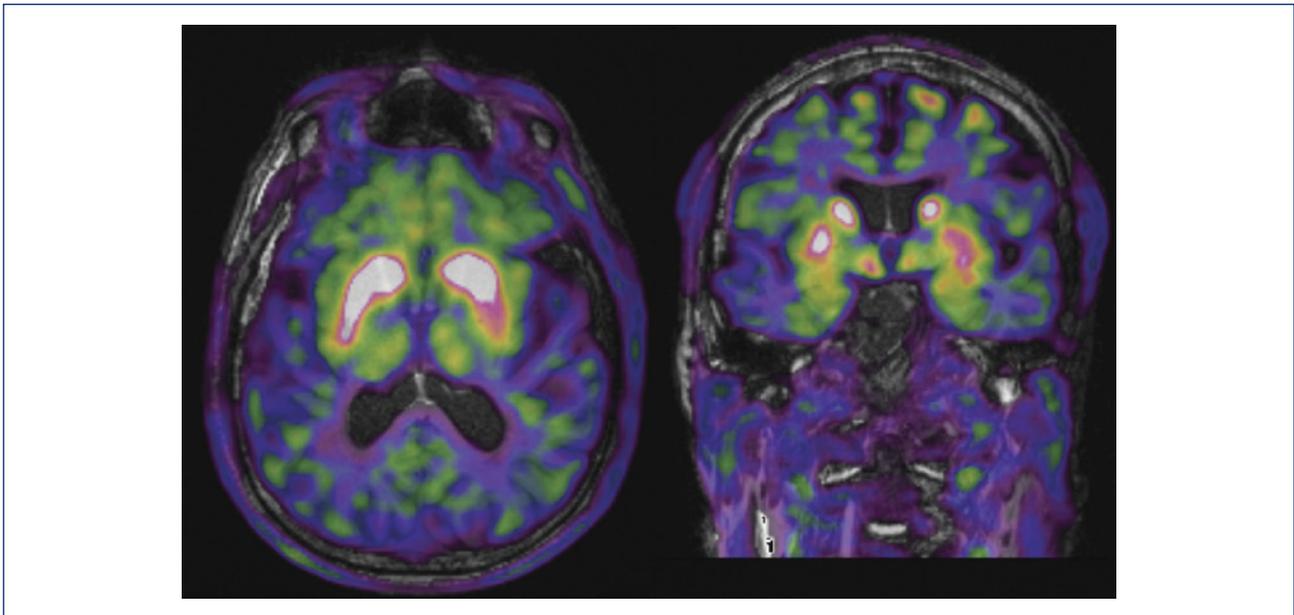
Enfermedad de Parkinson precoz

Aspectos motores

La levodopa o precursor oral de la dopamina es el *gold-standard* y fármaco más eficaz para el tratamiento de las manifestaciones motoras de la EP (63). Sin embargo, actualmente existen otras múltiples estrategias terapéuticas farmacológicas que están resumidas en la Tabla 2.

Desde la aparición de la levodopa, otros fármacos que demostrado eficacia de la enfermedad tanto en cuánto a la clínica motora como a algunos aspectos no motores. Entre ellos destacan la rasagilina (MAO-B) y los agonistas dopaminérgicos no ergóticos como la rotigotina, pramipexol o ropinirol. Éstos últimos tiene un perfil similar sin claros efectos de clase aunque se han propugnado algunas diferencias entre ellos especialmente en cuánto a efectos adversos. Los agonistas dopaminérgicos ergóticos (cabergolina, bromocriptina, lisuride) han caído en desuso debido a un posible aumento de riesgo de fibrosis valvular cardíaca, por lo que si se utilizan, requieren controles ecográficos rutinarios (64).

FIGURA 1. PET DE FLUORODOPA QUE MUESTRA UN PATRÓN DE DENERVACIÓN ESTRIATAL CARACTERÍSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON



Déficit de captación a nivel posterior de ambos putámenes de distribución claramente asimétrica (en este caso de predominio en el estriado izquierdo).

Normalmente, la decisión de empezar el tratamiento se debe individualizar y consensuar con el paciente, aunque no debiera aplazarse sino existe razón para ello (65). En estadios iniciales de la enfermedad puede comenzarse con rasagilina en monoterapia. Sin embargo, debido a que su efecto sintomático es relativamente reducido, ante una afectación clínica con repercusión en la vida del paciente, se puede combinar con agonistas dopaminérgicos o levodopa o empezar directamente con éstos como tratamiento.

Le elección de iniciar agonistas o levodopa suele hacerse en función de la edad. Los primeros se usan de inicio sobre todo en personas menores de sesenta años, mientras que la levodopa de inicio se reservaría para sujetos de mayor edad. Esta práctica buscaría diferir las complicaciones motoras inherentes al uso de esta última (65). Sin embargo, recientemente, se ha demostrado que el desarrollo de complicaciones motoras depende del tiempo de evolución de la enfermedad y no del tiempo desde el inicio de la levodopa (66), por lo que no se debe retrasar su administración si el paciente lo requiere para un buen control clínico (67).

A medida que la enfermedad va progresando y en función del beneficio sintomático obtenido, la dosis se va optimizando según el rango terapéutico habitual de cada fármaco (Tabla 2) y, cuando esto ya no es posible en monoterapia, es habitual asociar otro fármaco o, en el caso que no se esté administrando, iniciar tratamiento con levodopa (61). Existen fórmulas publicadas que determinan las dosis de todos estos fármacos en dosis equivalente de levodopa y que ayudan a la hora de ajustar el tratamiento (68).

Es recomendable advertir a los pacientes que deben ingerir la levodopa antes de las comidas y sin contenido gástrico ya que la digestión interfiere con su absorción pudiendo volverla más errática y consecuentemente afectar su eficacia (69). Si no se obtiene beneficio a pesar de haber alcanzado una dosis adecuada durante un periodo de tiempo suficiente (p.e. 600mg de levodopa por un periodo al menos de 12 semanas) es razonable considerar un diagnóstico alternativo y realizar exploraciones complementarias si es necesario (70).

En la Tabla 2 se pueden encontrar las complicaciones más frecuentemente asociadas a los tratamientos médicos utilizados en la EP. El efecto adverso más frecuente en fármacos con efecto dopaminérgico son las náuseas o vómitos. Para evitarlos, se aconseja premedicar con domperidona cada ocho horas al inicio del tratamiento y durante el periodo de aumento de dosis (generalmente

un mes) (71). Este antiemético no presenta efectos secundarios motores a diferencia de otros como la metoclopramida, que pueden empeorar el parkinsonismo. Tras 30 años de experiencia clínica no se han observado efectos secundarios importantes, sin embargo, en los últimos años existe una alarma en algunos países por un posible riesgo de cardiotoxicidad. Por ello, es recomendable mantener la dosis mínima necesaria y retirar la medicación progresivamente cuando el paciente tolere bien la medicación dopaminérgica (72). La somnolencia diurna secundaria a la levodopa también es relativamente frecuente y puede ser consecuencia de su efecto hipotensor. Por ello, en pacientes que la sufran se recomienda realizar tomas sistemáticas de la presión arterial y si se objetiva una disminución significativa, reducir hipotensores en el caso que el paciente los esté tomando, utilizar medias compresivas y/o asociar domperidona.

Aspectos no motores

En general, antes de iniciar un medicamento específico para el tratamiento de manifestaciones no motoras, la primera medida a tomar es la optimización de los fármacos dopaminérgicos. Algunos síntomas no motores como la apatía o el dolor pueden estar causados a un estado hipodopaminérgico en el contexto de una pauta de tratamiento insuficiente y se ha demostrado que pueden mejorar tras administrar agonistas o levodopa (73, 74). Si la clínica no mejora tras un ajuste terapéutico con fármacos dopaminérgicos, se debe iniciar tratamiento específico. La Tabla 2 recoge los fármacos generalmente empleados para cada problema.

Enfermedad de Parkinson avanzada

Como se ha comentado anteriormente, a medida que la enfermedad progresa la ventana terapéutica para conseguir un buen control sintomático sin efectos adversos o complicaciones derivadas del tratamiento médico se estrecha (75). En un primer momento, el uso de fármacos de liberación prolongada, la fragmentación de las dosis de levodopa oral o añadir terapias potenciadores del efecto de la levodopa como tolcapona, entacapona, selegilina o rasagilina pueden aminorar las fluctuaciones, disminuyendo los estados de "on" con discinesias o alteraciones comportamentales y los "off" o deterioro de fin de dosis (76-79). Más recientemente, el safinamida ha mostrado aumentar en tiempo en "on" sin un incremento de las discinesias (80), por lo que podría ser útil como tratamiento adyuvante a la levodopa en pacientes fluctuantes. Para los bloqueos, especialmente si se presentan de manera impredecible o repentina, también es útil la administración puntual de inyecciones subcutáneas de apomorfina, un potente agonista dopaminérgico de

efecto rápido pero corta duración (81). Sin embargo, esta mejoría suele ser temporal y, a los pocos meses, se requiere un enfoque terapéutico distinto con lo que llamamos terapias “avanzadas”.

Actualmente existen cuatro tratamientos que se pueden aplicar a pacientes que no son óptimamente controlables con terapia médica convencional. La tabla 4 recoge estos tratamientos y sus indicaciones principales.

Del que existe una experiencia clínica más dilatada es de la bomba de perfusión subcutánea de apomorfina. Se trata de un dispositivo que aporta de manera continua una dosis regulable de apomorfina a través de una aguja subcutánea que normalmente se coloca a nivel del abdomen. Este tratamiento ha mostrado eficacia tanto en el tratamiento de la clínica motora de la EP (82) como de las complicaciones derivadas del uso de levodopa (83), así como aspectos no motores como el sueño (84), síntomas gastrointestinales (85) o urinarios (86). Sus principales complicaciones potenciales son la inducción de síndrome confusional, alucinaciones y trastorno del control de impulsos, por lo que debe evitarse en pacientes con alteración cognitiva y utilizarse con precaución en pacientes con antecedente de trastorno del control de impulsos; y la aparición de nódulos subcutáneos en los lugares de punción, para evitarlos se recomienda variar diariamente la posición de la aguja y una buena higiene de la zona de punción. Éstos pueden ser tratados realizando masajes o con ultrasonidos en los lugares de inyección (87). Otro tratamiento “avanzado” es la bomba de infusión intestinal de gel de levodopa/carbidopa (LCIG de su acrónimo en inglés). Tras la realización de una gastrostomía percutánea para la colocación de una sonda a nivel del duodeno, ésta se conecta con una bomba de perfusión que administra de manera continua levodopa en forma de gel. El fundamento de este tratamiento es evitar el paso de la medicación por el estómago, permitiendo una absorción menos errática del fármaco y, por lo tanto, una estimulación dopaminérgica continua. Basándose en este mecanismo, la LCIG ha mostrado mejorar las fluctuaciones motoras y reducir discinesias (88), así como ser eficaz en el tratamiento de síntomas no motores como el sueño, la fatiga o síntomas gastrointestinales (89). La principal limitación de esta terapia son las complicaciones locales o de funcionamiento del dispositivo como la migración de la sonda o infección de punto de entrada, que, aunque son tratables y poco graves, pueden llegar a tasas de hasta el 63% (90).

Un abordaje conceptualmente distinto es la estimulación cerebral profunda (ECP) de núcleos del cerebro. Tras mostrar eficacia en el talámo para el control de distintos

tipos de temblor (incluido el temblor de la EP) a principios de los 90 (91), la estimulación bilateral del NST mostró mejoría de todas las manifestaciones motoras de la EP (92). Actualmente, la ECP es un tratamiento aceptado y aplicado en todo el mundo, y ha mostrado, en ensayos randomizados y controlados, superioridad frente al tratamiento médico en cuanto a mejoría de manifestaciones motoras y calidad de vida (93-95). Por otro lado, la ECP del GPi, aunque tendría una eficacia menor que la del NST para las manifestaciones motoras, tiene un mayor efecto directo sobre las discinesias, que en el caso de la ECP del NST mejoran secundariamente al decremento de levodopa (96). Aunque se ha considerado que la estimulación del GPi presenta menor tasa de complicaciones neuropsiquiátricas, evidencias recientes ponen en tela de juicio esa conclusión (97, 98). Entre las posibles complicaciones, las potencialmente más graves son la hemorragia cerebral sintomática y la infección del material implantado. Su frecuencia de presentación, es sin embargo, relativamente baja, con unas tasas del 2,1% y 1,2-15,2% respectivamente (99). La mortalidad periprocedimiento se sitúa aproximadamente en el 1,1% (99), incluyendo un leve aumento del riesgo de suicidio especialmente cuando se presenta depresión postoperatoria (100). Un efecto adverso potencialmente importante tras la cirugía es la aparición del llamado “síndrome hipodopaminérgico” que manifiesta en forma de apatía, depresión y ansiedad y que es secundario a la disminución de fármacos dopaminérgicos permitida por la mejoría motora de la estimulación (101, 102). Para revertirlo es necesario reintroducir o volver a aumentar las dosis de fármacos con acción dopaminérgica ya que el aumento de parámetros de estimulación tiene poco o nulo efecto sobre dicha sintomatología (73).

Finalmente, es posible que estemos viviendo un renacer de los abordajes cerebrales lesionales para el tratamiento de la EP gracias al reciente desarrollo del ultrasonido focal de alta intensidad guiado por RM (HIFU). Este procedimiento, basado en la realización de termolesiones por confluencia de haces de ultrasonido en un punto del cerebro guiadas por RM, ha mostrado ser seguro y eficaz para el tratamiento del temblor esencial y parkinsoniano con la realización de talamotomía (11, 103, 104) y, actualmente, se están realizando lesiones en el NST con resultados prometedores. Las principales ventajas de esta técnica son que, al no tratarse de un tratamiento quirúrgico, se reduce drásticamente la invasividad y las posibles complicaciones derivadas de un acto quirúrgico, así como la duración del periodo de convalecencia post-tratamiento, que es virtualmente inexistente. Además, el ultrasonido permite incrementar la temperatura de la diana elegida en un rango en que se observa el efecto clínico transitorio sin provocar una lesión definitiva. Con esto se

TABLA 4. TERAPIAS AVANZADAS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

TRATAMIENTO AVANZADO	CANDIDATO CLÍNICO IDEAL
ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA	<p>Paciente con enfermedad de Parkinson con buena respuesta a levodopa que presenta síntomas motores o complicaciones derivadas del tratamiento dopaminérgico que no son controlables con fármacos.</p> <p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad mayor de 70 años (no es contraindicación absoluta) - Deterioro cognitivo. - Alteración psiquiátrica activa (indicado en pacientes con trastorno del control de impulsos secundario a los agonistas dopaminérgicos aunque con previa retirada de los mismos). - Parkinsonismos que no sean enfermedad de Parkinson.
BOMBA DE APOMORFINA	<p>Paciente con enfermedad de Parkinson que presenta fluctuaciones motoras y no motoras no controlables con tratamiento médico. Puede ser utilizada en espera de la cirugía.</p> <p>Precauciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que han presentado alucinaciones. - Pacientes con deterioro cognitivo. - Pacientes sin soporte social o familiar para colocación/mantenimiento de la bomba. - Pacientes con poco tejido subcutáneo (mayor riesgo de intolerancia a punciones diarias). - No recomendado para tratar temblor farmacoresistente.
BOMBA DE LEVODOPA/ CARBIDOPA ENTERAL	<p>Paciente con enfermedad de Parkinson que presenta fluctuaciones motoras y no motoras y discinesias. De elección ante pacientes con deterioro cognitivo leve-moderado.</p> <p>Precauciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sin soporte social o familiar para colocación/mantenimiento de la bomba. - No recomendado para tratar temblor farmacoresistente.
ULTRASONIDO FOCAL DE ALTA INTENSIDAD*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Subtalamotomía: paciente con enfermedad de Parkinson que presenta manifestaciones motoras de distribución asimétrica no suficientemente controlados con tratamiento farmacológico. 2. Talamotomía: pacientes con enfermedad de Parkinson marcadamente tremórica (temblor significativamente más severo que el resto de manifestaciones motoras). <p>Consideraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A valorar conveniencia en pacientes con marcada clínica bilateral. - Contraindicado en pacientes con alteración psiquiátrica activa o deterioro cognitivo establecido.

*Tratamiento no aprobado y en fase de estudio clínico. Las recomendaciones están basadas en consideraciones clínicas.

monitorizan en tiempo real tanto los efectos beneficiosos como los adversos, antes de provocar la ablación, por lo que, en caso necesario, se reajusta el lugar de sonicación y se localiza la diana terapéutica óptima minimizando el riesgo de secuelas neurológicas permanentes. La principal limitación actual es la unilateralidad de los abordajes lesionales, dado que, como muestra la experiencia previa con cirugía esteroatáxica clásica, las ablaciones bilaterales podrían llegar a un aumento del riesgo de complicaciones neurológicas permanentes como disartria (105). Sin embargo, al no tener un abordaje quirúrgico, la menor invasividad de esta técnica podría potencialmente permitir la realización de lesiones bilaterales sin efectos adversos neurológicos.

CONCLUSIÓN

La EP condiciona la calidad de vida de las personas que la sufren y se está convirtiendo en un problema de salud pública progresivamente mayor debido a su elevada frecuencia. Conocer los aspectos clínicos de la enfermedad, así como el manejo diagnóstico y estrategias terapéuticas aparece como una obligación del neurólogo, con el objetivo de ofrecer la mejor asistencia a sus pacientes con un menor coste sobre el conjunto de la sociedad. A pesar de que una posible curación se vislumbra lejana, el enlentecimiento de la progresión o un mejor control terapéutico con nuevas terapias farmacológicas o avanzadas como el HIFU son el objetivo para el futuro a corto plazo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stern G. Did parkinsonism occur before 1817? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;Suppl:11-2.
2. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy*. London: Sherwood Neely & Jones; 1817.
3. Goetz CG. Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1(1):27-32.
4. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov Disord*. 2008;23(6):777-83.
5. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*. 1957;180(4596):1200.
6. Birkmayer W, Hornykiewicz O. [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia.]. *Wien Klin Wochenschr*. 1961;73:787-8.
7. Cotzias GC. L-Dopa for Parkinsonism. *N Engl J Med*. 1968;278(11):630.
8. Hassler R, Riechert T. [Symptomatology & surgery of extrapyramidal movement disorders.]. *Med Klin (Munich)*. 1958;53(19):817-24.
9. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neurosurgery*. 1992;76(1):53-61.
10. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*. 1995;345(8942):91-5.
11. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *The New England journal of medicine*. 2013;369(7):640-8.
12. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-81.
13. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*. 1990;13(7):281-5.
14. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23 Suppl 3:S548-59.
15. Leblois A, Meissner W, Bezard E, Bioulac B, Gross CE, Boraud T. Temporal and spatial alterations in GPi neuronal encoding might contribute to slow down movement in Parkinsonian monkeys. *Eur J Neurosci*. 2006;24(4):1201-8.
16. Dostrovsky JO, Hutchison WD, Lozano AM. The globus pallidus, deep brain stimulation, and Parkinson's disease. *Neuroscientist*. 2002;8(3):284-90.
17. Zhang QJ, Liu X, Liu J, Wang S, Ali U, Wu ZH, et al. Subthalamic neurons show increased firing to 5-HT2C receptor activation in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Brain Res*. 2009;1256:180-9.
18. Papa SM, Desimone R, Fiorani M, Oldfield EH. Internal globus pallidus discharge is nearly suppressed during

- levodopa-induced dyskinesias. *Annals of neurology*. 1999;46(5):732-8.
19. Vitek JL, Giroux M. Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: model for dyskinesia. *Ann Neurol*. 2000;47(4 Suppl 1):S131-40.
 20. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-35.
 21. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(8):819-24.
 22. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology*. 2003;157(11):1015-22.
 23. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1998;13(6):885-94.
 24. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015.
 25. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of neurology*. 2012;72(6):893-901.
 26. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):968-75.
 27. Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G. Parkinson disease and risk of mortality: a prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology*. 2008;70(16 Pt 2):1423-30.
 28. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *The New England journal of medicine*. 1998;339(15):1044-53.
 29. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1128-39.
 30. Fahn S, Libsch LR, Cutler RW. Monoamines in the human neostriatum: topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea, and tremor. *Journal of the neurological sciences*. 1971;14(4):427-55.
 31. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(4):409-15.
 32. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990;40(10):1529-34.
 33. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, De Haan RJ, Schmand B. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2009;15(3):426-37.
 34. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(10):717-23.
 35. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2014;29(2):195-202.
 36. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2007;13 Suppl:S2-7.
 37. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(5):608-16.
 38. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
 39. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(6):837-44.
 40. Emre M. Clinical features, pathophysiology and treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *Handbook of clinical neurology*. 2007;83:401-19.
 41. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(8):938-42.
 42. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2012;27(3):349-56.
 43. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(9):1343-9.
 44. Gasca-Salas C, Clavero P, Garcia-Garcia D, Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC. Significance of visual hallucinations and cerebral hypometabolism in the risk of dementia in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Human brain mapping*. 2015.
 45. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010;75(12):1062-9.
 46. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of

- Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009;132(Pt 11):2958-69.
47. Hobson P, Meara J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *International journal of geriatric psychiatry*. 2015;30(10):1048-55.
 48. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of neurology*. 2003;60(3):387-92.
 49. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 6):1755-62.
 50. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1992;42(6):1142-6.
 51. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2015;30(12):1591-601.
 52. Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(9):796-802.
 53. Group TPS. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(10):757-63.
 54. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(12):2226-31.
 55. Williams DR, Litvan I. Parkinsonian syndromes. *Continuum*. 2013;19(5 Movement Disorders):1189-212.
 56. Lorberboym M, Treves TA, Melamed E, Lampl Y, Hellmann M, Djaldetti R. [123I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(4):510-4.
 57. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kuhn A, Ludemann L, Arnold G, et al. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *Journal of neural transmission*. 2005;112(5):677-92.
 58. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(1):2-12.
 59. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *The New England journal of medicine*. 2008;358(6):615-24.
 60. Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology*. 2011;77(22):1947-50.
 61. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2013;20(1):5-15.
 62. Meissner WG, Frasier M, Gasser T, Goetz CG, Lozano A, Piccini P, et al. Priorities in Parkinson's disease research. *Nature reviews Drug discovery*. 2011;10(5):377-93.
 63. Hornykiewicz O. 50 years of levodopa. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2015;30(7):1008.
 64. Tran T, Brophy JM, Suissa S, Renoux C. Risks of Cardiac Valve Regurgitation and Heart Failure Associated with Ergot- and Non-Ergot-Derived Dopamine Agonist Use in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review of Observational Studies. *CNS drugs*. 2015;29(12):985-98.
 65. Nutt JG, Wooten GF. Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2005;353(10):1021-7.
 66. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*. 2014;137(Pt 10):2731-42.
 67. Fox SH, Lang AE. 'Don't delay, start today': delaying levodopa does not delay motor complications. *Brain*. 2014;137(Pt 10):2628-30.
 68. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(15):2649-53.
 69. Muller T, Erdmann C, Bremen D, Schmidt WE, Muhlack S, Woitalla D, et al. Impact of gastric emptying on levodopa pharmacokinetics in Parkinson disease patients. *Clinical neuropharmacology*. 2006;29(2):61-7.
 70. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009;373(9680):2055-66.
 71. Quinn N, Illas A, Lhermitte F, Agid Y. Bromocriptine and domperidone in the treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 1981;31(6):662-7.
 72. Doggrell SA, Hancox JC. Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactagogue medicine. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(1):131-8.
 73. Thobois S, Lhommee E, Klinger H, Ardouin C, Schmitt E, Bichon A, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain*. 2013;136(Pt 5):1568-77.
 74. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelden I, Chollet F, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord*. 2005;20(12):1557-63.
 75. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodriguez M, Olanow CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(11 Suppl

- 4):S13-20; discussion S1-3.
76. Chaudhuri KR, Rizos A, Sethi KD. Motor and nonmotor complications in Parkinson's disease: an argument for continuous drug delivery? *J Neural Transm.* 2013;120(9):1305-20.
 77. Hauser RA, Hsu A, Kell S, Espay AJ, Sethi K, Stacy M, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(4):346-56.
 78. Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, Stone CK, Berggren K, Carter JH, et al. Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology.* 1994;44(5):913-9.
 79. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005;365(9463):947-54.
 80. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society.* 2014;29(10):1273-80.
 81. Swope DM. Rapid treatment of "wearing off" in Parkinson's disease. *Neurology.* 2004;62(6 Suppl 4):S27-31.
 82. Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, Sherry JH. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. *J Neurol Sci.* 2007;258(1-2):137-43.
 83. Garcia Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro Garcia A, Alonso Frech F, Alvarez Lopez M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008;23(8):1130-6.
 84. Garcia Ruiz PJ. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion for severe insomnia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(5):727-8.
 85. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(3):399-406.
 86. Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR, Frankel JP, Lees AJ, Stern GM, et al. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet.* 1988;2(8626-8627):1451-3.
 87. Todd A, James CA. Apomorphine nodules in Parkinson's disease: best practice considerations. *British journal of community nursing.* 2008;13(10):457-63.
 88. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):141-9.
 89. Caceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama MJ, Huertas-Fernandez I, Vargas-Gonzalez L, Carballo M, et al. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *J Neurol.* 2014;261(3):561-9.
 90. Nyholm D. Duodopa(R) treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism & related disorders.* 2012;18(8):916-29.
 91. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet.* 1991;337(8738):403-6.
 92. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Broussolle E, Perret JE, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1995;10(5):672-4.
 93. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006;355(9):896-908.
 94. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2010;9(6):581-91.
 95. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368(7):610-22.
 96. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.* 2005;128(Pt 10):2240-9.
 97. Castrioto A, Lhommee E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):287-305.
 98. Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figuee M, van den Munckhof P, et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology.* 2016.
 99. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine.* 2012;367(16):1529-38.
 100. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schupbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain.* 2008;131(Pt 10):2720-8.
 101. Thobois S, Ardouin C, Lhommee E, Klingler H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain.* 2010;133(Pt 4):1111-27.

102. Martínez-Fernández R, Pelissier P, Quesada JL, Klinger H, Lhomme E, Schmitt E, et al. Postoperative apathy can neutralise benefits in quality of life after subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015.
103. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, Lee L, Sankar T, Chapman M, et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(5):462-8.
104. Schlesinger I, Eran A, Sinai A, Erikk I, Nassar M, Goldsher D, et al. MRI Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Moderate-to-Severe Tremor in Parkinson's Disease. *Parkinson's disease*. 2015;2015:219149.
105. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodríguez-Oroz MC, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain*. 2005;128(Pt 3):570-83.

Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización

Citlaly Gutiérrez-Rodelo, Adriana Roura-Guiberna y Jesús Alberto Olivares-Reyes*

Laboratorio de Transducción de Señales, Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (IPN), Ciudad de México, México

Resumen

Las acciones biológicas de la insulina se inician al activar su receptor de membrana, el cual desencadena múltiples vías de señalización que median sus acciones biológicas. Debido a la importancia de la regulación de funciones metabólicas promotoras del crecimiento y la proliferación celulares, las acciones de la insulina son altamente reguladas para promover el adecuado funcionamiento metabólico y el balance energético. Si estos mecanismos se ven alterados, se puede producir una condición conocida como resistencia a la insulina, que es la consecuencia de una señalización deficiente de la insulina causada por mutaciones o modificaciones postraduccionales de su receptor o de moléculas efectoras localizadas río abajo del mismo. La resistencia a la insulina es una de las principales características de las manifestaciones patológicas asociadas con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), una de las primeras causas de muerte en México y en todo el mundo. En años recientes, se ha identificado que condiciones como la inflamación, el estrés del retículo endoplásmico (ER) y la disfunción mitocondrial promueven la resistencia a la insulina. El objetivo de la presente revisión es dilucidar los aspectos moleculares de la resistencia a la insulina, con particular énfasis en el papel que juegan la inflamación, el estrés del retículo y la disfunción mitocondrial.

PALABRAS CLAVE: Insulina. Resistencia a la insulina. Inflamación. Estrés del retículo endoplásmico. Disfunción mitocondrial.

Abstract

The biological actions of insulin are initiated by activating its membrane receptor, which triggers multiple signaling pathways to mediate their biological actions. Due to the importance of metabolic regulation and promoting functions of cell growth and proliferation, insulin actions are highly regulated to promote proper metabolic functioning and energy balance. If these mechanisms are altered, this can lead to a condition known as insulin resistance, which is the consequence of a deficient insulin signaling caused by mutations or post-translational modifications of the receptor or effector molecules located downstream. Insulin resistance is one of the main characteristics of pathological manifestations associated with type 2 diabetes mellitus, one of the leading causes of death in Mexico and worldwide. In recent years, it has been found that conditions such

Correspondencia:

*Jesús Alberto Olivares-Reyes
Laboratorio de Transducción de Señales
Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN
Av. Instituto Politécnico Nacional, 2508
Col. San Pedro Zacatenco
C.P. 07360, Ciudad de México, México
E-mail: jolivare@cinvestav.mx

Fecha de recepción: 02-10-2015
Fecha de aceptación: 12-10-2015

as inflammation, endoplasmic reticulum stress, and mitochondrial dysfunction promote insulin resistance. The aim of this review is to elucidate the molecular aspects of insulin resistance and the mechanisms involved in regulating its effects, with particular emphasis on the role of inflammation, endoplasmic reticulum stress, and mitochondrial dysfunction. (Gac Med Mex. 2017;153:214-28)

Corresponding author: *Jesús Alberto Olivares-Reyes, jolivare@cinvestav.mx*

KEY WORDS: *Insulin. Insulin resistance. Inflammation. Endoplasmic reticulum stress. Mitochondrial dysfunction.*

Introducción

La DM2 es el trastorno endocrino más común en el ser humano; de acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes (IDF), afecta actualmente a más de 387 millones de personas en todo el mundo y para el año 2035 potencialmente afectará a más de 592 millones (<http://www.idf.org>). La DM2, también conocida como «diabetes no dependiente de insulina» o «diabetes del adulto», es una enfermedad crónico-degenerativa que se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina, condición en la que las células que habitualmente responden a la insulina dejan de hacerlo, y/o por una deficiencia relativa de esta hormona en el organismo. La insulina, que desempeña funciones vitales principalmente en el metabolismo energético, participa, además, en la regulación de diversos procesos a nivel cardiovascular y en el sistema nervioso central (SNC)^{1,2}.

Estudios clínicos y experimentales han evidenciado que la resistencia a la insulina en los tejidos metabólicos, como el adiposo, el hepático y el muscular, constituye un rasgo característico de la disfunción metabólica inducida principalmente por la obesidad³. Esta resistencia periférica a la insulina causa que las células β pancreáticas secreten más insulina, un proceso conocido como hiperinsulinemia compensatoria. Sin embargo, junto con el empeoramiento de la resistencia a la insulina, ocurre a menudo el agotamiento de las células β , lo que da lugar a una hiperglucemia sostenida y a DM2^{1,3}. Además, la resistencia a la insulina contribuye de forma importante al desarrollo de otras condiciones, como dislipidemia, hipertensión y aterosclerosis. A nivel molecular, la resistencia a la insulina es la consecuencia de las alteraciones en la señalización de esta hormona, debido a mutaciones o modificaciones postraduccionales de su receptor o de proteínas efectoras localizadas río abajo del mismo⁴.

Dado que la resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la DM2, se han hecho esfuerzos considerables para dilucidar sus

factores responsables, en particular de la resistencia a la insulina inducida por la obesidad. En general, se han identificado varios mecanismos celulares extrínsecos e intrínsecos que presentan una relación de causa-efecto entre el aumento de peso y la resistencia periférica a la insulina⁵. Las vías celulares intrínsecas incluyen la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y el estrés del ER, mientras que las alteraciones en los niveles de adipocinas y ácidos grasos y la aparición de inflamación en el tejido metabólico son los mecanismos extrínsecos dominantes que modulan las acciones periféricas de la insulina⁵. El objetivo de la presente revisión se centra en el papel que desempeñan estos mecanismos en su desarrollo. Para ello, primero se abordan los mecanismos moleculares de la señalización, regulación y resistencia a la insulina, y posteriormente se revisan los aspectos moleculares de la inflamación, el estrés del ER y la disfunción mitocondrial y su asociación con la resistencia.

Acciones de la insulina

La insulina afecta de manera directa o indirecta a la función de prácticamente todos los tejidos en el cuerpo, provocando una notable variedad de respuestas biológicas; sus acciones metabólicas en el hígado, el músculo y el tejido adiposo son el objetivo de una intensa investigación a nivel global, puesto que estos tejidos son los responsables del metabolismo y almacenamiento de energía en el organismo, y desempeñan funciones importantes en el desarrollo de resistencia a la insulina, obesidad y DM2. La insulina es la principal responsable de controlar la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes celulares; aumenta la absorción de glucosa de la sangre, principalmente en el músculo y el tejido adiposo, en donde promueve su conversión a glucógeno y triglicéridos, respectivamente, inhibiendo al mismo tiempo su degradación. Además, en el hígado inhibe la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la cetogénesis, y promueve la síntesis de proteínas principalmente en el músculo. Estas acciones se llevan a cabo gracias a

una combinación de efectos rápidos, como la estimulación del transporte de glucosa en las células adiposas y musculares y la regulación de la actividad de enzimas clave en el metabolismo, y de mecanismos a largo plazo que implican cambios en la expresión génica^{6,7}.

Dentro de la fisiología cardiovascular, la insulina tiene un papel clave en la regulación de la contractilidad cardíaca, el tono vascular y el metabolismo de los lípidos, la glucosa y las proteínas^{8,9}. Una de sus principales funciones es la activación de la enzima sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), que conduce a la producción de óxido nítrico (NO) en el endotelio vascular^{10,11}. La producción de NO inducida por la insulina en el endotelio se difunde tanto en el lumen como en las células del músculo liso vascular, donde activa la enzima guanilato ciclasa para aumentar los niveles de GMPc, que induce la relajación vascular. De esta forma, el aumento del flujo sanguíneo por acción de la insulina induce un aumento posterior de la utilización de glucosa en los tejidos blanco^{8,9}. En los cardiomiocitos la insulina también regula el transporte de glucosa, principalmente a través del transportador de glucosa de tipo 4 (GLUT-4), la glucólisis, la síntesis de glucógeno, el metabolismo de los lípidos, la síntesis de proteínas, el crecimiento, la contractilidad y la apoptosis^{8,9}.

La insulina también desempeña funciones relevantes en el SNC. Su presencia en el cerebro fue detectada por primera vez por Havrankova, et al.¹², quienes descubrieron altos niveles de insulina, no sólo en humanos, sino también en diversos modelos animales¹³. La insulina tiene un papel neuromodulador muy importante y se han identificado receptores de insulina y diversas vías de señalización asociadas a ésta en distintas regiones del cerebro, las cuales regulan efectos fisiológicos como el desarrollo neuronal, la regulación del metabolismo de la glucosa, el peso corporal y las conductas de alimentación; también participa en procesos cognitivos como la atención, el aprendizaje y la memoria¹⁴.

Mecanismos moleculares de las acciones de la insulina

La insulina es un péptido de 51 aminoácidos producido y secretado por las células β de los islotes pancreáticos. Consiste de dos cadenas polipeptídicas, A y B, de 21 y 30 aminoácidos, respectivamente, que están conectadas por puentes disulfuro^{4,15,16}. Sus acciones biológicas se inician cuando se une con su

receptor, una glucoproteína integral de membrana, el cual está formado por dos subunidades α y dos subunidades β . La subunidad α , de 135 kDa, que contiene el sitio de unión para la insulina, es totalmente extracelular y se une a la región extracelular de la subunidad β , así como a la otra subunidad α , a través de puentes disulfuro. La subunidad β , de 95 kDa, se compone de un dominio extracelular, uno transmembranal y uno intracelular de cinasa, que es activado por autofosforilación¹⁷.

El receptor de insulina pertenece a la familia de receptores con actividad intrínseca de cinasa de tirosinas (Tyr). La unión de la insulina a la subunidad α del receptor genera cambios conformacionales que inducen su activación catalítica y la autofosforilación de varios residuos de Tyr localizados en la región citosólica de la subunidad β ^{17,18}. Los residuos autofosforilados son entonces reconocidos por diferentes proteínas adaptadoras, entre las que se incluyen miembros de la familia del sustrato del receptor de insulina (IRS), de los cuales el IRS-1 y el IRS-2 constituyen los dos principales sustratos e intermediarios más comunes en la etapa inicial de propagación de la señal de insulina. El IRS actúa como una molécula adaptadora que organiza la formación de complejos moleculares y desencadena cascadas de señalización intracelular^{19,20}. La mayoría de las acciones de la insulina se llevan a cabo mediante la activación de dos vías principales de señalización: la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/Akt también llamada proteína cinasa B (PKB), responsable de la mayoría de sus acciones metabólicas, y la vía de las cinasas activadas por mitógeno/Ras (MAPK/Ras), que regula la expresión genética y los efectos mitogénicos asociados a la insulina (Fig. 1)²¹.

En el caso de la vía PI3K/Akt, la cinasa Akt desempeña un papel central en la señalización de la insulina, ya que su activación lleva a la fosforilación de un importante número de sustratos con funciones clave en un amplia variedad de procesos biológicos, entre los que se incluyen enzimas, factores de transcripción, proteínas reguladoras del ciclo celular y proteínas de apoptosis y sobrevivencia²². A la fecha se han identificado tres isoformas de Akt (Akt1, 2 y 3), de las cuales Akt2 parece desempeñar un papel importante en las acciones metabólicas de la insulina, incluyendo la incorporación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo a través de la translocación de GLUT-4 de compartimentos intracelulares a la membrana celular, para aumentar la captación de glucosa en la célula. Además, Akt participa en la síntesis de glucógeno a través de la inhibición de GSK-3 β , de proteínas vía

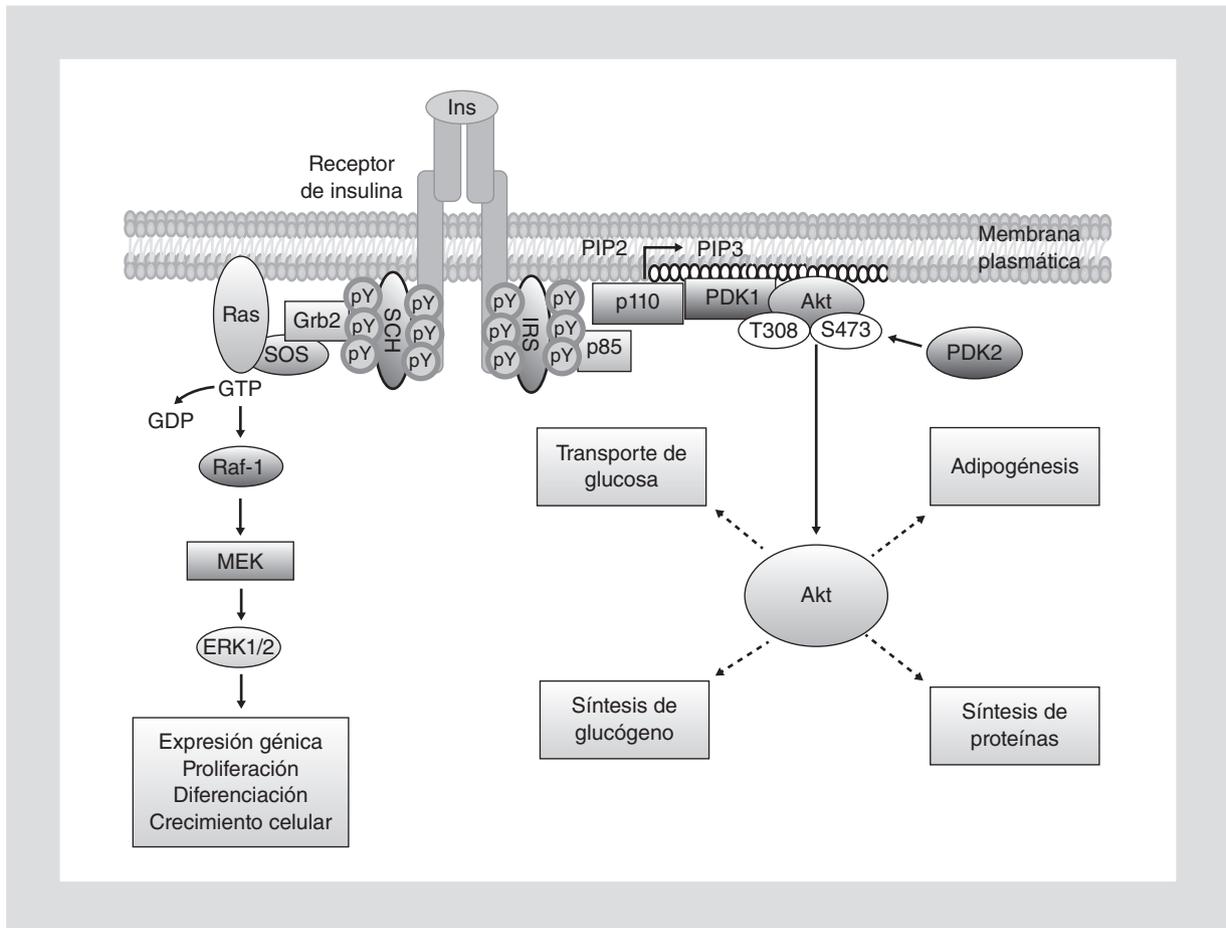


Figura 1. Vías de señalización de la insulina. Después de interactuar con su receptor, éste recluta y fosforila principalmente dos proteínas adaptadoras: IRS, el principal mediador de las acciones metabólicas de la insulina, y SHC, que media las acciones de proliferación y crecimiento celulares. Ambas proteínas funcionan organizando complejos moleculares que desencadenan cascadas de señalización intracelular. Entre las principales vías mediadas por el IRS se encuentran la vía de PI3K/Akt, que tiene un papel central en la activación y regulación de diversos procesos metabólicos entre los que se incluyen la estimulación del transporte de glucosa, la síntesis de glucógeno y de proteínas, y la adipogénesis. En el caso de la SHC, ésta se asocia a la activación de la vía de las MAP cinasas para regular sus funciones proliferativas y de crecimiento.

blanco de rapamicina en mamíferos/cinasa de la proteína ribosomal S6 de 70 kDa (kilodaltons) y de lípidos (Fig. 1)^{22,23}.

Por otra parte, se sabe que la insulina es un potente factor de crecimiento; sus efectos promotores del crecimiento son mediados a través de la activación de la vía de las MAPK/Ras^{24,25}. La activación de esta vía involucra la fosforilación en Tyr de las proteínas IRS y/o proteína que contiene el dominio SH2, las cuales, a su vez, interactúan con la proteína unida al receptor del factor de crecimiento 2 (Grb2), que recluta a factor reemplazador de nucleótidos de guanina *Son of Sevenless* (SOS) a la membrana plasmática para la activación de la proteína G pequeña Ras, catalizando el intercambio de difosfato de guanosina (GDP) por trifosfato de guanosina (GTP) en Ras, lo que permite su activación. El

Ras-GTP opera como un *switch* molecular, estimulando la activación de la cascada de MAPK, a través de la activación secuencial de Raf, MEK y ERK1/2^{24,26}. Una vez activas, ERK1/2 se translocan al núcleo y catalizan la fosforilación de factores de transcripción que regulan la expresión génica y promueven el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celulares (Fig. 1)^{24,27}. Resulta interesante que el bloqueo de la vía de MAPK, mediante el empleo de dominantes negativos o inhibidores farmacológicos, prevenga la estimulación de los efectos promotores del crecimiento mediados por la insulina sin que se vean afectadas sus acciones metabólicas²⁸. Sin embargo, un estudio realizado por Bost, et al. demostró que la cinasa ERK1 es necesaria para la adipogénesis, lo que sugiere la participación de esta vía en las acciones metabólicas de la insulina^{25,29}.

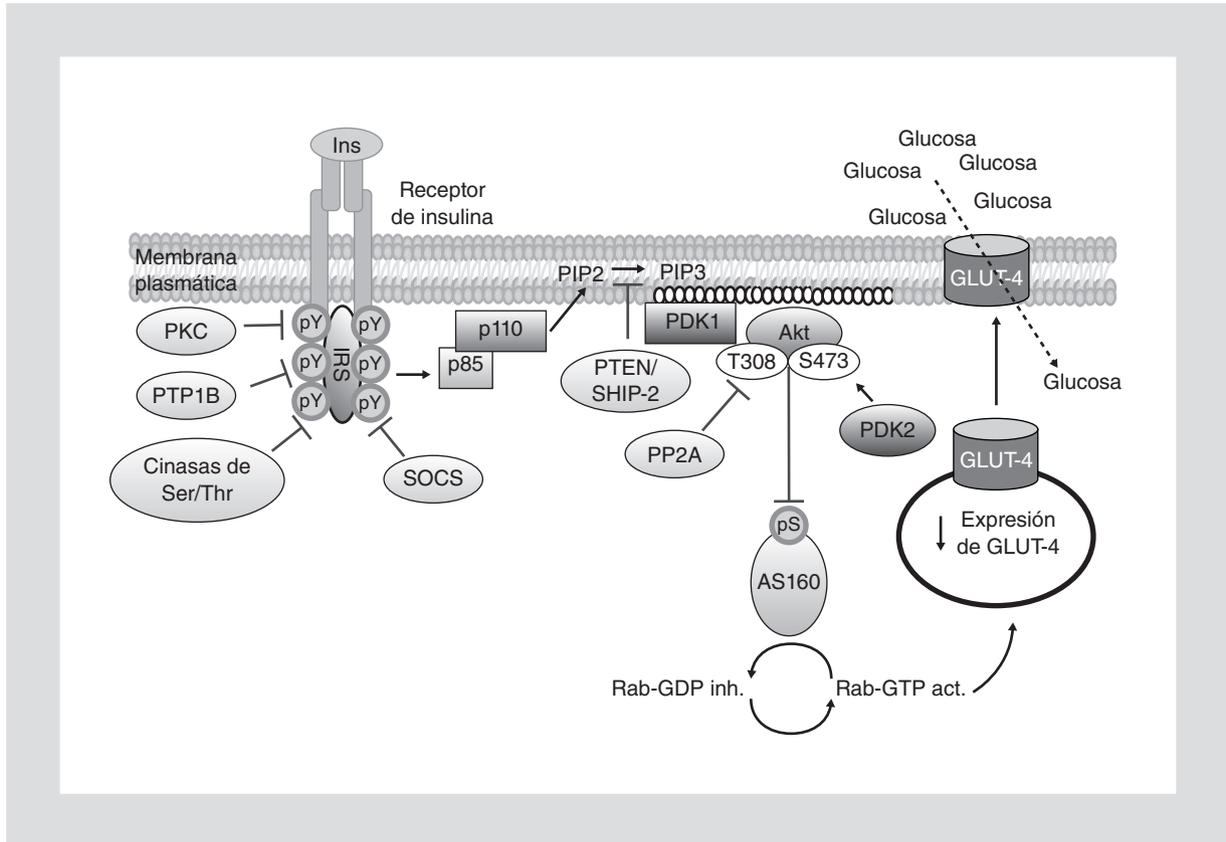


Figura 2. Regulación de las acciones de la insulina. Las acciones de la insulina son altamente reguladas para promover el adecuado funcionamiento de sus acciones metabólicas, promotoras del crecimiento y la proliferación celulares. A nivel del receptor, se han descrito varios mecanismos de regulación entre los que se incluyen su endocitosis y reciclamiento; la desfosforilación de residuos de Tyr clave que participan en la activación del receptor y en su asociación con proteínas adaptadoras, por acción de la PTP-1B, y la fosforilación del receptor en residuos de Ser/Thr por la PKC y otras cinasas de Ser/Thr que afecta a la actividad enzimática del receptor de insulina. Estos mecanismos alteran la actividad del receptor, desacoplando la formación de complejos proteicos y regulando su número y localización celular. Existen otros puntos de regulación de la señalización de insulina, río abajo de su receptor: a nivel de las proteínas IRS, por la fosforilación de residuos de Ser/Thr y por acción de SOCS; a nivel de Akt, por la acción de la fosfatasa PP2A, y, a nivel de la síntesis de PIP3, por la acción de las fosfatasas de lípidos PTEN y SHIP-2, que antagonizan de manera específica la señalización de PI3K/Akt. Las flechas y líneas en gris indican las vías de regulación negativa.

Regulación de la señal de la insulina

Las acciones metabólicas y promotoras del crecimiento y proliferación celulares de la insulina son reguladas de manera precisa a través de mecanismos de autorregulación (regulación homóloga), en donde las enzimas activadas por la propia vía inhiben la actividad de proteínas claves de la señalización de la insulina^{4,30}. Adicionalmente, existen mecanismos moleculares homeostáticos, no relacionados con los activados por la insulina, que pueden inhibir también la señalización de esta hormona (regulación heteróloga)^{4,30}. Ambos mecanismos son de suma importancia, ya que mantienen el estado de homeostasis celular, definiendo la duración y el alcance de la señal y las acciones de la insulina³¹.

Se han identificado diferentes mecanismos de regulación homeostática a nivel del receptor, del IRS y de proteínas localizadas río abajo de ambas, entre las que se encuentran PI3K, Akt o GLUT-4 (Fig. 2).

Diversos estudios han demostrado que la actividad del receptor de insulina es regulada por la acción de fosfatasas de fosfotirosinas que desfosforilan residuos específicos de Tyr del receptor activo, reduciendo de este modo su actividad. En particular, se tiene evidencia de que la fosfatasa de fosfotirosinas 1B (PTP-1B) es un componente esencial de los mecanismos reguladores de las acciones de la insulina³²⁻³⁴. Estudios de PTP-1B realizados con el ratón *knock-out* dan evidencia del papel de esta fosfatasa, ya que estos animales muestran un aumento en la sensibilidad a la insulina y en la fosforilación en Tyr del receptor, y son resis-

tentes a desarrollar obesidad y resistencia a la insulina por una dieta alta en grasa³²⁻³⁴. Por el contrario, la sobreexpresión de la PTP-1B en la línea de células β pancreáticas INS-1 disminuyó la fosforilación en Tyr estimulada por insulina, tanto del receptor como del IRS-1, la fosforilación de Akt y la secreción de insulina estimulada por glucosa³⁵.

Otro mecanismo molecular asociado a la regulación del receptor de insulina es la fosforilación de la subunidad β en residuos de Ser/Thr. Existe evidencia que indica que esta fosforilación afecta a la actividad de cinasa del receptor en respuesta a la unión de la insulina, alteración que se ha observado en estados de resistencia y obesidad, tanto en roedores como en humanos. La principal cinasa asociada a la fosforilación del receptor es la proteína cinasa C (PKC), que lo fosforila en diferentes regiones intracelulares de la subunidad β ³⁶. Sin embargo, también se ha visto la participación de otras cinasas que fosforilan al receptor y disminuyen su actividad, como proteína cinasa A (PKA), la cinasa aminoterminal de c-Jun (JNK) y cinasa activada por mitógenos de 38 KDa (kilodaltons)^{32,36}. Varios de los posibles sitios de fosforilación se encuentran próximos a los sitios de autofosforilación o dentro del dominio catalítico, lo cual podría afectar a la conformación del receptor o al acceso a los residuos de Tyr³⁶.

La regulación a nivel de la expresión del receptor de insulina representa otro mecanismo regulador de las acciones de la insulina. En presencia de insulina, la cinasa Akt fosforila al factor transcripcional FoxO1 en al menos tres residuos, lo cual facilita su interacción con la proteína 14-3-3. Esta interacción promueve la exclusión de FoxO1 del núcleo celular y su eventual degradación proteosomal dependiente de ubiquitinación, impidiendo de esta forma la transcripción del gen del receptor de insulina. Por el contrario, en ausencia de insulina, como en los periodos de ayuno, el factor transcripcional de Fox (*forkhead box*) O1 se une a la región promotora del receptor de insulina, estimulando su transcripción³⁶⁻³⁸.

En cuanto a la regulación del IRS, su fosforilación en residuos de Ser/Thr se ha considerado uno de los principales mecanismos de regulación tanto homóloga como heteróloga de la señal de insulina. De los 230 residuos de Ser/Thr localizados en el IRS, se han identificado más de 70 sitios potenciales de fosforilación para diferentes cinasas, entre las que se encuentran JNK, mTOR, ERK1/2, SIK-2 y diferentes isoformas de PKC³⁹. Se tiene evidencia experimental de que la fosforilación de múltiples residuos de Ser/Thr del IRS representa un mecanismo clave en la inhibición de la

señalización de la insulina, por la activación tanto fisiológica como fisiopatológica. Diversos estudios han demostrado que la fosforilación de estos residuos se asocia con la atenuación de la señal de la insulina, ya que se altera la capacidad del IRS de ser fosforilado en residuos de Tyr, se disminuye la actividad de PI3K y se promueve su degradación^{25,39}.

Por otra parte, se han identificado diversas proteínas adaptadoras que, al interactuar con el receptor de insulina o con el IRS, disminuyen su actividad. Por ejemplo, las proteínas supresoras de proteínas de señalización de citocinas (SOCS), específicamente SOCS-1 y SOCS-3, son potentes represores de la vía de señalización de la insulina, cuya expresión se induce por acción de la insulina en diferentes tejidos y líneas celulares^{25,40,41}. Se ha propuesto que las SOCS regulan la señal de la insulina por su interacción directa tanto con el receptor de insulina como con el IRS, cuando ambos se encuentran activos^{25,41}. La interacción receptor de insulina-IRS/SOCS inhibe la fosforilación en Tyr del IRS al competir por el mismo sitio de interacción en el receptor de insulina, promueve la degradación proteosomal del IRS e inhibe la actividad de cinasa del receptor de insulina^{25,41}. Las proteínas Grb10 y Grb14 son proteínas adaptadoras citoplásmicas que se unen directamente a las fosfotirosinas del receptor de insulina (en el asa de activación) a través de dominios de homología al dominio 2 de la proteína Src (SH2); esta interacción disminuye la actividad catalítica del receptor e impide su interacción con el IRS. Se ha demostrado que la expresión de ambas proteínas en células adiposas o musculares bajo condiciones de obesidad disminuye la sensibilidad a la insulina^{42,43}.

Además de la regulación a nivel del receptor de insulina y del IRS, existen puntos de regulación por debajo de ambas proteínas que también influyen en la modulación de la señal de insulina. En este contexto, las fosfatasa de lípidos pueden regular la señalización de insulina mediante la modulación de los niveles de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), los cuales se generan por acción de la PI3K. Homólogo de la fosfatasa y tensina (PTEN) desfosforila a PIP3, antagonizando así de manera específica la señalización de PI3K/Akt^{44,45}. De manera por demás interesante, un estudio reciente de Shi, et al.⁴⁶ ha demostrado que, además de disminuir los niveles de PIP3, PTEN también puede desfosforilar a IRS-1 alterando de esta forma la señalización de insulina a través de la vía PI3K/Akt a través de estos dos mecanismos⁴⁶. Por otra parte, las fosfatasa-2 del inositol en posición 5' que contiene un dominio SH2 (SHIP-2) también des-

fosforila a PIP3 y desempeña un papel importante en la regulación de la señal de insulina^{47,48}.

Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina

Una característica central de la DM2 es la resistencia a la insulina, condición en la que las células no responden de manera adecuada a la insulina³². Esta deficiente señalización de la insulina es causada por distintas alteraciones, entre las que se incluyen mutaciones y/o modificaciones postraduccionales del receptor de insulina, del IRS o de moléculas efectoras localizadas río abajo del mismo. Entre las alteraciones más comunes de la resistencia a la insulina se encuentran la disminución en el número de receptores de insulina y de su actividad catalítica, el aumento en el estado de fosforilación en residuos de Ser/Thr del receptor de insulina y del IRS, el aumento en la actividad de fosfatasa de residuos de Tyr, principalmente PTP-1B, que participan en la desfosforilación del receptor y del IRS, la disminución de la actividad de las cinasas PI3K y Akt, y defectos en la expresión y función del GLUT-4²⁵. Estas alteraciones reducen la incorporación de glucosa en el tejido muscular y adiposo y promueven alteraciones a nivel metabólico.

Un factor esencial que contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina es la hiperfosforilación de residuos de Ser/Thr de las proteínas IRS. La hiperfosforilación del IRS disminuye su fosforilación en Tyr y reduce su interacción con la PI3K, alterando la fosforilación y activación de la cinasa Akt. Adicionalmente, se ha reportado que la fosforilación en residuos de Ser/Thr del IRS acelera su degradación. Diversos agentes como las citocinas proinflamatorias, los ácidos grasos saturados (AGS), los aminoácidos, la endotelina 1, la angiotensina II (Ang II) y los estados de hiperinsulinemia⁴⁹⁻⁵¹ aumentan la actividad de las cinasas, como varias isoformas de PKC, la cinasa de estrés JNK, mTOR, cinasa de la proteína ribosomal S6 de 70 kDa (kilodaltons), PKA y MAPK, que fosforilan a IRS⁴.

Se ha documentado la importancia del aumento en el estado de fosforilación de las proteínas IRS en estudios clínicos realizados con pacientes obesos, en donde la expresión del IRS-1 disminuye alrededor del 54%; este aumento en su degradación puede ser generado por el aumento en la fosforilación en residuos de Ser/Thr⁴. Por otra parte, evidencias bioquímicas y genéticas indican que la hiperfosforilación de residuos de Ser/Thr a lo largo de la estructura del IRS-1 puede reducir hasta en un 50% la fosforilación en Tyr estimu-

lada por la insulina⁵². Este nivel de inhibición es suficiente para causar una intolerancia a la glucosa que progresa a DM2, especialmente si las células β pancreáticas fallan en proporcionar una adecuada hiperinsulinemia compensatoria⁵³. Por otro lado, la hiperinsulinemia en sí puede agravar la fosforilación en Ser/Thr del IRS-1 a través de la activación de las vías PI3K/Akt, PKC- τ - λ , o mTORC1/p70S6k, las cuales participan en la regulación de la señal de insulina.

Por otra parte, se han identificado mecanismos reguladores de la señal de insulina a nivel de Akt. En este sentido, la producción de ceramidas, por un incremento en el metabolismo de AGS como el palmitato, puede regular la actividad de Akt, modulando directamente la actividad de la fosfatasa de fosfoproteína 2A (PP2A), que la desfosforila e inactiva^{54,55}, y de la proteína cinasa C ζ (PKC- ζ), que la fosforila en la Ser³⁴ e inhibe su translocación a la membrana para ser activada⁵⁶⁻⁵⁸.

Inflamación y resistencia a la insulina

La inflamación, una respuesta fisiológica de protección del organismo, se presenta para controlar las agresiones físicas, químicas o biológicas, y se caracteriza por un elevado número de leucocitos y/o un incremento en los niveles de citocinas proinflamatorias en la circulación o en los tejidos⁵⁹. Existe evidencia experimental y clínica que indica que la obesidad induce alteraciones en el tejido adiposo, hepático y muscular que conllevan una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado, la cual contribuye a la resistencia a la insulina y a la disfunción metabólica sistémica. La obesidad se define como la presencia de una cantidad excesiva de grasa corporal o tejido adiposo, que se manifiesta por un incremento del peso corporal asociado a una mayor distribución de tejido adiposo visceral²⁵. En pacientes que sufren obesidad se ha detectado un nivel elevado de marcadores inflamatorios y una correlación entre estos marcadores y la presencia de adiposidad abdominal^{60,61}.

En el estado de obesidad existe un incremento en la acumulación de lípidos, particularmente en el tejido adiposo, lo cual provoca el aumento en el tamaño de las células adiposas, la expansión del tejido adiposo y la alteración en la secreción de adipocinas y citocinas proinflamatorias, así como la liberación aberrante de ácidos grasos libres (AGL). Los AGL y las citocinas proinflamatorias actúan en los tejidos metabólicos, como el tejido hepático y el muscular, modificando la respuesta inflamatoria, así como el metabolismo de los

lípidos, contribuyendo, por tanto, al síndrome metabólico. Además, se ha demostrado que la obesidad incrementa la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo y que esto contribuye de manera sustancial a la producción y secreción de citocinas en respuesta a la obesidad^{62,63}.

Entre las citocinas proinflamatorias secretadas en el tejido adiposo y por macrófagos se incluyen la resistina, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), las interleucinas (IL) 6, 18 y 1 β , la proteína quimiotáctica de monocitos 1 y la Ang II⁶⁴⁻⁶⁶. Estos factores, por una parte, contribuyen al estado local y generalizado de la inflamación asociada a la obesidad y, por otra, como en el caso del TNF- α , la IL-6, la IL-18, la IL-1 β y la Ang II, directamente pueden inducir resistencia a la insulina^{25,67-69}. Lo más interesante de estos hallazgos es que la contribución del proceso inflamatorio a la resistencia a la insulina en el tejido adiposo no sólo es local, sino también sistémica. En el caso de citocinas como el TNF- α , la IL-6 y la IL-1 β , la resistencia a la insulina se induce a través de múltiples mecanismos, como la activación de cinasas de Ser/Thr, la disminución en la expresión de IRS-1, GLUT-4 y receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas, o la expresión y activación de SOCS-3 (Fig. 3)^{32,70-73}.

Otro factor importante en la inflamación asociada a la obesidad es la activación de los receptores de tipo *toll* (TLR), en particular la de TLR-2 y TLR-4³². Los TLR son una familia de receptores que pertenecen al sistema inmune innato, que generalmente son activados por patrones moleculares asociados a patógenos como el lipopolisacárido (LPS) y que inducen inflamación a través de la vía del factor nuclear κ B (NF- κ B). A pesar de que los TLR se expresan de manera ubicua, se ha observado que la expresión de los TLR-4 se encuentra elevada en el tejido muscular y adiposo en condiciones de obesidad. Un hallazgo interesante indica que los AGS son agonistas de los TLR-4, lo que sugiere un papel potencial de estos receptores en la inflamación crónica de bajo grado inducida por la obesidad. En este contexto, los estudios realizados en ratones con una expresión disminuida de TLR-2 y de proteínas de señalización del TLR-4 muestran que estos animales quedan protegidos del desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y síndrome metabólico por una dieta alta en grasa^{74,75}. A la fecha se han descrito diferentes mecanismos por los que los TLR-4, al ser activados por los ácidos grasos, regulan la señal de insulina. Por ejemplo, existe evidencia de que la activación de los TLR-4 promueve la fosforilación directa del IRS en Ser/Thr a través de la

activación de JNK, cinasa del inhibidor de NF- κ B (IKK) y MAPK^{74,76}. También se ha reportado que la activación de la vía TLR-4/NF- κ B en los macrófagos por acción de AGL promueve la síntesis y secreción de citocinas como IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-18, las cuales contribuyen al estado inflamatorio del tejido adiposo durante la obesidad^{77,78}. La expresión de SOCS-3 y de PTP-1B, que se consideran reguladores negativos de la señalización de insulina, también se induce por la activación del TLR-4⁷⁸. Finalmente, también son importantes los hallazgos descritos por Holland, et al.⁷⁹, quienes demostraron que, independientemente de su papel como precursores de ceramidas, los AGS, a través de la activación de los TLR-4, incrementan la expresión de enzimas que participan en la biosíntesis de las ceramidas. El incremento en los niveles intracelulares de ceramidas lleva a la activación de la fosfatasa PP2A, que defosforila e inactiva a Akt, inhibiendo la señal de insulina⁵⁷. Estos datos en su conjunto refuerzan la idea de que el sistema inmune desempeña un papel crucial en el desarrollo de la resistencia a la insulina y de la DM2.

Estrés del ER y resistencia a la insulina

En el ER, un organelo celular, se realizan importantes funciones celulares, como el almacenamiento del calcio intracelular, el ensamblaje y plegamiento de proteínas y modificaciones postraduccionales. En condiciones de estrés celular, que incrementa la demanda del ER y conlleva una sobrecarga de su capacidad funcional, se generan alteraciones en su función y en la disminución del transporte de proteínas hacia el aparato de Golgi, la expresión de proteínas mal plegadas y la depleción del calcio de este reservorio, que en su conjunto reciben el nombre de «estrés del retículo»⁸⁰⁻⁸². Como mecanismo compensatorio al estrés del ER y específicamente al mal plegamiento de las proteínas, se activa en el mismo organelo un mecanismo conocido como respuesta a las proteínas mal plegadas (*unfolding protein response* [UPR]), que permite restablecer la homeostasis de las funciones del ER, mediante la inhibición de la síntesis de proteínas y el aumento tanto de la degradación de las proteínas del ER como del nivel de chaperonas para ayudar en el plegamiento proteico⁸³. Si estos mecanismos de adaptación son insuficientes para restaurar la homeostasis del ER, la célula experimenta la muerte celular programada^{84,85}. La UPR incluye la activación de tres cinasas sensoras de estrés: cinasa de proteína del retículo parecida a

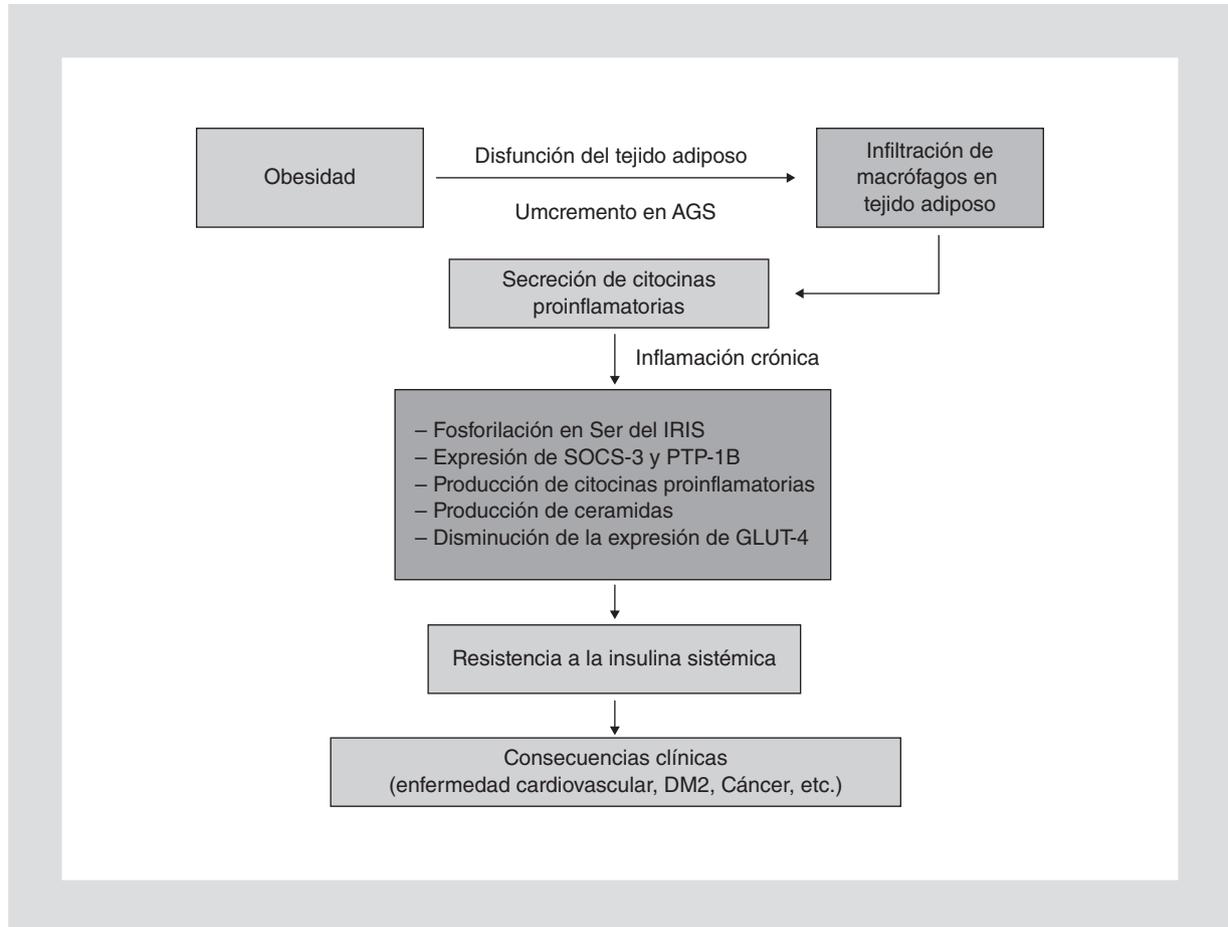


Figura 3. Inflamación y resistencia a la insulina. La obesidad promueve un estado de inflamación crónica de bajo grado, por un aumento en el número de macrófagos infiltrados en el tejido adiposo, que promueve la secreción de mediadores de la inflamación. Estos factores, por una parte, contribuyen al estado local y generalizado de inflamación asociada a la obesidad y, por otra, pueden inducir directamente resistencia a la insulina al promover la fosforilación en Ser del IRS, la expresión de SOCS-3, la producción de citocinas proinflamatorias y ceramidas y la disminución de la expresión de GLUT-4 y el transporte de glucosa. La resistencia a la insulina se asocia al desarrollo de enfermedad cardiovascular, DM2 y cáncer, entre otras enfermedades.

la cinasa que se activa por el ARN de doble cadena (PERK), cinasa endorribonucleasa 1 que requiere inositol (IRE-1) y factor activador de la transcripción 6 (ATF-6), las cuales detectan el mal plegamiento proteico y desencadenan la UPR. Entre las respuestas que genera la UPR se encuentra el aumento en el nivel de chaperonas y enzimas de plegamiento que ayudan en el plegado proteico y evitan la agregación de proteínas no plegadas o mal plegadas⁸⁶.

Diversos estudios han demostrado una asociación estrecha entre el estrés del ER, la respuesta inflamatoria y la resistencia a la insulina. En este contexto, la activación de PERK promueve la activación de NF- κ B, por la supresión de la traducción de su inhibidor de NF- κ B (I κ B), ocasionando su translocación hacia el núcleo, en donde promueve la expresión de una variedad de genes involucrados en vías inflamatorias

como el TNF- α , la IL-1 β y la IL-6^{84,87,88}, que activan cinasas de Ser como JNK⁸⁹, IKK- β ⁹⁰ y PKC- θ ⁹¹. La activación de estas cinasas tiene como resultado la fosforilación en Ser del receptor o del IRS-1, lo que conlleva resistencia a la insulina. En el caso de la cinasa IRE, a través de su interacción con el factor 2 asociado al receptor del TNF- α (TRAF-2), lleva a la activación de IKK- β y JNK, las cuales a su vez fosforilan a IRS-1. Esta fosforilación se ha asociado a una disminución en el estado de fosforilación en Tyr del IRS, lo que reduce su capacidad para interactuar con otras proteínas de señalización, alterándose principalmente las vías de PI3K/Akt y de MAP cinasas^{82,86,92}. Por su parte, el ATF-6 también permite la activación del NF- κ B, que, como se ha mencionado, tiene un papel importante en la expresión de citocinas inflamatorias (Fig. 4).

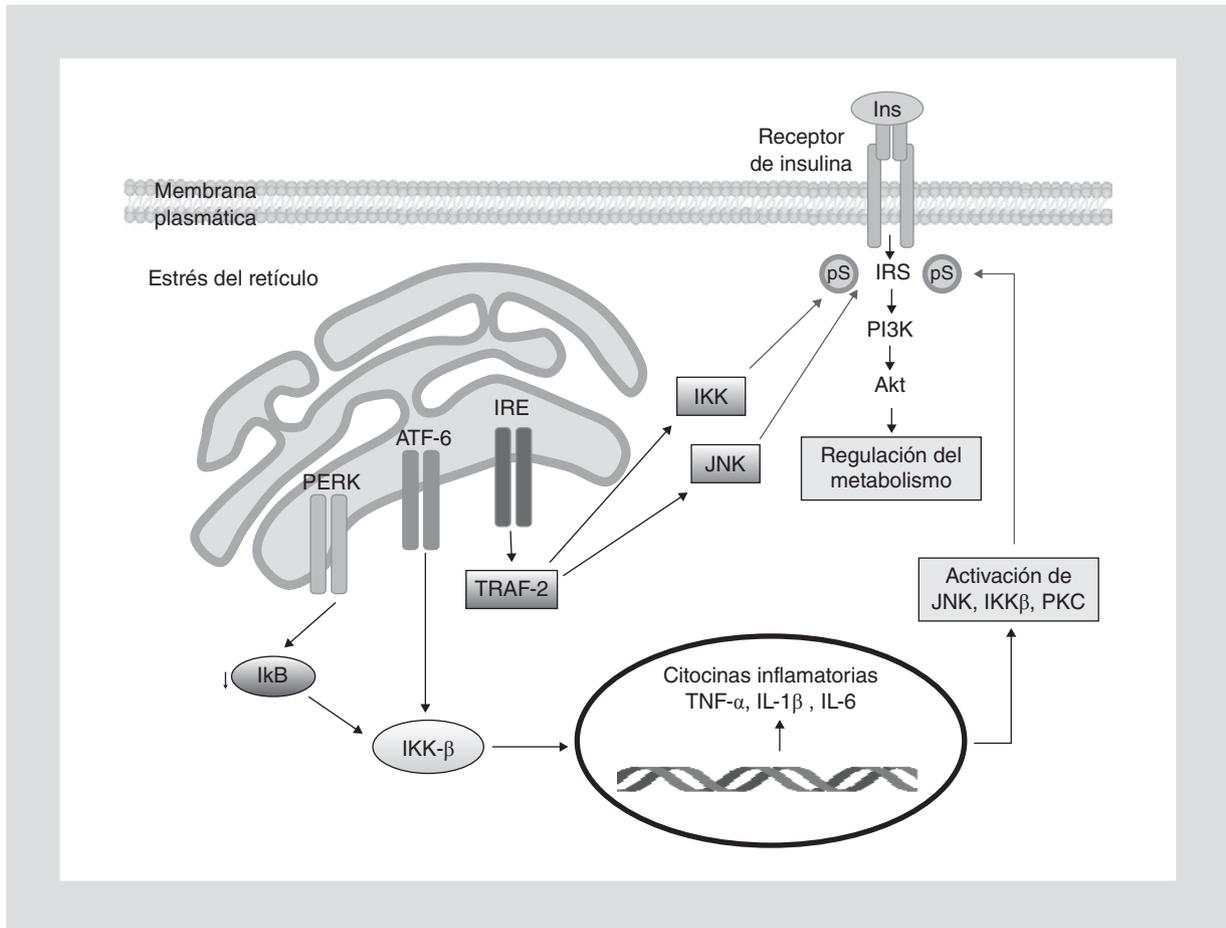


Figura 4. Estrés del retículo y su asociación con el desarrollo de resistencia a la insulina. En respuesta al mal plegamiento de proteínas, en el RE se induce la activación de tres cinasas sensoras de estrés: PERK, IRE-1 y ATF-6, las cuales detectan el mal plegamiento proteico y desencadenan un mecanismo conocido como UPR. Estas cinasas también promueven mecanismos que llevan a la síntesis de citocinas inflamatorias o a la activación de cinasas que regulan la activación de IRS. La PERK promueve la liberación de NF- κ B de su inhibidor I κ B, ocasionando su translocación hacia el núcleo y estimulando la síntesis de citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6. Como consecuencia, se activan distintas cinasas de Ser, tales como la JNK y la PKC- θ , lo que conlleva la fosforilación en Ser de IRS-1, que produce resistencia a la insulina. La cinasa IRE-1 fosforila y activa a JNK, la cual su vez fosforila en Ser a IRS-1, efecto que reduce su capacidad para interaccionar con otras proteínas de señalización, alterándose principalmente las vías de PI3K/Akt y de MAP cinasas, lo que conlleva resistencia a la insulina. La vía de ATF-6 también activa el NF- κ B, lo que resulta en la misma respuesta proinflamatoria. Las flechas y líneas en gris indican vías de regulación negativa .

De manera interesante, diversos estudios en modelos animales con obesidad han demostrado la existencia de estrés del retículo en el hígado, las células β pancreáticas, el cerebro y el tejido adiposo⁹²⁻⁹⁴. Adicionalmente, esta condición se ha detectado en el tejido adiposo y hepático de humanos con obesidad^{95,96}, la cual fue revertida en los indicadores de estrés del ER en pacientes sometidos a una pérdida de peso por procedimiento quirúrgico⁹⁶.

Las chaperonas del ER y las enzimas de plegamiento como las proteínas reguladas por glucosa (GRP) 78 y 94, la proteína disulfuro isomerasa, la calnexina y la calreticulina tienen como principal función asegurar el ensamblaje adecuado y organizar la estructura terciaria

de las proteínas, además de evitar la agregación de proteínas no plegadas o mal plegadas⁹⁷. Las chaperonas se encuentran asociadas a la membrana o en el lumen del ER y recientemente han adquirido un gran interés por su relación con el síndrome metabólico. En este contexto, la utilización de chaperonas de naturaleza proteica o química, en diferentes modelos animales, disminuye el estrés del ER, lo que se refleja en un aumento en la sensibilidad a la insulina⁹⁸⁻¹⁰⁰. Por ejemplo, la expresión de la chaperonina proteína regulada por oxígeno de 150 kDa (kilodaltons) reduce la hiperglucemia y el estado de resistencia a la insulina^{93,100}. Por su parte, la sobreexpresión de GRP-78 restaura la sensibilidad sistémica a la insulina y mejora la esteatosis hepática⁹⁹.

La administración crónica de chaperonas químicas como el 4-fenilbutirato (PBA) y el ácido tauroursodeoxicolico (TUDCA) a ratones obesos *ob/ob* es capaz de normalizar su hiperglucemia y de reducir el estado de resistencia a la insulina presente en estos animales⁹⁸. Además, se reduce de manera importante la activación de PERK e IRE-1 con el tratamiento de ambas chaperonas químicas, aunque no se puede descartar que ésta sea la única acción de estos compuestos⁹⁸. En estudios realizados en humanos con obesidad, la administración de TUDCA y PBA incrementó la sensibilidad a la insulina y redujo el estado de resistencia^{101,102}.

Recientemente, se ha demostrado que las alteraciones en los niveles de expresión de la bomba de Ca^{2+} del retículo sarco/endoplásmico (SERCA), que tienen como función remover el calcio del citosol y devolverlo al ER, se asocian al desarrollo de estrés del ER y posteriormente a resistencia a la insulina. Bajo condiciones que reducen la actividad del SERCA, se produce un ambiente de calcio luminal que conlleva la baja actividad de las chaperonas del retículo¹⁰³. En el año 2010 Park, et al. reportaron que en el tejido hepático de ratones obesos (*ob/ob*), al compararlo con el de ratones control, se presentaba una reducción sustancial de la expresión de la bomba SERCA¹⁰⁴. Por otro lado, el tratamiento de personas diabéticas con rosiglitazona, un fármaco antidiabético miembro de la familia de las tiazolidinedionas, incrementó la expresión de SERCA, restaurando la reducción de la expresión de la bomba observada en los pacientes diabéticos con hiperglucemia alterada¹⁰⁵. Todos estos datos sugieren que hay una relación entre el estado de resistencia a la insulina y los niveles reducidos de la bomba SERCA. En conjunto, estos resultados indican que la disfunción del ER contribuye de manera importante al deterioro metabólico crónico.

Disfunción mitocondrial en la resistencia a la insulina y la DM2

La mitocondria, un organelo celular que juega un papel importante en el metabolismo energético, se encarga de proporcionar la mayor parte de la energía necesaria en forma de trifosfato de adenosina (ATP), a partir de moléculas orgánicas que son oxidadas en presencia de oxígeno. En los últimos años se ha propuesto que las alteraciones a nivel mitocondrial se asocian a la resistencia a la insulina, pero los mecanismos por los que el daño o disfunción mitocondrial conlleva la resistencia son causa de debate.

Aunque la definición de disfunción mitocondrial es motivo de controversia entre diferentes autores, en términos generales se puede referir a una disminución en la oxidación de sustratos, incluyendo lípidos y carbohidratos, como resultado de una disminución general de la fosforilación oxidativa. Asociada a esta pérdida de función, también puede hallarse una disminución en el número de mitocondrias. De esta forma, la disfunción mitocondrial puede ser el resultado de una disminución en la biogénesis de este organelo, una reducción del contenido proteico mitocondrial y/o una disminución de la actividad de las enzimas que participan en el proceso oxidativo. Todos estos cambios presumiblemente serían los responsables de conducir a una disminución en la oxidación de sustratos. Debido a que las mitocondrias son un organelo primario para la oxidación y el metabolismo de ácidos grasos y glucosa, la reducción en la función mitocondrial puede contribuir a la acumulación de AGL y de lípidos que favorece el desarrollo de resistencia a la insulina¹⁰⁶. En el caso de la acumulación de AGL, ésta se acompaña de un incremento en los niveles de diacilglicerol (DG) y ceramidas, que inhiben la señal de insulina, el DG promoviendo la activación de la PKC, que fosforila e inhibe al receptor de insulina, y las ceramidas regulando negativamente la activación de Akt. De esta forma, la acumulación de DG y ceramidas constituye un posible lazo de unión entre la disfunción mitocondrial y la resistencia a la insulina (Fig. 5).

De manera controversial, las evidencias recientes indican que la disfunción mitocondrial es más bien el resultado de la propia resistencia^{107,108}, en lugar de ser su causa¹⁰⁹. La manipulación genética de diferentes componentes de la señalización de la insulina, como el doble *knockout* (KO) del IRS-1 y el IRS-2 de manera específica en el hígado^{110,111} y el músculo esquelético¹¹², además de generar ratones con resistencia a la insulina, una marcada intolerancia a la glucosa y DM2^{111,112}, ha mostrado una disminución en el número de mitocondrias, una regulación alterada de genes que participan en el control de la función mitocondrial y en su biogénesis, y alteraciones a nivel de la fosforilación oxidativa y de la producción de ATP^{110,112}. Los efectos observados en estos trabajos se deben, probablemente, a que, al generarse la desregulación de la señal de insulina por la ausencia del IRS-1 y el IRS-2, el factor transcripcional FoxO1, que participa en la regulación de genes que controlan funciones como la producción de glucosa y el metabolismo de lípidos, ya no puede ser regulado por la fosforilación específica de Akt. Esto indica que el FoxO1 se encuentra activo en los ratones

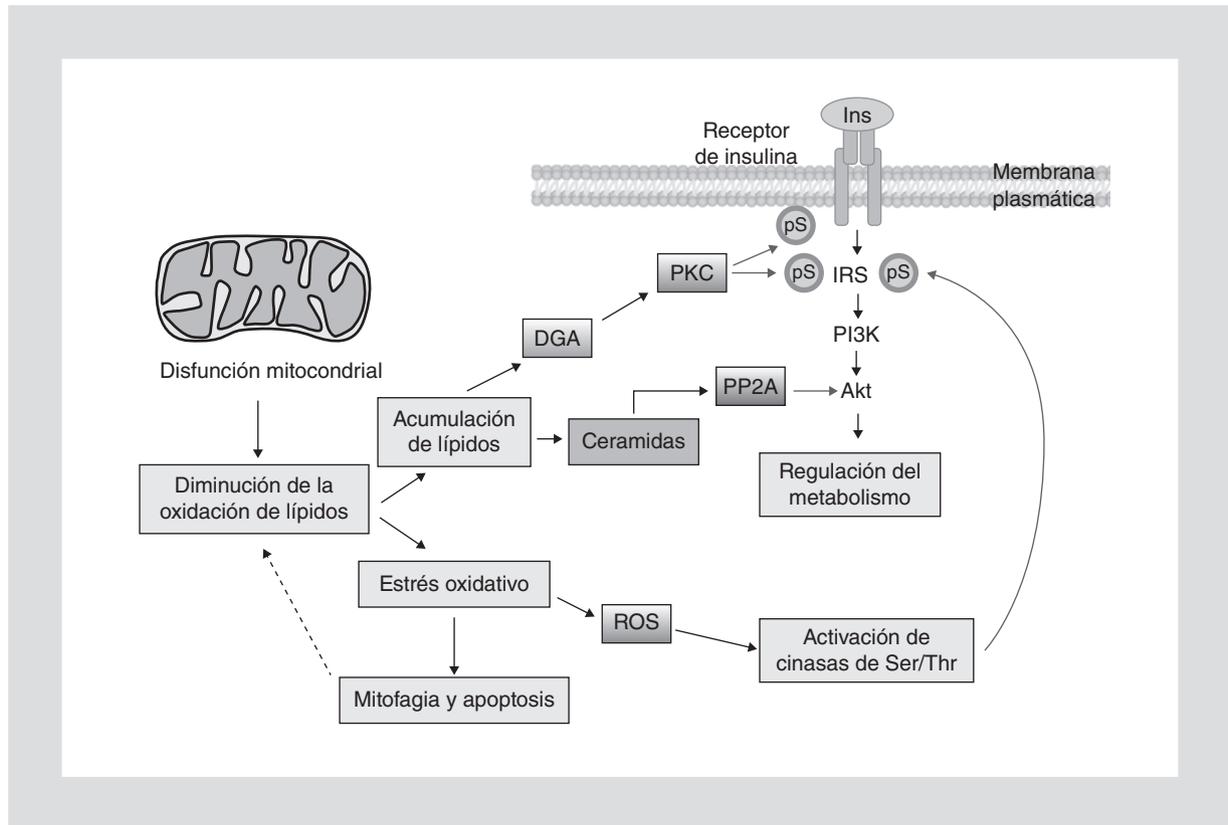


Figura 5. Disfunción mitocondrial y resistencia a la insulina. La disfunción mitocondrial promueve una disminución en la oxidación de lípidos, como resultado de una disminución general de la fosforilación oxidativa; esto contribuye a una acumulación de AGL y lípidos que favorece el desarrollo de resistencia a la insulina. La acumulación de FFA se acompaña de un incremento en los niveles de DG y cerámidas, los cuales inhiben la señal de insulina, el DG promoviendo la activación de la PKC, la cual fosforila e inhibe al receptor de insulina, y las cerámidas regulando la desfosforilación e inactivación de Akt por la PP2A. La disminución en la oxidación de lípidos también promueve la generación de ROS, que provoca estrés oxidativo y diversos daños a nivel mitocondrial y celular, lo que potencialmente da lugar a mitofagia o, bajo altos niveles de estrés, apoptosis. La eliminación de las mitocondrias por mitofagia podría reducir su número, lo que conllevaría una disminución en la oxidación de sustratos y la consecuente acumulación de lípidos. Las ROS también causan la activación de cinasas de Ser/Thr, entre las que se incluyen IKK- β , JNK y PKC, que incrementan la fosforilación en Ser de las proteínas IRS y la subsecuente resistencia a la insulina.

KO y que posiblemente es el responsable de regular los genes que participan en la disfunción mitocondrial, ya que la supresión adicional de FoxO1 (triple KO) ha sido capaz de rescatar el fenotipo metabólico y la función mitocondrial¹¹⁰. Estos resultados sugieren que la inducción genética directa de la resistencia que se presenta en estos modelos de estudio es capaz de conducir al desarrollo de la disfunción mitocondrial.

También existe evidencia de que el incremento en las concentraciones de ácidos grasos libres (FFA) durante la obesidad, condición que induce una sobreactivación mitocondrial, promueve un aumento en la β -oxidación para incrementar la disponibilidad de energía, especialmente en el músculo, el hígado y la grasa parda. Como consecuencia, se genera una gran cantidad de ATP a partir del catabolismo de los ácidos

grasos, si la energía adicional no puede ser liberada en forma de calor. Cuando el nivel de ATP excede el umbral, el exceso de energía da lugar a una reacción de retroalimentación negativa para atenuar la función mitocondrial inducida por el sustrato. En este mecanismo, el ATP inactiva a la enzima proteína cinasa activada por AMP (monofosfato de adenosina) para reducir la captación de glucosa inducida por la insulina con el fin de disminuir la producción de ATP¹¹³. De esta forma, la resistencia a la insulina representa un mecanismo protector celular que tiene como objetivo controlar la respuesta al estrés inducido por ATP en el músculo y el hígado. En este contexto, los agentes sensibilizadores de la señal de insulina son capaces de rescatar al tejido de la resistencia a la insulina mediante la inhibición de la β -oxidación mitocondrial⁵⁹.

Por otra parte, existe evidencia experimental cada vez más convincente de que las especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas por la mitocondria tienen un papel importante en la patogénesis, progresión y complicaciones a largo plazo de la DM2. Se ha propuesto que la disminución en la oxidación de sustratos afecta al flujo de electrones a través de su cadena de transporte, provocando una fuga de éstos hacia el oxígeno formando aniones superóxido. La generación de estos ROS provoca diversos daños a nivel mitocondrial y celular, entre los que se encuentran el daño oxidativo en el ADN mitocondrial, la agregación de proteínas y la peroxidación lipídica, lo que potencialmente da lugar a mitofagia (eliminación de las mitocondrias dañadas y prevención de la muerte celular) o, bajo altos niveles de estrés, apoptosis. La eliminación de las mitocondrias por mitofagia podría reducir el número de éstas, lo que conllevaría una disminución en la oxidación de sustratos y la consecuente acumulación de lípidos. Adicionalmente, se ha reportado que la formación de ROS afecta a la liberación de insulina por parte de las células β pancreáticas y a la sensibilidad a esta hormona. Por otra parte, se sabe que la producción de ROS causa la activación de cinasas de Ser/Thr, entre las que se incluyen IKK- β , JNK y PKC, que incrementan la fosforilación en Ser de las proteínas IRS y la subsecuente resistencia a la insulina (Fig. 5)¹⁰⁸.

En estudios realizados tanto en humanos como en modelos animales se ha demostrado que las hormonas que contribuyen a la resistencia a la insulina, como la Ang II, aumentan la actividad de la oxidasa de dinucleótido fosfato de nicotinamida adenina (NADPH) y la consecuente producción de ROS, lo que se asocia con anomalías en la estructura y función mitocondrial. El empleo de fármacos que reducen las acciones de la Ang II, como los inhibidores de la enzima convertidora de Ang II y los antagonistas del receptor AT₁, incrementa la sensibilidad a la insulina, reduce la producción de ROS y mejora la función mitocondrial y su biogénesis¹¹⁴⁻¹¹⁶.

Conclusiones

La insulina desempeña acciones vitales en el metabolismo energético, la proliferación y la sobrevivencia celulares en tejidos periféricos y centrales. En la presente revisión se han abordado diferentes aspectos relacionados con su función y señalización, así como los mecanismos moleculares asociados a la regulación de sus acciones. De igual forma, se ha puesto de manifiesto el papel que desempeña esta hormona

cuando se presentan alteraciones en su función. La resistencia a la insulina, considerada como la plataforma más constante para el síndrome metabólico y el desarrollo de DM2, es un mecanismo complejo y multifactorial que se asocia con múltiples alteraciones en diferentes niveles de la señalización de la insulina. Procesos como la inflamación, el estrés del retículo y la disfunción mitocondrial constituyen en la actualidad mecanismos clave asociados al desarrollo de resistencia a la insulina. Por lo tanto, una mayor comprensión de los mecanismos moleculares en estas vías y la interconexión que existe entre ellas y la resistencia a la insulina constituye un reto actual para la investigación científica, ya que puede conducir al descubrimiento de nuevos blancos terapéuticos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) el apoyo recibido JAO-R ([Jesús Alberto Olivares-Reyes], proyecto de investigación SEP/CONA-CYT-CB, n.º 167673; CG-R y AR-G, becarias CONACYT n.ºs 261975 y 245147, respectivamente). También dan las gracias a Diego Alberto Olivares Hernández por la revisión y las sugerencias para mejorar la redacción del texto y a Norma Cirnes por su ayuda en la edición de las figuras.

Bibliografía

1. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2):171-6.
2. Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab.* 2008;7(2):95-6.
3. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(4):473-81.
4. Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Rev Edu Bioq.* 2008;27:9-18.
5. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science.* 2013;339(6116):172-7.
6. Gribble FM. Metabolism: a higher power for insulin. *Nature.* 2005;434(7036):965-6.
7. Heesom KJ, Harbeck M, Kahn CR, Denton RM. Insulin action on metabolism. *Diabetologia.* 1997;40 Suppl 3:B3-9.
8. Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL. Insulin signalling in the heart. *Cardiovasc Res.* 2008;79(2):238-48.
9. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev.* 2007;28(5):463-91.
10. Kahn AM, Husid A, Odeunmi T, Allen JC, Seidel CL, Song T. Insulin inhibits vascular smooth muscle contraction at a site distal to intracellular Ca²⁺ concentration. *Am J Physiol.* 1998;274(5 Pt 1):E885-92.
11. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation.* 2000;101(13):1539-45.
12. Havrankova J, Roth J, Brownstein MJ. Concentrations of insulin and insulin receptors in the brain are independent of peripheral insulin levels. Studies of obese and streptozotocin-treated rodents. *J Clin Invest.* 1979;64(2):636-42.
13. Blazquez E, Velazquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Front Endocrinol.* 2014;5:161.

14. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes*. 2014;63(7):2232-43.
15. Davis SN, Granter DK. Insulin, Oral Hypoglycemic Agents, and the Pharmacology of the Endocrine Pancreas. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10.a ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2001. p. 1679-714.
16. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett*. 2008;582(1):97-105.
17. Hubbard SR. The insulin receptor: both a prototypical and atypical receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(3):a008946.
18. Hubbard SR. Crystal structure of the activated insulin receptor tyrosine kinase in complex with peptide substrate and ATP analog. *EMBO J*. 1997;16(18):5572-81.
19. Myers MG Jr, White MF. The Molecular Basis of Insulin Action. En: Gruenberg G, Zick Y, eds. *Insulin Signaling: From cultured cells to animal models*. Nueva York: Taylor & Francis; 2002. p. 55-87.
20. Jensen M, De Meyts P. Molecular mechanisms of differential intracellular signaling from the insulin receptor. *Vitam Horm*. 2009;80:51-73.
21. White MF. Insulin signaling in health and disease. *Science*. 2003;302(5651):1710-11.
22. Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*. 2007;129(7):1261-74.
23. Patel N, Huang C, Klip A. Cellular location of insulin-triggered signals and implications for glucose uptake. *Pflugers Arch*. 2006;451(4):499-510.
24. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(2):85-96.
25. Olivares-Reyes JA. Bases moleculares del síndrome metabólico y resistencia a la insulina. En: Garibay Nieto GN, García Velasco S, eds. *Obezidad en la edad pediátrica: prevención y tratamiento*. Ciudad de México: Corinter; 2012. p. 185-214.
26. Sattiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799-806.
27. Boulton TG, Nye SH, Robbins DJ, et al. ERKs: A family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. *Cell*. 1991;65(4):663-75.
28. Lazar DF, Wiese RJ, Brady MJ, et al. Mitogen-activated Protein Kinase Inhibition Does Not Block the Stimulation of Glucose Utilization by Insulin. *J Biol Chem*. 1995;270(35):20801-7.
29. Bost F, Aouadi M, Caron L, et al. The extracellular signal-regulated kinase isoform ERK1 is specifically required for in vitro and in vivo adipogenesis. *Diabetes*. 2005;54(2):402-11.
30. Boura-Halfon S, Zick Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(4):E581-91.
31. Zick Y. Insulin resistance: a phosphorylation-based uncoupling of insulin signaling. *Trends Cell Biol*. 2001;11:437-441.
32. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(1):pii: a009191.
33. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science*. 1999;283(5407):1544-8.
34. Klamon LD, Boss O, Peroni OD, et al. Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient mice. *Mol Cell Biol*. 2000;20(15):5479-89.
35. Lu B, Gu P, Xu Y, et al. Overexpression of protein tyrosine phosphatase 1B impairs glucose-stimulated insulin secretion in INS-1 cells. *Minerva Endocrinol*. 2016;41(1):1-9.
36. Youngren J. Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(7-8):873-91.
37. Puig O, Tjian R. Transcriptional feedback control of insulin receptor by dFOXO/FOXO1. *Genes Dev*. 2005;19(20):2435-46.
38. Ciaraldi TP. Cellular Mechanisms of Insulin Action. En: Poretzky L, ed. *Principles of Diabetes Mellitus*. Nueva York: Springer; 2010. p. 75-87.
39. Coppins KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*. 2012;55(10):2565-82.
40. Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, Sawka-Verhelle D, Hilton D, Van Obberghen E. SOCS-3 Is an Insulin-induced Negative Regulator of Insulin Signaling. *J Biol Chem*. 2000;275(21):15985-91.
41. Lebrun P, Van Obberghen E. SOCS proteins causing trouble in insulin action. *Acta Physiol*. 2008;192(1):29-36.
42. Desbuquois B, Carre N, Burnol AF. Regulation of insulin and type 1 insulin-like growth factor signaling and action by the Grb10/14 and SH2B1/B2 adaptor proteins. *FEBS J*. 2013;280(3):794-816.
43. Cariou B, Capitaine N, Le Marcis V, et al. Increased adipose tissue expression of Grb14 in several models of insulin resistance. *FASEB J*. 2004;18(9):965-7.
44. Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(8):4240-5.
45. Carracedo A, Pandolfi PP. The PTEN-PI3K pathway: of feedbacks and cross-talks. *Oncogene*. 2008;27(41):5527-41.
46. Shi Y, Wang J, Chandarlapaty S, et al. PTEN is a protein tyrosine phosphatase for IRS1. *Nat Struct Mol Biol*. 2014;21(6):522-27.
47. Suwa A, Kurama T, Shimokawa T. SHIP2 and its involvement in various diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(7):727-37.
48. Dyson JM, Fedele CG, Davies EM, Becanovic J, Mitchell CA. Phosphoinositide phosphatases: just as important as the kinases. *Subcell Biochem*. 2012;58:215-79.
49. Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, Esposito DL, Quon MJ. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol Endocrinol*. 2002;16(8):1931-42.
50. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature*. 1999;399(6736):601-5.
51. Lee JH, Ragolia L. AKT phosphorylation is essential for insulin-induced relaxation of rat vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;291(6):C1355-65.
52. Zick Y. Ser/Thr phosphorylation of IRS proteins: a molecular basis for insulin resistance. *Sci STKE*. 2005;2005(268):pe4.
53. Kido Y, Burks DJ, Withers D, et al. Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, IRS-1, and IRS-2. *J Clin Invest*. 2000;105(2):199-205.
54. Chavez JA, Knotts TA, Wang LP, et al. A role for ceramide, but not diacylglycerol, in the antagonism of insulin signal transduction by saturated fatty acids. *J Biol Chem*. 2003;278(12):10297-303.
55. Salinas M, López-Valdaliso R, Martín D, Alvarez A, Cuadrado A. Inhibition of PKB/Akt1 by C2-Ceramide Involves Activation of Ceramide-Activated Protein Phosphatase in PC12 Cells. *Mol Cell Neurosci*. 2000;15(2):156-69.
56. Chavez Jose A, Summers Scott A. A Ceramide-Centric View of Insulin Resistance. *Cell Metab*. 2012;15(5):585-94.
57. Stratford S, Hoehn KL, Liu F, Summers SA. Regulation of insulin action by ceramide: dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of Akt/protein kinase B. *J Biol Chem*. 2004;279(35):36608-15.
58. Bourbon NA, Sandrasegaran L, Kester M. Ceramide-induced inhibition of Akt is mediated through Protein Kinase C ζ : IMPLICATIONS FOR GROWTH ARREST. *J Biol Chem*. 2002;277(5):3286-92.
59. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14-24.
60. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282(22):2131-5.
61. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69(1):29-35.
62. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1821-30.
63. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808.
64. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347-55.
65. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793-801.
66. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
67. Soumaya K. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Diabetes. En: Ahmad S, ed. *Diabetes*. Nueva York: Springer; 2013. p. 240-51.
68. Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, et al. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3864-6.
69. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev*. 2012;13(2):136-49.
70. Stepan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol*. 2005;25(4):1569-75.
71. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes*. 2005;54(10):2939-45.
72. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem*. 2003;278(16):13740-6.
73. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:71.
74. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzamelis I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(11):3015-25.
75. Himes RW, Smith CW. Tlr2 is critical for diet-induced metabolic syndrome in a murine model. *FASEB J*. 2010;24(3):731-9.
76. Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell*. 2013;152(4):673-84.

77. Suganami T, Mieda T, Itoh M, Shimoda Y, Kamei Y, Ogawa Y. Attenuation of obesity-induced adipose tissue inflammation in C3H/HeJ mice carrying a Toll-like receptor 4 mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;354(1):45-9.
78. Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients.* 2013;5(9):3757-78.
79. Holland WL, Bikman BT, Wang LP, et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice. *J Clin Invest.* 2011;121(5):1858-70.
80. Banhegyi G, Baumeister P, Benedetti A, et al. Endoplasmic reticulum stress. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1113:58-71.
81. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008;29(1):42-61.
82. Guerrero-Hernandez A, Leon-Aparicio D, Chavez-Reyes J, Olivares-Reyes JA, DeJesus S. Endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *Cell Calcium.* 2014;56(5):311-22.
83. Yalcin A, Hotamisligil GS. Impact of ER protein homeostasis on metabolism. *Diabetes.* 2013;62(3):691-93.
84. Fu S, Watkins SM, Hotamisligil GS. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. *Cell Metab.* 2012;15(5):623-34.
85. Sommerweiss D, Gorski T, Richter S, Garten A, Kiess W. Oleate rescues INS-1E β -cells from palmitate-induced apoptosis by preventing activation of the unfolded protein response. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;441(4):770-6.
86. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell.* 2010;140(6):900-17.
87. Hu P, Han Z, Couvillon AD, Kaufman RJ, Exton JH. Autocrine tumor necrosis factor α links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1 α -mediated NF- κ B activation and down-regulation of TRAF2 expression. *Mol Cell Biol.* 2006;26(8):3071-84.
88. Urano F, Wang X, Bertolotti A, et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science.* 2000;287(5453):664-6.
89. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002;420(6913):333-6.
90. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk β . *Science.* 2001;293(5535):1673-7.
91. Perseghin G, Petersen K, Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27 Suppl 3:S6-11.
92. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science.* 2004;306(5695):457-61.
93. Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. *J Biol Chem.* 2005;280(1):847-51.
94. Boden G, Song W, Duan X, et al. Infusion of glucose and lipids at physiological rates causes acute endoplasmic reticulum stress in rat liver. *Obesity.* 2011;19(7):1366-73.
95. Sharma NK, Das SK, Mondal AK, et al. Endoplasmic reticulum stress markers are associated with obesity in nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4532-41.
96. Gregor MF, Yang L, Fabbrini E, et al. Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss. *Diabetes.* 2009;58(3):693-700.
97. Yoshida H. ER stress and diseases. *FEBS J.* 2007;274(3):630-58.
98. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science.* 2006;313(5790):1137-40.
99. Kammoun HL, Chabanon H, Hainault I, et al. GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice. *J Clin Invest.* 2009;119(5):1201-15.
100. Ozawa K, Miyazaki M, Matsuhisa M, et al. The Endoplasmic Reticulum Chaperone Improves Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2005;54(3):657-63.
101. Xiao C, Giacca A, Lewis GF. Sodium Phenylbutyrate, a Drug With Known Capacity to Reduce Endoplasmic Reticulum Stress, Partially Alleviates Lipid-Induced Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction in Humans. *Diabetes.* 2011;60(3):918-24.
102. Kars M, Yang L, Gregor MF, et al. Tauroursodeoxycholic Acid May Improve Liver and Muscle but Not Adipose Tissue Insulin Sensitivity in Obese Men and Women. *Diabetes.* 2010;59(8):1899-905.
103. Caspersen C, Pedersen PS, Treiman M. The sarco/endoplasmic reticulum calcium-ATPase 2b is an endoplasmic reticulum stress-inducible protein. *J Biol Chem.* 2000;275(29):22363-72.
104. Park SW, Zhou Y, Lee J, Ozcan U. Sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2b is a major regulator of endoplasmic reticulum stress and glucose homeostasis in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(45):19320-5.
105. Randriamboavonjy V, Pistrosch F, Bolck B, et al. Platelet sarcoplasmic endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and mu-calpain activity are altered in type 2 diabetes mellitus and restored by rosiglitazone. *Circulation.* 2008;117(1):52-60.
106. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science.* 2005;307(5708):384-7.
107. Pagel-Langenickel I, Bao J, Pang L, Sack MN. The role of mitochondria in the pathophysiology of skeletal muscle insulin resistance. *Endocr Rev.* 2010;31(1):25-51.
108. Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocrine Connect.* 2015;4(1):R1-R15.
109. Morino K, Petersen KF, Dufour S, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3587-93.
110. Cheng Z, Guo S, Copps K, et al. Foxo1 integrates insulin signaling with mitochondrial function in the liver. *Nat Med.* 2009;15(11):1307-11.
111. Dong XC, Copps KD, Guo S, et al. Inactivation of hepatic Foxo1 by insulin signaling is required for adaptive nutrient homeostasis and endocrine growth regulation. *Cell Metab.* 2008;8(1):65-76.
112. Long YC, Cheng Z, Copps KD, White MF. Insulin receptor substrates Irs1 and Irs2 coordinate skeletal muscle growth and metabolism via the Akt and AMPK pathways. *Mol Cell Biol.* 2011;31(3):430-41.
113. Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Caccicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2764-72.
114. Wei Y, Sowers JR, Nistala R, et al. Angiotensin II-induced NADPH Oxidase Activation Impairs Insulin Signaling in Skeletal Muscle Cells. *J Biol Chem.* 2006;281(46):35137-46.
115. Wei Y, Sowers JR, Clark SE, Li W, Ferrario CM, Stump CS. Angiotensin II-induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF- κ B activation via NADPH oxidase. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(2):E345-51.
116. Kim JA, Wei Y, Sowers JR. Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance. *Circ Res.* 2008;102(4):401-14.



Archivos de Medicina (Col)
ISSN: 1657-320X
medicina@umanizales.edu.co
Universidad de Manizales
Colombia

Ramirez Pulgarín, Sergio; Martínez Sánchez, Lina María; Jaramillo Jaramillo, Laura Isabel
Enfermedad tiroidea: una aproximación clínica y genética
Archivos de Medicina (Col), vol. 16, núm. 2, julio-diciembre, 2016, pp. 359-372
Universidad de Manizales
Caldas, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273849945014>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ENFERMEDAD TIROIDEA: UNA APROXIMACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA

SERGIO RAMÍREZ PULGARÍN¹, LINA MARÍA MARTÍNEZ SÁNCHEZ¹,
LAURA ISABEL JARAMILLO JARAMILLO¹

Recibido para publicación: 09-10-2016 - Versión corregida: 10-10-2016 - Aprobado para publicación: 15-10-2016

Resumen

La glándula tiroides, es uno de los órganos endocrinos encargado de la regulación de diferentes procesos metabólicos, sintetiza las hormonas tiroideas, tiroxina y triyodotironina, necesarias para el funcionamiento del organismo. El hipotiroidismo, es una condición en la cual la glándula tiroides no puede producir la suficiente cantidad de hormonas tiroideas necesarias para cumplir con el requerimiento tisular, es el desorden más común de la tiroides y una de las principales alteraciones endocrinas. Las causas más comunes son la deficiencia de yodo y la tiroiditis autoinmune linfocítica crónica. El cuadro clínico del hipotiroidismo es bastante amplio afectando diferentes órganos y sistemas. El manejo de esta patología se hace con reemplazo hormonal, para ello levotiroxina es la indicación. El hipertiroidismo por su parte, hace referencia al incremento sostenido de las hormonas tiroideas debido al aumento de biosíntesis y secreción de la tiroides. Entre las principales causas se encuentra la enfermedad de Graves Basedow (EG). Su presentación clínica es amplia y varía de asintomática a una tormenta tiroidea que compromete la vida del paciente. El tratamiento está basado en medicamentos antitiroideos pero también se han diseñado otras alternativas como yodo radioactivo y tiroidectomía. También las enfermedades que afectan directamente la tiroides, como el cáncer, son de gran importancia; la evidencia obtenida en numerosos estudios sugiere que los polimorfismos genéticos influyen el riesgo de carcinogénesis y que la susceptibilidad genética es un factor importante para el desarrollo del cáncer. Los avances genéticos en esta patología han permitido una comprensión mas a fondo de las diferencias en el comportamiento de los trastornos tiroideos entre una persona y otra, así mismo han generado un nuevo punto de partida para el tratamiento farmacológico.

Palabras clave: *hipotiroidismo, hipertiroidismo, enfermedades de la tiroides, genética.*

Ramírez-Pulgarín S, Martínez-Sánchez LM, Jaramillo-Jaramillo LI. Enfermedad tiroidea: Una aproximación clínica y genética. Arch Med (Manizales) 2016; 16(2):359-72.

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 16 N° 2, Julio-Diciembre 2016, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Ramírez Pulgarín S.; Martínez Sánchez L.M.; Jaramillo Jaramillo L.I.

1 Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Teléfono: +57(4) 4936300 fax: +57(4) 2572428 (linam.martinez@upb.edu.co)

Thyroid disease: A clinical and genetic approach

Summary

The thyroid gland is one of the endocrine organs responsible for regulating different metabolic processes, synthesizes thyroid hormones, thyroxine and triiodothyronine, necessary for the functioning of the body. Hypothyroidism, a condition in which the thyroid gland cannot produce enough thyroid hormone to meet the requirement for tissue, is the most common thyroid disorder and one of the major endocrine alterations. The most common causes are iodine deficiency and autoimmune chronic lymphocytic thyroiditis. The clinical picture of hypothyroidism is quite broad, affecting different organs and systems. The management of this pathology is made with hormone replacement, levothyroxine is the indication for this. Hyperthyroidism on the other hand, refers to the sustained increase in thyroid hormones due to the increase of biosynthesis and secretion of the thyroid. The main causes include disease Graves Basedow (EG). Its clinical presentation is wide and varies from asymptomatic to a thyroid storm, which compromises the life of the patient. The treatment is based on anti-thyroid medications but other alternatives such as radioactive iodine and thyroidectomy have also designed. Diseases that directly affect the thyroid, such as cancer, are also of importance.

Also diseases that directly affect the thyroid, including cancer, are of great importance; evidence from numerous studies suggests that genetic polymorphisms influence the risk of carcinogenesis and the genetic susceptibility is an important factor in cancer development. Genetic advances in this disease have allowed more thorough understanding of the differences in the behavior of thyroid disorders between one person and another, also have created a new starting point for drug treatment.

Key words: *hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid diseases, genetics.*

Introducción

La glándula tiroidea, es uno de los tantos órganos endocrinos encargado de la regulación de diferentes procesos metabólicos [1]. Esta glándula consta de dos lóbulos tiroideos conectados por un istmo, localizada en la región anterior de la tráquea entre el cartílago cricoides y la escotadura supraesternal, posee una consistencia suave y es altamente vascularizada, con un peso aproximado entre 12 y 20 g. En su parte posterior, se encuentran las glándulas paratiroides ubicadas en ambos polos, este es otro órgano endocrino encargado de la regulación de los procesos metabólicos [2].

Esta glándula se encarga de la síntesis de hormonas tiroideas como la tiroxina (T4) y la

triyodotironina (T3), en los folículos tiroideos a partir de glicoproteínas ionizadas y residuos de tirosina con procesos establecidos de almacenamiento, proteólisis y secreción. Estos procesos están dirigidos por el sistema nervioso-endocrino y el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo; el producto de estos procesos es la liberación de hormonas tiroideas al flujo sanguíneo, donde por medio de unión a proteínas plasmáticas, como la globulina fijadora de tiroxina (TBG) por sus siglas en inglés, son transportadas a sus diferentes sitios de acción [1]. Las funciones que desempeñan las hormonas tiroideas son bastantes amplias y necesarias para el funcionamiento del organismo, participando así en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono y lípi-

dos, con efecto en el crecimiento, en el sistema cardiovascular, respiratorio, digestivo, sistema nervioso central, sexual e incluso se describen efectos sobre otras glándulas endocrinas [2].

Los desórdenes de la tiroides pueden ser categorizados en dos grupos generales, aquellos relacionados con la producción de hormonas tiroideas, tales como, hipotiroidismo e hipertiroidismo y aquellos con compromiso estructural, como el bocio y las neoplasias, siendo las relacionadas con la producción hormonal las más representativas estadísticamente [3].

La glándula tiroides es controlada por un estrecho proceso de vías endocrinas y nerviosas, sin embargo en algunos casos este sistema sofisticado de regulación falla y surgen las alteraciones [2]. La disfunción tiroidea se encuentra entre los desórdenes más comunes del sistema endocrino con un impacto sustancial debido a su alta prevalencia a nivel mundial y su relación con altas tasas de morbi-mortalidad, por ello se convierten en un tema de gran relevancia para el área de la salud [2]. No solo por su frecuencia estas alteraciones cobran relevancia, sino que también por su compromiso multisistémico, riesgoso y sobretodo variado en el cual se puede desarrollar desde síntomas y signos leves e inespecíficos hasta desarrollar alteraciones importantes como arritmias cardíacas, alteraciones óseas y minerales, síndrome metabólico, depresión, enfermedad cerebro vascular, entre otras [2, 4-6].

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo, es una condición en la cual la glándula tiroides no puede producir la suficiente cantidad de hormonas tiroideas necesarias para cumplir con el requerimiento tisular [7]. Esta patología se ubica como el desorden más común de la tiroides y como una de las principales alteraciones endocrinas [7-9], por lo que es encontrada comúnmente en la práctica clínica. La prevalencia del hipotiroidismo varía ampliamente entre los diferentes estudios, reportándose un promedio de 0,1 a 2%

de hipotiroidismo manifiesto y un poco mayor de hipotiroidismo subclínico siendo hasta de un 10% [10]; Según "The National Health and Nutrition Examination Survey III" realizado en Estados Unidos entre 1988 y 1994 reportó una prevalencia de 0,3% para el hipotiroidismo manifiesto y de 4,3% para la enfermedad subclínica [8, 11]. Por otro lado, estudios realizados en Colombia, arrojaron una prevalencia del 18,6% de hipotiroidismo tanto clínico como subclínico en la población estudiada [12]. La prevalencia aumenta con la edad y se encuentra de 5 a 10 veces más en las mujeres debido a su relación con autoinmunidad [8, 10].

Múltiples causas y condiciones se han asociado al desarrollo de esta alteración endocrina. Las causas más comunes son la deficiencia de yodo y en adultos de áreas con suficiente aporte de yodo la tiroiditis autoinmune linfocítica crónica, conocida como tiroiditis de Hashimoto, en honor a Hakaru Hashimoto quien realizó la primera descripción de esta afección, entre otras muchas causas se encuentra la ablación tiroidea con radioyodo, tiroidectomía, medicamentos, tumores, entre otros [7,8].

El hipotiroidismo se puede presentar como un compromiso central, el cual se acompaña de alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario, llevando a una reducción en la síntesis y secreción de TSH, disminuyendo a su vez su actividad biológica en la glándula tiroides. El hipotiroidismo primario es otra presentación de esta patología en la cual existe una alteración propiamente de la tiroides y conlleva a una disminución en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, a pesar de la integridad del eje hipotalámico-hipófisis y su secreción de TSH [10]. Además de estas dos anteriores presentaciones existe el hipotiroidismo congénito, importante por ser el desorden congénito endocrino más común. La síntesis hormonal en este grupo de pacientes presenta alteraciones genéticas generalmente hereditarias en un patrón autosómico recesivo [3,13]. Para las diferentes presentaciones el diagnóstico y trata-

miento oportuno y eficaz, mejora el pronóstico y la gran morbilidad asociada a esta entidad.

El hipotiroidismo subclínico es el término usado para definir la condición en la cual los niveles séricos de las hormonas tiroideas se encuentran dentro del rango normal, pero existe una falla tiroidea adyacente, evidenciada por un incremento en la TSH. Esta condición también se le conoce como compensada, temprana, latente, preclínica, entre otros. Su etiología es similar a la del hipotiroidismo como tal, siendo la tiroiditis crónica autoinmune la principal causa [10]. El hipotiroidismo subclínico no es una presentación menos importante, se conoce su relación con otras entidades como la enfermedad coronaria e incluso actualmente se está hablando de su asociación con la enfermedad cerebro vascular [14].

El cuadro clínico que engloba el hipotiroidismo es bastante amplio y engloba diferentes órganos y sistemas. Los signos y síntomas del hipotiroidismo son muchos y poco específicos, además que su presentación interindividual puede ser tan variable e ir de un espectro asintomático, síntomas leves, moderados o en algunos casos de mayor gravedad, pero por lo general tienden a ser más sutiles que los del hipertiroidismo. Pelo seco, intolerancia al frío, fatiga, calambres musculares y estreñimiento se encuentran entre los más comunes. Además de estos los pacientes con frecuencia consultan por cambios en el estado de humor, alteraciones del sueño, baja energía, cambios en la memoria y ganancia de peso, la cual no debe ser mayor del 5% del peso normal [10,11].

Para realizar el diagnóstico de hipotiroidismo, se debe hacer un enfoque total del paciente, con una buena historia clínica y un examen físico completo. Se inicia con la sospecha clínica tras escuchar al paciente los síntomas que padece. Dentro de los hallazgos comunes al examen físico se encuentra hipertensión arterial, bradicardia, bocio, hinchazón periorbital, hiporreflexia, piel seca y/o fría, entre otros. Posterior a estos hallazgos se deben

realizar pruebas de laboratorio para identificar la patología. Ante la sospecha de hipotiroidismo primario la primera ideal es TSH. El incremento de esta hormona lleva al siguiente paso, la medición de T4 libre, y si está sale por debajo de los valores de referencia, se establece el diagnóstico de hipotiroidismo primario. Cabe resaltar que la mayoría de pacientes con hipotiroidismo sintomático generalmente presentan valores de TSH > 10 mU/l, sin embargo muchos de los pacientes se encuentran con TSH en el rango de 5 a 10 mU/l. Ante la sospecha de hipotiroidismo central la prueba de elección es la T4 ya que la TSH no debe ser interpretada en esta situación. Si se identifica dicha patología, una resonancia magnética o tomografía computarizada debe ser realizada, para observar el hipotálamo y la glándula hipófisis [7,9].

Se ha estudiado mucho el papel de la T3 en el diagnóstico, sin embargo se conoce que los valores de esta hormona se encuentra dentro de rangos normales incluso en hipotiroidismo grave, por lo cual no es una prueba rutinaria.

Para completar el diagnóstico la detección de anticuerpos circulantes anti peroxidasa o anti-tiroglobulina pueden orientar a una causa de origen autoinmune, estos anticuerpos se encuentran en el 90% y 70% de los casos respectivamente [7,9].

La levotiroxina es el tratamiento de elección, ya que es seguro, efectivo, normaliza los niveles de laboratorio y mejora los síntomas en la mayoría de pacientes. Todas las personas sintomáticas con niveles de TSH > 10 mU/l con o sin T4 libre disminuida deben ser tratadas. Aquellas personas con TSH entre 5 y 10 mU/l con T4 libre disminuida también entran al esquema de tratamiento con levotiroxina. La mayor controversia existe en el enfoque terapéutico de los pacientes con hipotiroidismo subclínico, sin embargo la mayor parte de indicaciones y revisiones expresan que esta condición debe ser tratada una vez se presenten síntomas, con dosis de levotiroxina menores a las de uso normal [7,9].

Exámenes de control deben ser llevados a cabo con el objetivo de observar la respuesta al tratamiento y definir conductas respecto a la dosis del medicamento u optar por otra alternativa terapéutica. Estos exámenes se hacen a las 8 a 12 semanas de iniciado el tratamiento y después de lograr una estabilidad se puede realizar el monitoreo anualmente, sin dejar de lado que existen condiciones especiales en las que el control debe ser más estricto y seguido [7, 9].

Los requerimientos de levotiroxina varían según la persona e incluso su masa corporal, la dosis es de 1,6µg/Kg día, que por lo general vuelve eutiroideos a los pacientes, sin embargo es de utilidad seguir al paciente para observar la respuesta al tratamiento.

A pesar de que es un medicamento seguro, existen dos excepciones fundamentales en las que este tratamiento no es de elección y son las personas mayores de 60 años y los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica [9].

¿Tirotoxicosis o hipertiroidismo?

El hipertiroidismo es un término específico que hace referencia al incremento sostenido de las hormonas tiroideas debido a un aumento en la biosíntesis y secreción por la glándula tiroides que desencadena un estado de hipermetabolismo [15,16]; esta entidad debe ser diferenciada de la tirotoxicosis, la cual se define como el exceso de hormonas tiroideas circulantes, sea tiroxina (T4), triyodotironina (T3) o ambas; es por tanto que el hipertiroidismo es un estado de tirotoxicosis, pero no siempre es el factor causal de ésta [16,17].

Múltiples estudios se han enfocado en la caracterización epidemiológica de la enfermedad tiroidea, el NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) estudió la población civil norteamericana no institucionalizada, encontrando que 0,7% de la población presentaba un hipertiroidismo subclínico y entre las personas \geq 12 años de la población

mencionada se encontró una prevalencia de 1,2% de tirotoxicosis [16].

Entre las principales causas de hiperfunción de la glándula tiroides se puede encontrar la enfermedad de Graves Basedow (EG), causal del 60-80% de los hipertiroidismos, de igual manera, el bocio multinodular tóxico, los adenomas, el cáncer, entre otros (Ver Tabla 1) son causas que desencadenan la elevación de T3 y/o T4 en el torrente sanguíneo [15,17,18].

La presentación clínica de la tirotoxicosis es amplia y varía de asintomática o subclínica a una tormenta tiroidea que compromete seriamente la vida del paciente [18].

Tabla 1. Causas de tirotoxicosis

Hipertiroidismo Primario
Enfermedad de Graves
Bocio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Carcinoma metastásico funcional de tiroides
Mutación activadora del receptor de TSH
Síndrome de McCune-Albright
Estroma ovárico
Fenómeno de Jod-Basedow
Tirotoxicosis sin hipertiroidismo
Tiroiditis subaguda
Tiroiditis silente
Otras causas de destrucción tiroidea: amiodarona, radiación, infarto de un adenoma
Ingestión excesiva de hormonas tiroideas (tirotoxicosis facticia)
Hipertiroidismo secundario
Adenoma pituitario secretor de TSH
Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas
Tumores secretores de gonadotropina coriónica
Tirotoxicosis gestacional

Fuente: Principios de Medicina Interna de Harrison. 19 edición. Desórdenes de la glándula tiroides.

Enfermedad de Graves Basedow

Como ya se mencionó anteriormente, es la causa más frecuente de la elevación de hormonas tiroideas [21]. Ésta es una patología de carácter autoinmune en la cual se presenta una sobre estimulación de la glándula tiroides por

parte de anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (Hormona estimulante de la tiroides) que mimetizan la acción de dicha hormona, de igual manera los anticuerpos circulantes impiden una retroalimentación negativa adecuada, todo esto conlleva al cuadro clínico que caracteriza dicha enfermedad. Los individuos con antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes (hipertiroidismo, anemia perniciosa, miastenia gravis, entre otras) presentan mayor riesgo de desarrollar una EG [17,18].

Comúnmente la EG se caracteriza por una triada compuesta por tirotoxicosis, bocio y oftalmopatía, la cual en muchas ocasiones puede ser la única sintomatología encontrada en los pacientes con EG [19,20].

La oftalmopatía es la característica clínica extra tiroidea más común de la enfermedad, presentándose en aproximadamente 50% de los pacientes [18]. Esta está caracterizada por inflamación de la grasa retro orbitaria y los tejidos circundantes, lo cual provoca un aumento del contenido de la cavidad orbitaria con una consecuente proptosis, esto recibe el nombre de exoftalmos tipo I, por otra parte, el tipo II es causado igualmente por aumento del contenido de la cavidad, pero en este caso secundario a un alargamiento o hipertrofia de los músculos extra oculares, este último tipo cursa con mayor riesgo neuropatía óptica compresiva [19,21]. La fisiopatología de la oftalmopatía tiroidea es atribuida a linfocitos T auto-reactivos que atacan antígenos en la órbita que son compartidos con la tiroides, este ataque desencadena una cascada de citoquinas pro inflamatorias que estimulan la secreción de glucosaminoglucanos por parte de los fibroblastos y la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos, generando retención de agua, hipertrofia y el edema mencionado previamente [21,22].

El bocio es descrito como un aumento difuso del volumen de la glándula tiroides que puede doblar o triplicar el tamaño normal de esta y con una consistencia firme característica de la enfermedad [17]; lo cual conlleva a un incremento

del flujo sanguíneo que recibe la tiroides y por tanto en ocasiones durante la auscultación puede haber presencia de un soplo o frémito mejor identificado en los bordes inferolaterales de los lóbulos tiroideos [17,19].

Otro síntoma presente en la EG es la dermatopatía tiroidea, que se manifiesta en <5% de los pacientes; usualmente aparece en presencia de oftalmopatías moderadas a severas, con localización principalmente en la cara anterior y lateral de los miembros inferiores entre el tobillo y rodilla, esta manifestación recibe el nombre de mixedema pretibial [17]. Típicamente esta lesión se caracteriza por una placa indurada no inflamatoria con apariencia de piel de naranja y en ocasiones con presencia de pápulas [17,19].

Bocio multinodular tóxico (BMT)

Esta entidad constituye otra importante forma de hiperfunción de la glándula tiroidea, caracterizada por la presencia de múltiples nódulos autónomos funcionantes que causan un hipertiroidismo subclínico o franco [16,23]. Es la causa más común de tirotoxicosis en los ancianos [18]. El BMT se caracteriza más comúnmente por una progresión indolente y síntomas muy leves, sin embargo en ciertas ocasiones el paciente presenta taquicardia, falla cardíaca, arritmias, pérdida de peso, nerviosismo, debilidad, entre otros [18,24]. La fisiopatología se desarrolla por un proceso de múltiples pasos, que inicia con el desarrollo de hiperplasia tiroidea consecuente con deficiencia de yodina, alimentos bociógenos o autoinmunidad [16]. Los hallazgos durante el examen físico incluyen un aumento heterogéneo del tamaño de la glándula tiroides con nódulos palpables en algunas ocasiones y mediante los estudios imagenológicos se puede evidenciar la captación heterogénea con regiones de aumento y disminución en la captación [16,17].

Hipertiroidismo subclínico

Esta entidad se caracteriza por niveles de TSH <0.5mU/L en ausencia de síntomas y signos clínicos de hipertiroidismo y con niveles

fisiológicos de T3 y T4, sin embargo en algunos pacientes puede encontrarse un incremento en la frecuencia cardíaca promedio, pero esto requiere mediciones de 24 horas, así mismo puede causar arritmias y/o insuficiencia cardíaca, principalmente en mayores de 60 años con niveles de TSH <0.1 mU/L [25,26]. Otras manifestaciones que en ocasiones pueden presentarse son alteraciones mentales, pérdida ósea y fluctuaciones del estado de ánimo, las cuales son evaluadas por el clínico en el momento de decidir si el hipotiroidismo subclínico debe recibir tratamiento [26]. Las causas de este tipo de hipertiroidismo son divididas en exógenas y endógenas [25]:

Exógenas: administración excesiva de levotiroxina sódica (LT4), supresión de TSH en el paciente operado de cáncer de tiroides, entre otras.

Endógenas: EG y Bocio multinodular tóxico.

Tormenta tiroidea

Esta no es una etiología de la tirotoxicosis, sino que es una presentación clínica grave o extrema de dicha entidad que compromete la vida del paciente. La tormenta tiroidea generalmente está desencadenada por un factor gatillo, los más comunes son infección o sepsis. Aún con tratamiento la mortalidad es de un 20-50% [18]. Esta exacerbación aguda de los signos y síntomas de la tirotoxicosis cursa con síntomas de disfunción autonómica (fiebre de 38°C a 41°C , hipertensión, diaforesis), cardiovasculares (taquicardia, fibrilación auricular), de sistema nervioso central (agitación, delirium, coma) y gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea). La falla cardíaca y el choque cardiogénico son los principales responsables del desenlace fatal de la tormenta tiroidea [24].

Manifestaciones atípicas de la tirotoxicosis

Es bien conocida la importancia de las hormonas tiroideas en el control normal del

sistema nervioso central (SNC), desarrollo y maduración cerebrales, procesamiento e integración neuronales y por tanto la influencia que estas tienen en el comportamiento y estado de ánimo del ser humano [27]. Algunas de las manifestaciones psiquiátricas que pueden presentarse en la tirotoxicosis son: ansiedad, irritabilidad, depresión, manía o hipomanía, psicosis, entre otros. Sin embargo estas son manifestaciones poco comunes que se evidencian en muy poco porcentaje de los pacientes con niveles elevados de T3 y T4 circulantes y por tanto la alteración en el funcionamiento de la glándula puede pasar desapercibida inicialmente [27].

El diagnóstico de la hiperfunción de la glándula tiroidea debe partir de un abordaje clínico completo; se debe hacer un interrogatorio enfocado en detectar los diferentes síntomas antes mencionados que puedan indicar que el paciente tiene una u otra patología, generalmente el cuadro clínico proveerá información suficiente para establecer una sospecha diagnóstica; en pacientes que se presentan con síntomas de inicio súbito, que indican una hiperactividad simpática e incluso inestabilidad hemodinámica y cuentan con un antecedente infeccioso o traumático se debe sospechar la posibilidad de una tormenta tiroidea [24]. Por otra parte, pacientes que se presentan con un cuadro un poco más larvado, con síntomas de una evolución más subaguda o crónica y que durante el examen físico se palpa una glándula aumentada de tamaño y presentan oftalmopatía tiroidea, se debe considerar la EG [17,19]. A diferencia de la EG, el BMT también presenta alteraciones anatómicas de la tiroides, sin embargo, en este último, los hallazgos al examen físico son más de tipo heterogéneo y nodular, y comúnmente están asintomáticos o con síntomas leves [16-18]. El cuadro clínico debe complementarse con ayudas diagnósticas de laboratorio e imagenológicas de acuerdo a la principal sospecha que se tenga, niveles de TSH, T3 y T4 circulantes, permiten confirmar la hiperfunción de la glándula y hacer una

confirmación diagnóstica; en otras ocasiones, es necesario evaluar la captación de un medio de contraste por parte de la glándula para establecer los patrones heterogéneos y detectar los nódulos hiperfuncionantes en caso de que la sospecha principal sea por ejemplo un BMT [16,26,27].

¿Cómo tratar una tirotoxicosis?

El tratamiento está enfocado a alcanzar niveles seguros de las hormonas tiroideas y así llevar al paciente a un estado eutiroideo. Las modalidades de tratamiento más comúnmente empleadas incluyen medicamentos antitiroideos (propiltiuracilo, metimazol), yodo radioactivo y tiroidectomía, sin embargo la elección estará basada en la etiología de la tirotoxicosis y la gravedad del cuadro clínico [28].

En general, el tratamiento de primera línea está basado en medicamentos antitiroideos; se recomienda el uso de la dosis mínima eficaz una vez se ha alcanzado el objetivo terapéutico. Los medicamentos deben ser empleados por un mínimo de 12 semanas a dosis máximas recomendadas antes de ser considerados como ineficaces. Otras terapias incluyen yodo radioactivo, betabloqueadores e intervención quirúrgica [23].

Cuando el clínico se encuentra frente a un hipertiroidismo subclínico, como se explicó anteriormente, la decisión de proporcionar o no tratamiento está condicionada por múltiples factores de cada paciente, sin embargo, se recomienda que la decisión sea tomada por un equipo multidisciplinario (endocrinólogo, médico de medicina nuclear y otros especialistas según corresponda), usualmente se emplea el yodo 131 para realizar una ablación radioactiva de la glándula tiroidea [25,26].

En el caso de un cuadro clínico atípico caracterizado por manifestaciones psiquiátricas, se recomienda emplear junto con la terapia elegida adyuvante de tipo antidepresivos o

estabilizadores del ánimo, que han demostrado mejorar los resultados frente a la terapia [27].

Genética en los trastornos tiroideos

El cáncer tiroideo es la malignidad endocrina más común, así mismo, se le atribuye anualmente un mayor número de muertes que a todas las otras malignidades endocrinas combinadas [29]. El National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), se encarga de un rastreo epidemiológico de las diferentes patologías oncológicas; durante el período comprendido entre el 2006 y 2010, un seguimiento de las diferentes malignidades arrojó que el cáncer tiroideo fue aquél con más rápido incremento en incidencia, con un 5.4 y 6.5% en hombres y mujeres respectivamente [29]. En nuestro medio, los trastornos malignos tiroideos son patologías comunes, la incidencia aproximada en el país es de 16,0 y 0,7 por 100 000 mujeres y hombres, respectivamente, y alcanzando una mortalidad de 0,52 muertes por 100 000 personas [30].

El cáncer de tiroides puede clasificarse con base a su histopatología, los principales subtipos histológicos son medular, anaplásico y diferenciado, este último comprende así mismo, el papilar, folicular y de células de Hürthle, siendo el papilar el subtipo más común de cáncer tiroideo [29,31]. Comúnmente, los subtipos bien diferenciados se acompañan de un buen pronóstico para el paciente, una pequeña minoría muere de la enfermedad a causa de recurrencia o metástasis a distancia; por otro lado, el anaplásico es extremadamente agresivo, por lo cual no cuenta con un buen pronóstico y la tasa de supervivencia a 5 años es de 3 a 5 meses desde el diagnóstico [32].

Como se ha dilucidado a lo largo del artículo, los trastornos tiroideos son condiciones clínicas comunes que afectan a un gran número de pacientes bajo un muy amplio espectro de diferentes enfermedades que pueden comprometer la

glándula, el cáncer de tiroides pertenece a esta lista y a pesar de su baja incidencia general (1% de todos los tumores), es el tumor maligno endocrino más común, llegando a superar el 90% de estos y contribuyendo fuertemente a la mortalidad por cáncer de origen endocrino [33,34]. La tendencia en los últimos años en el abordaje clínico del paciente ha estado enfocada a la detección e intervención de factores de riesgo para las diversas enfermedades y el cáncer tiroideo no es la excepción; se sabe que la susceptibilidad genética, los factores ambientales y las interacciones entre los genes y el ambiente contribuyen a la activación de numerosas vías moleculares que conducen al desarrollo del carcinoma y por tanto son un factor de riesgo importante [34].

La evidencia obtenida en numerosos estudios sugiere que los polimorfismos genéticos influyen el riesgo de carcinogénesis y de igual manera la susceptibilidad genética es un factor importante para el desarrollo del cáncer [35]. Una gran cantidad de genes expresados anormalmente en los seres humanos con cáncer codifican para proteínas secretadas y receptores con efectos paracrin y autocrinos en las células estromales y la matriz extracelular que componen el tumor, contribuyendo a la evolución del mismo [36]. La contribución a la patogénesis del cáncer no solo viene de los polimorfismos, el daño en el genoma que causa mutaciones en el Ácido Desoxirribonucleico (ADN) puede reducir la capacidad de este para reparar los genes lo cual es también un aporte a la carcinogénesis [37]. Este daño inducido en el ADN puede presentarse por diferentes vías que incluyen carcinógenos exógenos y especies reactivas de oxígeno (ROS – Reactive Oxygen Species) producidas endógenamente que pueden desencadenar apoptosis (muerte celular programada) o proliferación celular no controlada [37].

Otro concepto importante a resaltar en el contexto de la carcinogénesis es la inflamación ya que los genes codificantes para mediadores proinflamatorios como citoquinas, quimoquinas

y sus respectivos receptores, también son susceptibles a presentar polimorfismos y por tanto un desbalance en estos procesos puede considerarse oncogénico; esto ha sido soportado con los oncogenes ya estudiados BRAF, RET/PTC y RAS, los cuales se encuentran activados en el cáncer tiroideo y son fundamentales en el programa transcripcional autónomo de la célula de moléculas proinflamatorias [38].

BRAF

Es una quinasa serina/treonina y miembro de una familia de genes RAF, los cuales son parte integral de una importante vía de control de crecimiento y diferenciación celular [39]. La mutación V600E compuesta por una sustitución en la posición 600 de una valina por ácido glutámico es hallada en aproximadamente 50% de las neoplasias malignas tiroideas y diferentes autores han demostrado que una excesiva activación en la vía de señalización del BRAF/MAPK secundaria a la mutación representa un papel importante en la génesis y el desarrollo del carcinoma [40].

Numerosos estudios han sido dirigidos a establecer la relación existente entre las características clinicopatológicas del carcinoma tiroideo y el BRAF, de los cuales un gran número reporta una asociación significativa con etapas avanzadas de la enfermedad y un fenotipo agresivo pobremente diferenciado [41]. Yang *et al* estudió 302 casos de un subtipo de cáncer tiroideo, en los cuales mediante Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) en tiempo real detectó mutación del BRAF en 265 de dichos casos logrando relacionarla con el carcinoma, además el estudio mostró asociación significativa con metástasis a nódulos linfáticos [42]. Este mismo patrón se detecta en los estudios de Zagzag *et al* y en Ju *et al*, en el primero se halló por secuenciación directa 28 (76%) tumores positivos para la mutación en BRAF de 37 estudiados, en la segunda 135 (95,1%) de 142 nódulos estudiados fueron malignos y además se encontraban asociados a la mutación (P=0,002) [43,44].

Contrario a lo anteriormente presentado de Yang *et al*, Kleiman *et al*, no encontró asociación entre la metástasis a nódulos linfáticos y la mutación en BRAF, de igual manera tampoco la halló con la edad, sexo, tamaño del tumor, invasión angiolímfática y multifocalidad, sin embargo, concordante a los estudios previamente mencionados si encontró asociación entre la malignidad de los tumores y la mutación, que estuvo presente en 24 de los 47 analizados [45].

A pesar del gran número de estudios llevados a cabo y de la concordancia en los resultados de algunos de estos, no se cuenta con información suficiente para garantizar la magnitud de la asociación entre la malignidad de la neoplasia y otras variables relacionadas con la mutación V600E del BRAF, por tanto a pesar que gran parte de la evidencia establece relación entre la mutación y la carcinogénesis, los resultados aún son controversiales y se requiere mayor evidencia [40].

RET/PTC

El RET es un protooncogen, receptor tirosina quinasa con una alta expresión en las células C (parafoliculares) y baja en las foliculares; este puede ser activado por rearrreglos cromosómicos mediante uniones del promotor a los dominios del gen, lo que conduce a una producción aberrante de formas quiméricas del receptor que reciben el nombre de RET/PTC [40]. Estos rearrreglos son una de las más comunes alteraciones moleculares en los carcinomas papilares de tiroides además fue uno de los primeros receptores tirosina quinasa a quienes se les descubrió un importante rol en el desarrollo de las neoplasias [46,47].

Los estudios moleculares han evaluado ampliamente al promotor RET y han establecido que este permanece silente en las células foliculares normales, esto llevó a considerar que la aparición de RET/PTC podría tener representatividad en los tumores tiroideos foliculares, por tanto comenzaron a desarrollarse numerosos ensayos dirigidos a obtener

evidencia de dicha asociación, en los cuales se ha encontrado relación con los carcinomas en pacientes con historia de radiación, con la penetrancia del desarrollo de cáncer según la edad y con metástasis a ganglios [46-50]; de igual manera RET/PTC, específicamente la mutación somática 918 está implicada en un comportamiento agresivo, extensión de la enfermedad y reducción de la supervivencia en mayor medida que otras mutaciones, factor que genera preocupación [49]. Sin embargo, al igual que sucede con BRAF es poca la información y la evidencia existente, y estas asociaciones aún son controversiales en el medio [46].

RAS

Son proteínas Guanin Trifosfato (GTPasas) de bajo peso molecular que se encargan del acoplamiento de señales extracelulares a vías efectoras intracelulares, mediante estos procesos se convierte en una clave para la regulación de aspectos importantes como la proliferación celular, diferenciación y supervivencia [50, 51]. Esta hace parte junto con sus dos reguladores: factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEFs) y proteínas activadoras de GTPasas (GAPs) de unos interruptores moleculares relevantes para los diferentes procesos celulares ya mencionados [51].

Estas proteínas presentan una expresión aberrante en los tumores humanos, que se activa constantemente por mutaciones que se encuentran en aproximadamente 20% de los tumores humanos y ya han sido demostradas en las neoplasias tiroideas, en quienes además tienen un rol de potencial oncogénico evidenciado in vivo e in vitro [46,50,52].

HRAS, NRAS y KRAS son los tres protooncogenes más comunes en las neoplasias tiroideas [49]; Milosevic *et al* encontró que NRAS se encontraba mutada en 75% de los pacientes (12 personas) sugiriendo que este es clave en el desarrollo tumoral [53,54]. Así mismo, mutaciones RAS han sido encontradas en adenomas tiroideos y diferentes tipos de carcinomas,

con una representación más importante en el cáncer folicular de tiroides [52, 55].

La malignidad tiroidea no es la única entidad influenciada por las variantes genéticas, también, las enfermedades autoinmunes, en donde ha probado la existencia de una interacción entre la predisposición genética y el ambiente, el cual produce una alteración en la tolerancia inmune. Se conocen diversos polimorfismos genéticos relacionados con la enfermedad autoinmune tiroidea, entre estos se encuentran cambios a nivel del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR), que contribuye con la susceptibilidad para sufrir enfermedad de Graves. Recientemente, se ha identificado un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés) en el gen TSHR relacionado con la tolerancia, su presentación homocigótica o heterocigótica muestra una disminución de la expresión intratímica lo que estaría relacionado con el aumento de sufrir enfermedad de Graves [56].

Por otro lado, en el hipotiroidismo, más específicamente en la enfermedad de Hashimoto, estas variantes genéticas por lo general llevan a la producción de autoanticuerpos los cuales están dirigidos contra los TSHR y consecutivamente al desarrollo de la patología; hace poco fue identificada una nueva proteína relacionada con dicha condición, la inmunoglobulina G4 relacionada con un subtipo de tiroiditis de Hashimoto [56].

Estos trastornos endocrinos de tipo autoinmune son diversos y ocurren frecuentemente en un mismo individuo. Dicha presentación, se asocia a un síndrome poliglandular autoinmune (SPA) en la mayoría de ocasiones y de estos síndromes lo más común es encontrar enfermedad tiroidea autoinmune sobrepuesta a diabetes mellitus tipo 1. En esta condición patológica existe una respuesta inmunológica alterada en la que se generan infiltrados linfocitarios y producción de auto-anticuerpos dirigidos contra las glándulas comprometidas, en este caso tiroides y páncreas [57].

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés), los cuales analizan la variación genética a lo largo del genoma y que suelen encontrar asociaciones entre SNP, apoyan la hipótesis genética como causa etiológica, ya que se han identificado 5 locus que confieren susceptibilidad para este tipo de patologías, entre ellos se incluye: el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II, el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos, la proteína tirosin-fosfatasa tipo 22, el receptor acoplado a proteína G 103 y el gen Controlador maestro de la generación y función de las células reguladoras naturales FOXP3 [57].

En los últimos años los estudios se han centrado en comprender, identificar y enfocar los diversos tipos de enfermedad tiroidea autoinmune, basándose en las diferentes variantes genéticas, lo cual permite individualizar el diagnóstico, manejo y pronóstico del paciente [56].

Conclusión

Las funciones desarrolladas por la glándula tiroidea son de gran importancia para los diferentes procesos metabólicos que se desarrollan constantemente en el cuerpo humano; es por esto que las patologías tiroideas por su alta frecuencia y variabilidad se sitúan como un tema de gran preocupación en la práctica clínica, que requiere un abordaje adecuado desde diferentes puntos que permita una detección precoz y un tratamiento eficaz y oportuno.

Desde el desarrollo de un hipotiroidismo, como la alteración endocrina más común de la tiroides, hasta una tirotoxicosis, pueden conducir a la aparición de complicaciones de gran importancia las cuales afectan de manera significativa a los pacientes en incluso puede asociarse a la mortalidad.

Hay un importante factor que aún no se encuentra totalmente dilucidado y que requiere técnicas más complejas para su detección,

se habla de la predisposición genética de los individuos a las patologías tiroideas y la mayor mortalidad asociada a ellas. A pesar de que hasta la fecha son numerosos los estudios desarrollados con el fin de establecer las asociaciones entre los diferentes oncogenes y las patologías tiroideas, aún hay un largo camino por recorrer que permita comprobar de manera estadísticamente significativa el grado en el cual estos se encuentran implicados en el desarrollo y la gravedad de las afecciones de la glándula tiroides; así mismo se requiere

mayor evidencia para fundamentar el actuar clínico y tener un punto de partida para buscar diferentes técnicas costo-efectivas que ofrezcan una herramienta útil al médico para la detección rápida en sus pacientes.

Conflictos de interés: los autores de esta investigación declaran no tener conflicto de intereses.

Fuentes de financiación: no se contó con fuentes de financiación externa a los autores para la realización del presente manuscrito.

Literatura citada

1. Jameson J, Weetman AP. **Chapter 341. Disorders of the Thyroid Gland.** En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18° ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Iwen KA, Schröder E, Brabant G. **Thyroid hormones and the metabolic syndrome.** *Eur Thyroid J* 2013; 2(2):83-92.
3. Huang CJ, Jap TS. **A systematic review of genetic studies of thyroid disorders in Taiwan.** *J Chin Med Assoc* 2015; 78(3):145-53.
4. Marrakchi S, Kanoun F, Idriss S, Kammoun I, Kachboura S. **Arrhythmia and thyroid dysfunction.** *Herz* 2015; 40(Suppl 2):101-9.
5. Cardoso LF, Maciel LM, Paula FJ. **The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism.** *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58(5):452-63.
6. Dayan CM, Panicker V. **Hypothyroidism and depression.** *Eur Thyroid J* 2013; 2(3):168-79.
7. McDermot MT. **Hypothyroidism.** *Ann Intern Med* 2009;151(11):6-1.
8. Dubbs SB, Spangler R. **Hypothyroidism: causes, killers, and life-saving treatments.** *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32(2):303-17.
9. Vaidya B, Pearce SH. **Management of hypothyroidism in adults.** *BMJ* 2008; 337:a801.
10. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. **Hypothyroidism.** *Endocrinol Metab. Clin North Am* 2007; 36(3):595-615.
11. American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association, **Taskforce On Hypothyroidism In Adults.** *Thyroid* 2012; 22(12):1200-35.
12. Londoño AL, Gallego ML., Bayona A, Landázuri P. **Prevalencia de hipotiroidismo y relación con niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa y yoduria en población de 35 y más años en Armenia, 2009-2010.** *Rev Salud Pública* 2011;13(6):998-1009.
13. Léger J. **Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults.** *Eur J Endocrinol* 2015; 172(2):67-77.
14. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, et al. **Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis.** *Eur J Epidemiol* 2014; 29(11):791-800.
15. Godoy C, Acevedo M, Barrera A, Yismeyian A, Ugarte F. **Hipertiroidismo en niños y adolescentes.** *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (1):21-9.
16. Seigel S, Hodak S. **Thyrotoxicosis.** *Med Clin N Am* 2012; (96):175-201.
17. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. **Harrison's principles of internal medicine.** 19a ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill; 2015.
18. Devereaux D, Tewelde SZ. **Hyperthyroidism and thyrotoxicosis.** *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32(2):277-92.
19. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. **Diagnosis and classification of Grave's disease.** *Autoimmun Rev* 2014; (13):398-402.
20. Yanes M, Leal L, Iglesias I, Rodríguez L, Maciques JE. **Frecuencia y características clínicas de la orbitopatía asociada al tiroides en pacientes hipertiroides de reciente diagnóstico.** *Rev Cubana Endocrinol* 2013; 24(2):258-269.
21. Yang D, Gonzalez MO, Durairaj VD. **Medical management of thyroid eye disease.** *Saudi J Ophthalmol* 2011; (25):3-13.

22. Vargas-Uricoechea H, Maya DE. **Eficacia del tratamiento con esteroides para la oftalmopatía tiroidea.** *Rev Venez Endocrinol Metab* 2014;12(3): 157-166.
23. Infante A, Turcios SE. **Hipertiroidismo.** *Rev Cubana Endocrinol* 2012; 23(3):213-20.
24. Gardner DG, Shoback D. **Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology.** 9 ed. Estados Unidos de América: McGraw-Hill 2011.
25. Liberman C. **Enfermedad tiroidea subclínica: revisión y enfoque clínico.** *Rev Med Clin Condes* 2013; 24(5):748-53.
26. Wiersinga WM. **Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism? Yes.** *Eur J Intern Med* 2011; (22):324-9.
27. Velasquez MP, Bernal J. **Presentación atípica de un hipertiroidismo inducido.** *Rev Colomb Psiquiat* 2013; 42(1):144-50.
28. Rajaii F, Gupta S, Douglas RS. **Endocrinologic management of hyperthyroidism and the impact on thyroid eye disease.** *Taiwan J Ophthalmol* 2014; (4):69-72.
29. Ernani V, Kumar M, Chen AY, Owonikoko TK. **Systemic treatment and management approaches for medullary thyroid cancer.** *Cancer Treat Rev* 2016; 50:89-98.
30. Castro-Jimenez MA, Lopez-Daza DF. **Estabilidad de la mortalidad por cáncer de tiroides en un país emergente.** *Rev salud pública* 2015; 17(1):1-11.
31. Swierniak M, Pfeifer A, Stokowy T, Rusinek D, Chekan M, Lange D, et al. **Somatic mutation profiling of follicular thyroid cancer by next generation sequencing.** *Mol Cell Endocrinol* 2016; 433:130-7.
32. Zhang L, Liu L, He X, Shen Y, Liu X, Wei L, et al. **CHIP promotes thyroid cancer proliferation via activation of the MAPK and AKT pathways.** *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 477:356-62.
33. García WA, Pérez G, Akdia A, Pastora S, Galofrec P, Biarnés F. **Association studies of OGG1, XRCC1, XRCC2 and XRCC3 polymorphisms with differentiated thyroid cancer.** *Mutat Res Fund Mol Mech Mut* 2011; 709:67-72.
34. Yazdania N, Sayahpourb FA, Haghpanahb V, Amirib P, Shahrabi-Farahani M, Moradia M, et al. **Survivin gene polymorphism association with papillary thyroid carcinoma.** *Pathol Res Pract* 2012; 208:100-3.
35. Xiao M, Hu S, Tang J, Zhang L, Jiang H. **Interleukin (IL)-21 promoter polymorphism increases the risk of thyroid cancer in Chinese population.** *Gene* 2014; 537:15-9.
36. Wang YX, Li ML, Yu SG, Liu CM, Han Y, Wang XY. **The association between the Survivin A9194G exon polymorphisms and papillary thyroid carcinoma risk in the Han Chinese population.** *Pathol Res Pract* 2013; 209:151-4.
37. Gyu Y, Kang S, Chung JH, Hwan K. **Association study of integrins beta 1 and beta 2 gene polymorphism and papillary thyroid cancer.** *Am J Surg Pathol* 2013; 205:631-5.
38. Hu Z, Hu X, Long J, Su L, Wei B. **XRCC1 polymorphisms and differentiated thyroid carcinoma risk: A meta-analysis.** *Gene* 2013; 528:67-73.
39. Chan Y, Chung JH, Kang S, Youl S, Chon S, Joon S, et al. **Association between interleukin 17/interleukin 17 receptor gene polymorphisms and papillary thyroid cancer in Korean population.** *Cytokine* 2015; 71:283-8.
40. Smith RA, Salajegheh A, Weinstein S, Nassiri M, Lam AK. **Correlation between BRAF mutation and the clinicopathological parameters in papillary thyroid carcinoma with particular reference to follicular variant.** *Hum Pathol* 2011; 42(4):500-6.
41. Pelizzo MR, Dobrinja C, Casal Ide E, Zane M, Lora O, Toniato A, et al. **The role of BRAF(V600E) mutation as poor prognostic factor for the outcome of patients with intrathyroid papillary thyroid carcinoma.** *Biomed Pharmacother* 2014; 68(4):413-7.
42. Tang KT, Lee CH. **BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: pathogenic role and clinical implications.** *J Chin Med Assoc* 2010; 73(3):113-28.
43. Jung YY, Yoo JH, Park ES, Kim MK, Lee TJ, Cho BY, et al. **Clinicopathologic correlations of the BRAFV600E mutation, BRAF V600E immunohistochemistry, and BRAF RNA in situ hybridization in papillary thyroid carcinoma.** *Pathol Res Pract* 2015; 211(2):162-70.
44. Zagzag J, Pollack A, Dultz L, Dhar S, Ogilvie JB, Heller KS, et al. **Clinical utility of immunohistochemistry for the detection of the BRAF v600e mutation in papillary thyroid carcinoma.** *Surgery* 2013; 154(6):1199-204.
45. Kwon HJ, Kim EK, Kwak JY. **Cytomorphologic features in thyroid nodules read as "suspicious for malignancy" on cytology may predict thyroid cancers with the BRAF mutation.** *Pathol Res Pract* 2015; 211(9):671-6.
46. Kleiman DA, Buitrago D, Crowley MJ, Beninato T, Veach AJ, Zanzonico PB, et al. **Thyroid stimulating hormone increases iodine uptake by thyroid cancer cells during BRAF silencing.** *J Surg Res* 2013; 182(1):85-93.
47. Zitzelsberger H, Bauer V, Thomas G, Unger K. **Molecular rearrangements in papillary thyroid carcinomas.** *Clin Chim Acta* 2010; 411(5-6):301-8.
48. Figlioli G, Landi S, Romei C, Elisei R, Gemignani F. **Medullary thyroid carcinoma (MTC) and RET proto-oncogene: mutation spectrum in the familial cases and a meta-analysis of studies on the sporadic form.** *Mutat Res* 2013; 752(1):36-44.

49. El-Abdallah AA, Junaid TA. **Overexpression of wild-type c-RET and zero prevalence of RET/PTC rearrangements are associated with papillary thyroid cancer (PTC) in Kuwait.** *Exp Mol Pathol* 2011; 90(1):61-5.
50. Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. **Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC.** *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322(1-2):2-7.
51. Chang YS, Lin IL, Yeh KT, Chang JG. **Rapid detection of K-, N-, H-RAS, and BRAF hotspot mutations in thyroid cancer using the multiplex primer extension.** *Clin Biochem* 2013; 46(15):1572-7.
52. Maertens O, Cichowski K. **An expanding role for RAS GTPase activating proteins (RAS GAPs) in cancer.** *Adv Biol Regul* 2014; 55:1-14.
53. Guerra A, Carrano M, Angrisani E, Puzziello A, Izzo G, Di Crescenzo V, et al. **Detection of RAS mutation by pyrosequencing in thyroid cytology samples.** *Int J Surg.* 2014; 12(1):91-4.
54. Moses W, Weng J, Khanafshar E, Duh QY, Clark OH, Kebebew E. **Multiple genetic alterations in papillary thyroid cancer are associated with younger age at presentation.** *J Surg Res* 2010; 160(2):179-83.
55. Milosevic Z, Pesic M, Stankovic T, Dinic J, Milovanovic Z, Stojic J, et al. **Targeting RAS-MAPK-ERK and PI3K-AKT-mTOR signal transduction pathways to chemosensitize anaplastic thyroid carcinoma.** *Transl Res* 2014; 164(5):411-23.
56. Yoo WS, Chung HK. **Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases.** *Endocrinol Metab* 2016;31(3):379-385.
57. Li CW, Osman R, Menconi F, Concepcion ES, Tomer Y. **Flexible peptide recognition by HLA-DR triggers specific autoimmune T-cell responses in autoimmune thyroiditis and diabetes.** *J Autoimmun* 2016, S0896-8411(16)30154-8.



SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. DIAGNÓSTICO Y MANEJO

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

DRA. TERESA SIR P. (1), DRA. JESSICA PREISLER R. (2), DR. AMIRAM MAGENDZO N. (3)

1. Profesor de Medicina. Universidad de Chile. Jefe del Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Unidad de Medicina Reproductiva, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes.
2. Investigador Asociado Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.
3. Unidad de Medicina Reproductiva, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes.

Email: tsir@vtr.net

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino metabólico altamente prevalente y se considera en la actualidad una patología familiar. Su presencia debe sospecharse en cualquier adolescente o mujer en edad reproductiva con hirsutismo u otras manifestaciones cutáneas de hiper-androgenismo, irregularidades menstruales y obesidad. El síndrome de ovario poliquístico es un diagnóstico de exclusión y por lo tanto, debe diferenciarse de los cambios fisiológicos propios de la edad y de otros trastornos hiperandrogénicos que requieren de una terapia específica. El diagnóstico oportuno es importante ya que este síndrome se asocia a riesgos reproductivos, oncológicos y metabólicos. Lo anterior implica que estas pacientes deben ser diagnosticadas y tratadas oportunamente, necesitan ser informadas y educadas sobre su patología y finalmente, ser controladas en forma prolongada. Independiente del motivo por el cual consulta la paciente, el tratamiento debe iniciarse siempre con la corrección de las alteraciones metabólicas.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, oligo-ovulación.

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a highly prevalent endocrine metabolic disorder and it is presently considered as a family pathology. Its presence should be suspected in any adolescent or woman in reproductive age with hirsutism or other skin manifestations of hyperandrogenism, menstrual irregularities and obesity. Polycystic ovary syndrome is an exclusion diagnosis and, therefore, should be distinguished from the physiological

changes typical for the age and from other hyperandrogenic disorders requiring specific therapy. Early diagnosis is important since this syndrome is associated with reproductive, oncologic and metabolic risks. The above implies that these patients should be timely diagnosed and treated, they need to be informed and educated about their pathology and, finally, followed up for a long term. Independent of the reason for patient consultation, the treatment should always begin with correction of the metabolic derangements.

Key words: Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, oligo-ovulation.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), también denominado hiperandrogenismo ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica, es una disfunción endocrino-metabólica de alta prevalencia. Es la causa más común de hiperandrogenismo con una incidencia de un 3% tanto en mujeres adolescentes como adultas. Se estima, que está presente en el 75% de las mujeres hirsutas y en el 10% de las mujeres premenopáusicas. En los últimos años se ha podido establecer, que este trastorno no sólo está limitado a la mujer en etapa reproductiva sino que puede manifestarse desde el período prepuberal y quizás antes. Su etiología es incierta y se manifiesta por síntomas y signos variados que afectan a cada mujer en forma particular. Entre ellos destacan las irregularidades menstruales, las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, la obesidad, la infertilidad, la resistencia insulínica (RI) y el aspecto poliquístico de los ovarios en la ultrasonografía.

Además, la mayoría de las mujeres con SOP (60-80%) presentan RI y una hiperinsulinemia compensatoria que puede presentarse en personas de peso corporal normal (1). La RI juega un papel preponderante

en las consecuencias metabólicas a largo plazo del síndrome, entre las que cabe destacar la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular y el hígado graso no alcohólico (2, 3).

DEFINICIÓN

En 1935 Stein y Leventhal, describieron una entidad clínica consistente en trastornos menstruales, esterilidad, hirsutismo y obesidad. Además, los ovarios de estas pacientes presentaban ciertas características morfológicas particulares tales como: aumento de tamaño, engrosamiento de la túnica albugínea y microquistes múltiples situados periféricamente en la zona subcortical ovárica. Con el advenimiento de la ultrasonografía, se pudo establecer que las mujeres sanas podían presentar imágenes ultrasonográficas sugerentes de ovarios poliquísticos sin el síndrome clínico, y por otro lado pacientes con el síndrome clínico florido no tenían las imágenes típicas a la ultrasonografía (4), todo lo cual indicaría que el clásico síndrome de Stein Leventhal sería una excepción. Debido a lo anterior, en 1990, en una conferencia de consenso de la *National Institutes of Health* de los EE.UU., se lo definió como la "presencia de hiperandrogenismo asociado a anovulación crónica sin otra causa específica de enfermedad adrenal o hipofisaria que curse con irregularidades menstruales o exceso de andrógenos" (5). No obstante, esta definición no incorporó el aspecto morfológico de los ovarios. Posteriormente, la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) en una conferencia de consenso realizada en Rotterdam en el año 2003, propuso una nueva definición del síndrome que incorporó la presencia de ovarios poliquísticos en la ultrasonografía como un criterio diagnóstico (6). Se propuso, que luego de excluir otras formas de hiperandrogenismo, el SOP podía ser diagnosticado en pacientes que presentaran a lo menos dos de las tres características siguientes: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-ovulación y presencia de ovarios

de morfología poliquística, dando origen a cuatro fenotipos (Figura 1). Los fenotipos A y B cumplen con los criterios NIH y son considerados formas clásicas (7). Mientras que los fenotipos C y D están en discusión (8, 9). Por lo tanto, de acuerdo al consenso de Rotterdam, los ovarios poliquísticos no necesariamente deben estar presentes para definir la enfermedad y la presencia de ovarios poliquísticos por sí solo no establecen el diagnóstico.

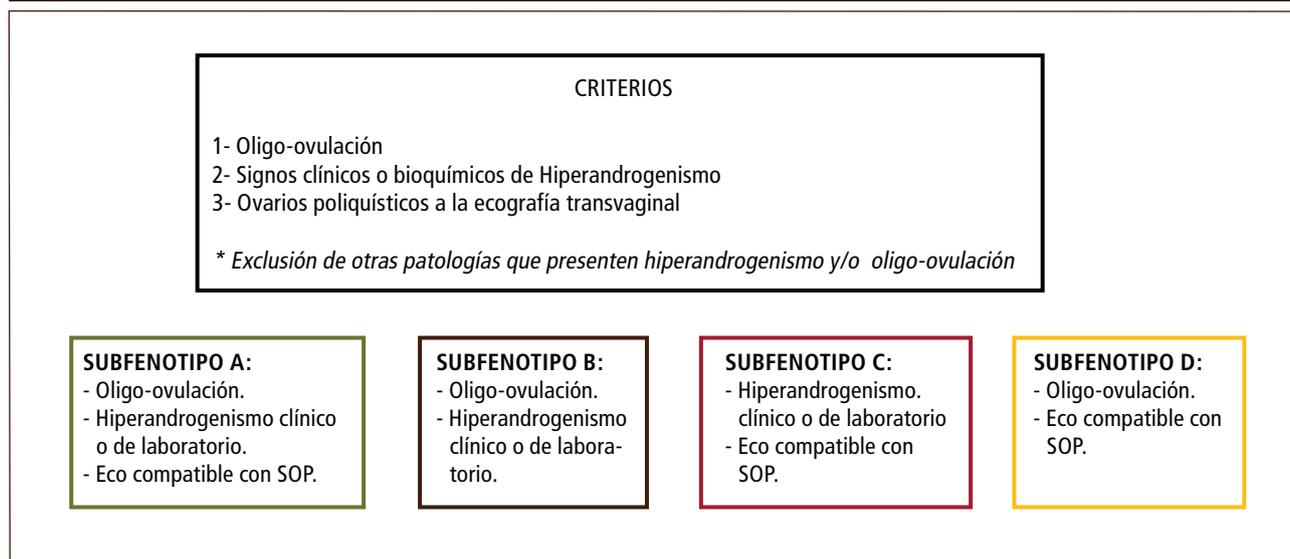
En las adolescentes no hay un criterio establecido para definir este síndrome. El hirsutismo, las irregularidades menstruales, el acné y el sobrepeso pueden representar cambios fisiológicos propios de la edad. Dos tercios de las adolescentes aparentemente normales desarrollan acné, la mitad presenta irregularidades menstruales y un alto porcentaje se hacen obesas y de ellas, un cuarto desarrolla un síndrome metabólico. Además, durante los dos años que siguen a la menarquia las niñas pueden presentar en forma fisiológica ovarios multifolículos, asociados a los trastornos menstruales, pueden erróneamente confundirse con un síndrome de ovario poliquístico (10, 11). Debido a estas características, se ha planteado que a esta edad, el diagnóstico debería basarse en el hiperandrogenismo bioquímico asociado a irregularidades menstruales y morfología de ovarios poliquísticos (12, 13).

FISIOPATOLOGÍA

En la compleja fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico, destacan al menos tres tipos de alteraciones interrelacionadas entre sí: una disfunción neuroendocrina (hipersecreción de LH), un trastorno metabólico (resistencia insulínica e hiperinsulinemia) y una disfunción de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica.

Disfunción neuroendocrina. Se caracteriza por un aumento de la secreción de LH y una secreción de FSH normal o disminuida (14). En estas

FIGURA 1. CRITERIOS DEL CONSENSO DE ROTTERDAM 2003



pacientes se ha observado un aumento de la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH, lo que reflejaría un aumento de los pulsos del factor liberador de gonadotrofinas (GnRH). No se han identificado alteraciones en neurotransmisores específicos que expliquen este trastorno y las evidencias actuales sugieren que se trataría probablemente de una disfunción hipotalámica secundaria a los niveles elevados de andrógenos e insulina (15, 16).

Disfunción metabólica. Está representada principalmente por una RI periférica que se expresa por una hipersecreción de insulina. Esta a su vez, promueve una mayor secreción de andrógenos por el ovario y las suprarrenales; estimula la secreción de LH y además disminuye la síntesis hepática de la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) con lo cual aumenta la fracción libre y actividad biológica de los andrógenos. De acuerdo a estudios de nuestro grupo, la hipersecreción de insulina se manifiesta desde la pubertad temprana y precede al hiperandrogenismo bioquímico (17). Además, cabe hacer notar que la disfunción metabólica se asocia fundamentalmente a los fenotipos clásicos que cursan con hiperandrogenemia (7).

El mecanismo por el cual se genera una resistencia insulínica en el síndrome de ovario poliquístico no está claro. En estas pacientes se ha establecido, que no habría una alteración del receptor de insulina ni del número de ellos sino que de los eventos post-receptor en cualquier punto de la señalización insulínica. En el síndrome de ovario poliquístico semejante a lo descrito en la diabetes 2, la RI precede a la disminución de la tolerancia a la glucosa. No todas las pacientes con SOP y RI desarrollan una intolerancia a la glucosa y una diabetes tipo 2, por lo que se ha sugerido que en estos casos, debe coexistir una disfunción de la célula β -pancreática la cual podría ser condicionada por el mismo defecto que genera la resistencia insulínica o por otros factores (1). En la minoría de los casos (20-30 %), el SOP puede manifestarse sin resistencia insulínica, lo que se debería a que por ser una enfermedad multigénica compleja no siempre se heredan conjuntamente genes asociados a RI con genes asociados a la disfunción reproductiva.

Disfunción de la esteroidogénesis ovárica/suprarrenal. Es un pilar fundamental en este síndrome y se caracteriza por una alteración de la biosíntesis de los andrógenos, la cual tanto en el ovario como en la suprarrenal está determinada por la actividad de una enzima denominada citocromo P450c17. En pacientes con síndrome de ovario poliquístico la actividad de esta enzima está aumentada, lo que lleva a una mayor producción de andrógenos ováricos y adrenales. El aumento de los andrógenos intraováricos, alteran el desarrollo de los folículos y la ovulación. El hiperandrogenismo adrenal funcional está presente en alrededor del 50% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, y se expresa por una elevación moderada de DHEAS. Se ha propuesto que la disfunción de esta enzima (P450c17) sería exclusiva del síndrome de ovario poliquístico pudiendo ser un evento primario o secundario al exceso de LH y/o insulina; la cual potenciaría esta disfunción (18). Además, cabe destacar que el tejido adiposo juega un papel preponderante en la fisiopatología del SOP ya que tiene una función esteroidogénica intrínseca y es un tejido blanco para los andrógenos (19).

Disfunción de la foliculogénesis. Se ha podido establecer, mediante estudios ultrasonográficos y biopsias ováricas, que las pacientes con SOP presentan un pool de folículos en crecimiento 2 a 3 veces superior que las mujeres sanas. La histología del síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por un aumento de folículos preantrales y antrales pequeños y un mayor reclutamiento folicular. Esta situación se acompaña además de una detención del proceso de selección folicular, lo que explica la ausencia de ovulación. Por lo tanto, en el síndrome de ovario poliquístico habría mayor reclutamiento y una menor selección, lo que mantiene un aumento del pool de folículos en crecimiento productores de andrógenos (20, 21).

En los últimos años se ha propuesto que la Hormona Antimülleriana (AMH) podría ser utilizada como un marcador sérico de la reserva folicular. La AMH es una glicoproteína dimérica miembro de la superfamilia TGF β , producida exclusivamente por las células de la granulosa en la mujer. Su concentración es independiente de las gonadotrofinas y por lo tanto refleja la reserva ovárica en cualquier momento de la vida de la mujer. Además, recientemente hemos podido establecer que las hijas de mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen niveles significativamente mayores de AMH desde la infancia temprana (2 a 3 meses de vida) hasta la peripubertad, lo que sugiere que estas niñas nacen con una masa de folículos aumentada, lo que podría constituir un eslabón para el desarrollo ulterior de SOP (22, 23).

ETIOPATOGENIA

El síndrome de ovario poliquístico tiene una base genética y puede comprometer a otros miembros de la familia. Tanto las hijas como las hermanas así como los hijos y los hermanos del caso índice pueden manifestar algún rasgo fenotípico de este síndrome, que es considerado en la actualidad una enfermedad familiar multigénica compleja (24, 25), que afecta además al varón. Entre los factores ambientales destacan la obesidad y los eventos que ocurren en la vida intrauterina (hiperandrogenismo, diabetes gestacional y sobrepeso de la madre durante el embarazo) (26). Por lo tanto, es de suma importancia el manejo adecuado de la embarazada, ya que estudios epidemiológicos y clínicos sugieren una relación entre el ambiente prenatal y el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas durante la edad adulta (17, 27 - 30).

ASPECTOS CLÍNICOS

El cuadro clínico es muy polimorfo y varía de acuerdo a la edad de la paciente. Por lo general las manifestaciones clínicas se inician en el período perimenárquico con la aparición de alteraciones menstruales en los dos tercios de las adolescentes principalmente oligomenorrea (sangrados con intervalos mayores de 45 días o menos de 9 sangrados al año) alternados con períodos de amenorrea secundaria (ausencia de sangrado por lo menos en tres meses consecutivos), las que cursan con buen nivel estrogénico y responden con sangrado a la administración de progesterona. Ocasionalmente se presentan además episodios de metrorragia disfuncional (sangramiento excesivo fuera de ciclo) por hiperplasia endometrial. En raras oportunidades, una amenorrea primaria (ausencia de menarquia

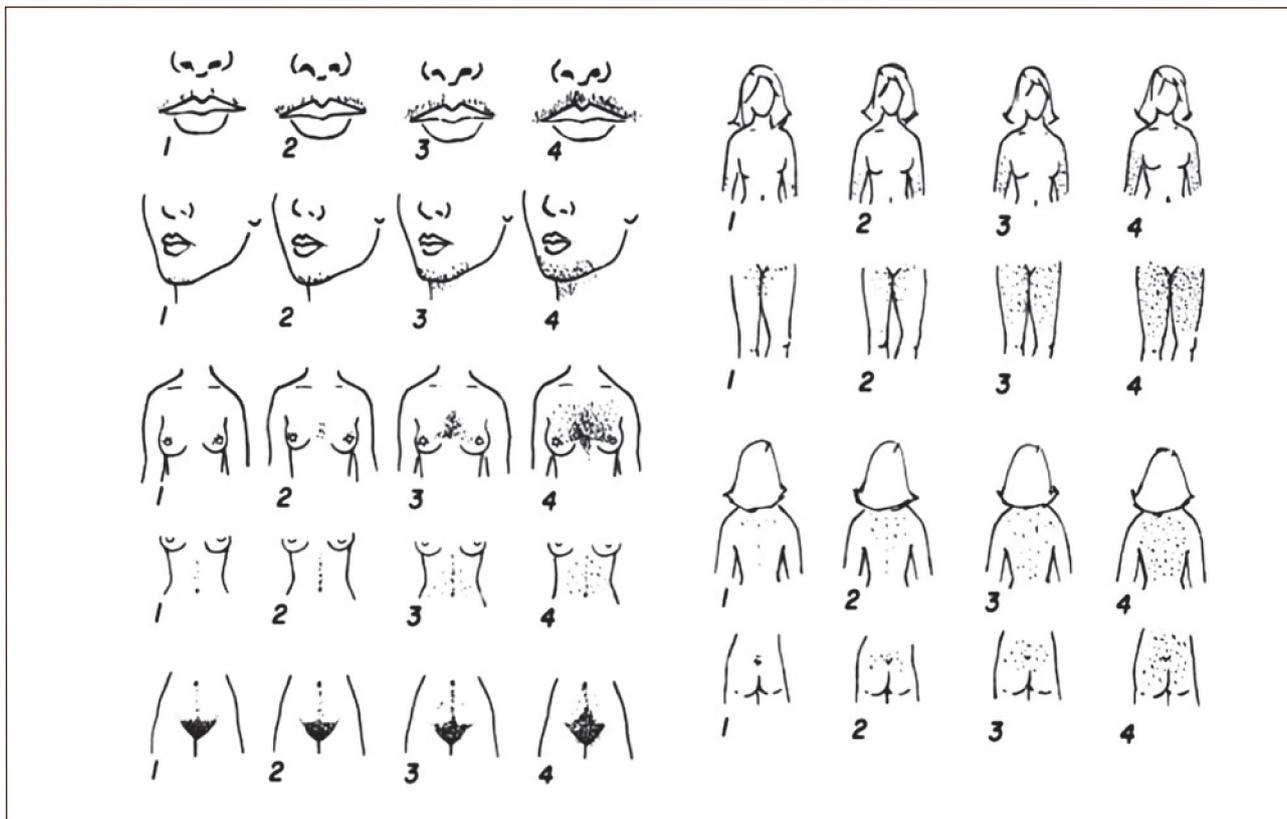
a los 16 años), una adrenarquia prematura o una pubertad precoz pueden ser el debut del cuadro clínico. En forma excepcional, las pacientes pueden presentar una eumenorrea. Los trastornos menstruales se asocian frecuentemente a la obesidad por lo general de tipo androide y a manifestaciones del hiperandrogenismo siendo el hirsutismo la manifestación más clásica. El hirsutismo por lo general es discreto o moderado (entre 8 y 15 puntos en la escala de Ferriman y Gallowey) (31), se presenta en dos tercios de las pacientes, aparece después de la pubertad y progresa lentamente o se detiene alcanzada la madurez sexual. La virilización es rara y su presencia debe hacer sospechar otras etiologías como un tumor secretor de andrógenos o una hiperplasia adrenal congénita. Entre las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, sólo el hirsutismo, el acné y la alopecia han sido aceptadas por ambos consensos como criterio diagnóstico de hiperandrogenismo. La obesidad está presente en alrededor de la mitad de las pacientes y es típicamente de tipo androide o "forma de manzana" (índice cintura/cadera > 0.85); por lo general se inicia en la niñez y se acentúa en la pubertad. En las pacientes obesas y/o hiperinsulinémicas puede observarse *acantosis nigricans* que es un marcador cutáneo de resistencia insulínica, la que se presenta como una pigmentación verrucosa de color pardo oscuro que suele observarse en las zonas de pliegues. Además, estas pacientes pueden adquirir un aspecto

cushingoideo (obesidad central, dorso de búfalo y aumento de la grasa supraclavicular semejante a lo que se observa en el Cushing, pero sin atrofia muscular) o acromegaloideo (aumento del grosor de los rasgos faciales por efecto trófico de la insulina, pero sin prognatismo) que muchas veces obliga a descartar estas patologías. El cuadro clínico constituido no regresa espontáneamente (no se mejora, sólo se compensa). Con el tiempo van cambiando las manifestaciones fenotípicas. Durante la post-menarquía y edad reproductiva temprana predominan alteraciones reproductivas, mientras que durante la edad reproductiva tardía y peri-menopausia se acentúan las alteraciones metabólicas (32). Los riesgos a largo plazo derivan del hiperestrogenismo relativo (por falta de ovulación) el cual se asocia a cáncer endometrial y de la hiperinsulinemia crónica (diabetes 2 y síndrome metabólico).

EXAMEN FÍSICO

Debe ponerse especial atención a las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo e hiperinsulinismo. Para consignar la distribución del vello y su cuantificación se utiliza el score de Ferriman-Gallowey (Figura 2). Clásicamente en mujeres en edad reproductiva se considera que un cómputo superior a 8 indicaría hirsutismo. No obstante, en poblaciones de

FIGURA 2. SCORE DE FERRIMAN-GALLOWEY CRITERIOS DEL CONSENSO DE ROTTERDAM



Cada una de las áreas corporales andrógenos sensibles son asignadas con un score de 0 (sin vello) a 4 (francamente virilizado), y estos puntajes se suman en un score final que traduce el grado de hirsutismo.

descendencia amerindia como Chile, debido a una menor actividad de la 5 α reductasa cutánea, el hirsutismo podría definirse con valores de corte más bajos (mayor o igual a 6) sobre todo en las adolescentes (33). Debe consignarse además: el acné, la alopecia androgénica (pérdida del cabello de acuerdo al patrón masculino) y la *acantosis nigricans* en las zonas de pliegues como cuello, nuca, axilas y cara interna de los muslos. Debe calcularse el índice de masa corporal y la distribución de la grasa (relación cintura mínima /cadera máxima).

Es aconsejable completar el examen físico con la medición de la presión arterial, el examen del tiroides y de las mamas y la inspección de los genitales externos en busca de clitoromegalia en las niñas y un examen ginecológico en las mujeres sexualmente activas.

En síntesis, debe documentarse el hiperandrogenismo, descartar otras patologías y establecer anomalías metabólicas que comúnmente acompañan a este síndrome.

Recordar que el cuadro clínico es polimorfo. No todas las mujeres presentan la totalidad de los síntomas. Sin embargo es importante conocerlos ya que pueden ser la pista que lleven a un diagnóstico oportuno.

INVESTIGACIÓN DEL LABORATORIO

Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen andrógenos elevados en forma discreta o moderada ya sea testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona sulfato, o todos ellos. Aunque el aumento de los andrógenos es muy frecuente, algunas determinaciones caen dentro del rango de normalidad y ello no implica exclusión diagnóstica. Debe considerarse además el método utilizado para medir los andrógenos y recordar que a partir de los 35 años las concentraciones de andrógenos disminuyen en un 50% en la mujer.

Testosterona total. Es el andrógeno circulante más importante en la mujer y es también el principal andrógeno causante de hirsutismo en ella. No obstante, en el SOP la testosterona total sólo está elevada discretamente en el 50% de los casos. Además existen numerosos ensayos para medir esta hormona, lo que puede ser confuso para determinar su elevación. De acuerdo a nuestra experiencia, la testosterona medida por RIA (*Diagnostic System Labs, TX, USA*) es la que da una mejor correlación con la espectrofotometría de masa que es el método más fino para medir testosterona (29). Por esta razón, para establecer la presencia de hiperandrogenismo, el consenso de Rotterdam sugiere utilizar el índice de andrógenos libres (IAL), el cual fue descrito inicialmente por Fox y cols (34) y consiste en la relación entre la testosterona total y su proteína transportadora (SHBG) de acuerdo a la siguiente fórmula: Testosterona (nmol)/ SHBG (nmol) x 100 (Valor normal < 4.5). Para transformar la T en ng/ml a nmol/l debe multiplicarse el valor x 3.467.

Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS). Esta hormona se origina exclusivamente en las suprarrenales por lo que se la utiliza como marcador de hiperandrogenismo suprarrenal. Aproximadamente entre 25-40% de estas pacientes pueden presentar un aumento de la con-

centración sérica de DHEAS la cual raramente excede los 600 ng/dl.

Androstenediona. Es un andrógeno fundamentalmente de origen ovárico y puede ser el único andrógeno elevado en una mujer con SOP. En comparación a la testosterona, este andrógeno se mantiene elevado hasta etapas tardías de la transición menopáusica. Además, tiene la ventaja que su determinación se realiza con un solo tipo de ensayo lo que no genera variabilidad de los resultados. Aunque no es un andrógeno de primera línea, puede ser determinado en caso de duda diagnóstica.

17 hidroxiprogesterona (17-OHP). Es el mejor metabolito para descartar déficit de la enzima 21-hidroxilasa; su valor normal en ayunas en fase folicular temprana del ciclo menstrual es inferior a 2 ng/ml. Valores superiores a 6 son indicadores de bloqueo enzimático; Concentraciones entre 2 y 4 ng/ml hacen necesario efectuar un test de ACTH, el cual consiste en la administración endovenosa de 0,25 ug de ACTH (Valores de OHP superiores a 10 ng/ml a los 60 minutos post ACTH establecen el diagnóstico). Alrededor del 50% de las pacientes con SOP pueden presentar elevaciones muy discretas de esta hormona.

Relación LH/FSH. Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico frecuentemente (60%) tienen una relación LH/FSH aumentada (mayor de 2), la cual por lo general se observa en mujeres de peso corporal normal. Originalmente se la consideró un marcador de síndrome de ovario poliquístico. No obstante, debido a que su normalidad no descarta el diagnóstico, no se la utiliza en la actualidad como parte de los criterios de SOP, pero sigue siendo un elemento orientador.

Debe completarse el estudio hormonal con la determinación de prolactina y hormonas tiroideas cuyas alteraciones pueden cursar con irregularidades menstruales.

EVALUACIÓN DEL COMPONENTE METABÓLICO DEL SOP

La mayoría de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen anomalías metabólicas como resistencia insulínica con hiperinsulinemia compensatoria, obesidad y dislipidemia (aumento de triglicéridos y colesterol-LDL y disminución del colesterol-HDL), por lo que es aconsejable hacer en todas ellas, independiente del peso corporal, una evaluación de la enfermedad metabólica mediante un perfil lipídico para descartar una dislipidemia y un test de tolerancia a la glucosa oral con medición de insulina para evaluar tolerancia a la glucosa y resistencia insulínica. Los siguientes valores son sugerentes de resistencia insulínica en las niñas hasta dos años postmenarquia: una insulinemia basal > de 18 uU/ml y una insulinemia post carga de glucosa mayor de 100 uU/ml. En las niñas postmenárquicas tardías (más de dos años post-menarquia) se utilizan los valores de corte establecidos para los adultos: una insulinemia basal > de 12.5 uU/ml, una insulinemia post-carga a los 60 minutos mayor de 100 uU/ml y a los 120 minutos mayor de 60 uU/ml. Es importante destacar que estos valores de corte son válidos para las insulinemias medidas por radioinmunoensayo y no por otros métodos.

Además, cabe hacer notar que la determinación aislada de insulina basal tiene escaso valor diagnóstico ya que suele ser normal.

El test de HOMA (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) es un modelo matemático desarrollado por Matthews para estudiar resistencia insulínica en una población y no para establecer resistencia insulínica en un individuo determinado, debido a que su normalidad no permite descartar una RI (35).

ULTRASONOGRAFÍA

La ultrasonografía especialmente transvaginal es un procedimiento útil para detectar morfología de ovarios poliquísticos. Se debe tener en cuenta que la vía abdominal tiene limitaciones sobretodo en niñas obesas. Frente a un diagnóstico diferencial ominoso, se recomienda actualmente realizar una resonancia nuclear magnética de abdomen (36). En las mujeres sexualmente maduras el ovario alcanza un volumen aprox de 6cc y no excede los 8cc cuando contiene un cuerpo lúteo o un folículo maduro. En pacientes portadoras de SOP el volumen es significativamente mayor, superiores a 10cc. No obstante, un 30% de las pacientes pueden presentar volúmenes ováricos normales.

Los criterios actualmente utilizados para definir ovarios poliquísticos son: presencia de 12 o más folículos en cada ovario (barrido completo) que midan entre 2-9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico aumentado (> 10 ml) en fase folicular temprana. Esta definición no se aplica a mujeres que toman anticonceptivos orales. Sólo un ovario afectado es suficiente para definir el síndrome. Si hay evidencia de un folículo dominante (>10 mm) o un cuerpo lúteo, el examen debe repetirse durante el próximo ciclo.

El estroma ovárico no está considerado en la definición ecográfica actual de SOP. No obstante, cabe destacar que hasta un 94% de los casos de SOP presentan aumento de la ecogenicidad ovárica.

EL SOP suele confundirse con los ovarios multifoliculares los que se observan como ovarios aumentados de volumen con varios folículos en desarrollo hasta 9 mm sin dominancia y que aparecen dispersos en el estroma ovárico. Se presentan durante el desarrollo puberal y después de la reanudación de la ciclicidad ovárica que sigue a una fase de amenorrea (lactancia, pubertad).

Enfoque diagnóstico. El diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico se basa en la combinación de sus características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas. El diagnóstico debe ser planteado clínicamente y confirmado bioquímicamente. La ultrasonografía sugerente de síndrome de ovario poliquístico por sí sola no permite establecer el diagnóstico y su normalidad no lo descarta.

El diagnóstico diferencial del síndrome de ovario poliquístico debe establecerse con otros cuadros clínicos que suelen presentar la asociación de hirsutismo y trastornos menstruales como: hiperplasia adrenal congénita, tumores virilizantes, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing,

acromegalia y el uso de drogas como esteroides anabólicos y ácido valproico.

TRATAMIENTO

Está orientado a corregir el hiperandrogenismo, los trastornos menstruales, las alteraciones metabólicas asociadas (obesidad y RI) y la ovulación, en los casos en que la mujer desee embarazo.

Por ser el síndrome de ovario poliquístico una disfunción endocrino-metabólica crónica, con un fuerte componente genético, su curación espontánea es dudosa, por lo que los tratamientos deben iniciarse precozmente y ser prolongados.

Recordar que el tratamiento oportuno permite prevenir las graves consecuencias que puede tener el SOP para la salud de las mujeres, tales como: enfermedad cardiovascular e hipertensión, resistencia insulínica, diabetes, diabetes gestacional, cáncer endometrial, mayor tasa de abortos y pre-eclampsia.

Tratamiento del hiperandrogenismo

Uno de los factores decisivos en la elección inicial de la terapia en la mujer en edad reproductiva es el deseo o no de embarazo, no obstante, la corrección de las alteraciones metabólicas debe preceder o acompañar a las otras medidas terapéuticas.

En la mujer que no desea embarazo, el tratamiento está orientado a corregir la hiperandrogenemia, las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y alopecia androgénica), los trastornos menstruales y las alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia insulínica y al hiperinsulinismo.

Tratamiento de las manifestaciones clínicas del HA y de la hiperandrogenemia

Basados en las recomendaciones del tratamiento del hiperandrogenismo de la Sociedad Americana de Endocrinología (37).

Los métodos que se pueden utilizar para un adecuado manejo del hiperandrogenismo están dirigidos a: inhibir la esteroidogénesis ovárica, suprarrenal o ambas, aumentar la concentración de SHBG, evitar la acción de andrógenos en tejidos blancos, bloqueando la unión a sus receptores e inhibir la conversión periférica (5- α reductasa) de testosterona a dihidrotestosterona (hormona 3 veces más potente) y por último, actuar directamente sobre los tejidos, utilizando recursos cosméticos.

Los anticonceptivos orales. Son considerados la primera alternativa terapéutica para mujeres en edad reproductiva, estos fármacos suprimen la secreción de LH y, por lo tanto disminuyen la biosíntesis de andrógenos ováricos, aumentan la concentración plasmática de SHBG disminuyendo los andrógenos libres y además permite una descamación regular del endometrio, con lo que se evita el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. El inconveniente

de los anticonceptivos orales es que pueden deteriorar la resistencia insulínica y aumentar la síntesis hepática de triglicéridos, lo que dependerá del tipo de progestina que contenga. Las progestinas que tienen actividad androgénica son el norgestrel y el levonorgestrel que no son recomendables, justamente porque exacerbaban las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo. Otras progestinas como el acetato de ciproterona, la drospironona, el acetato de clormadinona y el dienogest tienen efecto antiandrogénico. De éstas, el acetato de ciproterona, por su actividad glucocorticoidea, tiene más efecto anabólico y puede producir aumento del peso corporal y de la resistencia insulínica. Las progestinas más recomendables son, la drospironona, al ser un derivado de la espirolactona, tendría un efecto beneficioso sobre la resistencia insulínica y el dienogest y acetato de clormadinona tendrían la capacidad de reducir la actividad de la 5 alfa reductasa a nivel de la piel (38).

Las pacientes que más se benefician con los anticonceptivos orales son aquellas con anovulación crónica y niveles elevados de andrógenos y de LH.

Los antiandrógenos. Son compuestos de tipo esterooidal, como el acetato de ciproterona y la espirolactona, o no esterooidal, como la flutamida y el finasteride, que antagonizan al receptor de andrógenos en el folículo piloso y la glándula sebácea. La elección del antiandrógeno depende de cada caso en particular, tomando en cuenta el mecanismo de acción y los efectos adversos de cada droga. Los dos primeros son muy efectivos en suprimir la hiperandrogenemia, mientras que la flutamida y el finasteride son efectivos como bloqueadores periféricos de la acción androgénica, pero no modifican el nivel de andrógenos. Los antiandrógenos, sin excepción, están contraindicados en el embarazo, ya que pueden provocar feminización de un feto masculino. Por lo tanto, deben usarse en combinación con un anticonceptivo en aquellas pacientes que tienen actividad sexual. La asociación de un antiandrógeno con un anticonceptivo oral potencia el efecto antiandrogénico. Los antiandrógenos también pueden asociarse entre sí, como por ejemplo el acetato de ciproterona con finasteride o la espirolactona con flutamida. Sin embargo, la asociación de acetato de ciproterona con flutamida no es recomendada por el aumento en el riesgo de compromiso hepático.

Los glucocorticoides no están indicados en el tratamiento del hiperandrogenismo. Manejo de la oligo-ovulación crónica.

Debe corregirse en primer lugar la obesidad, ya que está demostrado que esta sola medida en pacientes obesas disminuye los niveles de insulina, testosterona y LH, permitiendo la reanudación espontánea de la ciclicidad ovárica y de la ovulación. En las pacientes que no menstrúan espontáneamente y que no desean embarazo se puede utilizar progestinas en dosis bajas en forma cíclica o anticonceptivos orales, con el fin de lograr una protección endometrial. En las pacientes que desean embarazo está indicado llevar a cabo una inducción de ovulación.

Se ha descrito que las pacientes con SOP tienen hasta 3 veces más riesgo que la población general de desarrollar hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio, lo que se debe a: hiperestrogenismo relativo por ausencia de ovulación, presencia de factores de crecimiento e inflamatorios por obesidad, RI y diabetes; y nuliparidad (39). Las pacientes que presentan amenorrea, metrorragias disfuncionales y engrosamiento endometrial a la ecografía deberían ser derivados a un especialista.

Inducción de ovulación. Consiste en el tratamiento farmacológico o quirúrgico destinado a inducir ciclos ovulatorios normales (mono foliculares) en pacientes con oligo-anovulación.

Estos procedimientos son de resorte del especialista en medicina reproductiva.

Recordar que las mujeres con SOP que logran embarazarse tienen mayor riesgo de diabetes gestacional, síndrome hipertensivo del embarazo, pre-eclampsia, parto prematuro y recién nacidos pequeños para la edad gestacional, por lo que su control endocrino-metabólico y sobre todo su control prenatal son cruciales. Lo que se atenúa con el tratamiento de las alteraciones metabólicas.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Por ser una disfunción endocrino-metabólica con un variado espectro de anormalidades, muchas de las cuales son sutiles, las pacientes suelen consultar en diversas especialidades donde, por lo general, se da énfasis al motivo de consulta con lo cual el diagnóstico de SOP pasa desapercibido y se pierde la visión global de lo que involucra su diagnóstico.

El diagnóstico de SOP es particularmente importante debido a que identifica riesgos metabólicos y cardiovasculares así como el potencial reproductivo de estas pacientes. Lo anterior implica que las pacientes en las cuales se establece el diagnóstico de SOP deben ser informadas y educadas respecto a su patología, deben ser diagnosticadas y tratadas oportunamente y deben ser controladas en forma prolongada.

El SOP es un trastorno común que afecta aproximadamente a 5 millones de mujeres en edad reproductiva en los EE.UU. y se estima que el costo en salud para identificar y tratar a estas pacientes es de aprox. 4 billones de dólares anuales. La causas del SOP aún no están bien identificadas, algunos estudios sugieren que sería una alteración con un fuerte componente genético, mientras que otros sugieren que los factores del ambiente intra o extrauterinos jugarían un rol importante. En la actualidad se le considera una alteración endocrino-metabólica familiar que comprometería al varón y que se asocia a la diabetes tipo 2. Debido a que esta implica una alta demanda en salud, las estrategias están encaminadas a prevenir o por lo menos retrasar su inicio. Una de estas estrategias es identificar poblaciones con alto riesgo de desarrollar diabetes 2 para permitir una intervención oportuna. Las pacientes con SOP constituirían una de estas poblaciones, pero a diferencia de otras,

sería una población ideal para implementar medidas de prevención, ya que por el inicio precoz de su sintomatología, las pacientes son identificables a una edad temprana.

El futuro de este síndrome estará en la prevención de los factores epigenéticos y marcadores genéticos que permitan instaurar medidas preventivas precoces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; 33:981-1030.
2. Atkin S. Cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; [Epub ahead of print].
3. Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol* 2007; 47:412-417.
4. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries: a common finding in normal woman. *Lancet* 1988; 1:870-872.
5. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rationale approach. En: *Polycystic Ovary Syndrome*, ed. por Dunaif A, Givens J R, Haseltine F, Merriam G R, Boston: Blackwell, 1992: 377-384.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored SOP Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
7. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, et al. Divergences in Insulin Resistance Between the Different Phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome.. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; [Epub ahead of print].
8. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:786-789.
9. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:781-785.
10. Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril* 2011; 95:702-6.e1-2.
11. Villarroel C, Merino PM, López P, et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2011; 26:2861-2868.
12. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 201.e1-5.
13. Roe AH, Dokras A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Rev Obstet Gynecol.* 2011; 4:45-51.
14. Rebar R., Judd H. L., Yen SS., et al. Characterization of the inappropriate gonadotrophin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 57: 1320-1329.
15. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108:1441-1449.
16. Sir Petermann T, Muñoz A, Candia M, et al. LH secretion by the female pituitary: effect of testosterone and blockade of its receptor. *Exp Clin Endocrinol* 1996; 104 (Suppl 1):20-22
17. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, et al. Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4637-4642.
18. Rosenfield RL, Perovic N, Ehrmann DA, et al. Acute hormonal responses to the gonadotropin releasing hormone agonist leuprolide: dose-response studies and comparison to nafarelin--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3408-3411.
19. Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009; 24:1548-1555.
20. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 2003; 362:1017-1021.
21. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18:598-608.
22. Sir-Petermann T, Codner E, Maliqueo M, et al. Increased anti-Müllerian hormone serum concentrations in prepubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3105-3109.
23. Crisosto N, Codner E, Maliqueo M, et al. Anti-Müllerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2739-2743.
24. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005; 26:251-282. Review.
25. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:193-205. Review.
26. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, et al. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Hum Reprod* 2002; 17:2573-2579.
27. Sir-Petermann T, Hittchsfeld C, Maliqueo M, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20:2122-2126.
28. Recabarren SE, Sir-Petermann T, Rios R, et al. Pituitary and testicular function in sons of women with polycystic ovary syndrome from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2008a; 93:3318-3324.
29. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1923-1930.
30. Recabarren SE, Smith R, Rios R, et al. Metabolic profile in sons of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008b; 93:1820-1826.
31. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.
32. Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092:158-174. Review.
33. Tellez R, Frenkel J. Evaluación clínica del vello corporal en mujeres sanas. *Rev Méd Chile* 1995; 123:1349-1354.

34. Fox R, Corrigan E, Thomas PA, et al. The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34:127-131.
35. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
36. Brown M, Park AS, Shayya RF, Wolfson T, Su HI, Chang RJ. Ovarian imaging by magnetic resonance in adolescent girls with polycystic ovary syndrome and age-matched controls. *J Magn Reson Imaging* 2013; [Epub ahead of print]
37. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1105-1120.
38. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003; 63:463-492.
39. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2012; 27:1327-1331.

Agradecimiento a los Proyectos Fondecyt 1030487, 1071007 y 1110864.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.

Actualización sobre cáncer de próstata

Update on Prostate Cancer

Ana Isabel Ruiz López ¹, Juan Carlos Pérez Mesa ², Yanelis Cruz Batista ³, Lienny Eliza González Lorenzo ⁴

1. Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
2. Especialista de Segundo Grado en Bioestadística. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
3. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, Fisiología Normal y Patológica. Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
4. Estudiante de Medicina. Segundo año. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín. Cuba.

RESUMEN

El cáncer de próstata es una neoplasia hormono-dependiente de importante heterogeneidad. El comportamiento clínico, la respuesta a tratamientos y la supervivencia varían dependiendo de cada paciente. Más del 95% de los cánceres prostáticos son adenocarcinomas, las variantes que no lo son pueden dividirse en dos grupos con base en su origen celular: epitelial y no epitelial. Las variantes epiteliales son más diferenciadas y biológicamente menos agresivas, mientras que las no epiteliales tienen un comportamiento muy invasor. Su tratamiento está orientado al alivio de la sintomatología, al control de su expansión y a elevar las probabilidades de curación.

Palabras clave: Neoplasias, neoplasias de próstata, tratamiento.

ABSTRACT

Prostate cancer is a hormone-dependent neoplasm of significant heterogeneity. Clinical behavior, response to treatments and survival vary depending on each patient. More than 95% of prostate cancers are adenocarcinomas, variants that cannot be, are divided into two groups based on their cellular origin: epithelial and non-epithelial.

Epithelial variants are more differentiated and biologically less aggressive, whereas non-epithelial variants have a very invading behavior. Its treatment is oriented to the relief of the symptomatology, the control of its expansion and to increase the probabilities of cure.

Keywords: neoplasms, prostate neoplasms, treatment.

INTRODUCCIÓN

La próstata es una glándula exocrina tubuloalveolar, de color gris y consistencia dura que rodea la porción inicial de la uretra masculina; presenta interrelaciones endocrinas, testiculares e hipotalámicas y un elevado grado de potencialidad oncogénica. El cáncer de próstata es una neoplasia hormono-dependiente que constituye la segunda causa de muerte en el hombre a nivel mundial y ocupa el quinto lugar de las causas por esta afección, con un estimado de 330 000 casos nuevos por años en el mundo¹. Antes de los 50 años esta enfermedad no es frecuente, rara vez se presenta antes de los 45 y su prevalencia se incrementa a partir de la quinta década de la vida².

Es considerada una "enfermedad silenciosa", pues mientras las células se transforman y se incrementan pueden pasar hasta 10 años sin que se presenten síntomas. La verdadera causa del carcinoma prostático se desconoce, pero está bien claro que su crecimiento está influido por las hormonas sexuales. Es común que los síntomas del carcinoma prostático aparezcan en la fase tardía de su evolución y se deben habitualmente a la infiltración local obstructiva, a las metástasis a distancia y a la infección urinaria condicionada por la estasis crónica.

Esta enfermedad cobra importancia por dos motivos principalmente: por un lado está su frecuente aparición en todo el mundo, con tendencia a afectar a individuos menores de 50 años y por otro lado, la ausencia de síntomas en su fase inicial, que unido al crecimiento lento del tumor, hace que pase inadvertido para el paciente, por lo que su diagnóstico se realiza cuando ya se ha

propagado fuera de la glándula y esto disminuye marcadamente las posibilidades de una evolución hacia la regresión tumoral^{3,4}.

El tema del carcinoma prostático resulta poco conocido por una parte de la comunidad médica ajena a la Especialidad de Oncología, tanto en la provincia de Holguín, como en Cuba. En la presente revisión se pretendió brindar mayor información actualizada sobre este padecimiento, las nuevas perspectivas en cuanto a su detección precoz y sus avances terapéuticos que garantizan una mayor esperanza de vida para dichos enfermos.

DESARROLLO

El carcinoma prostático es un tumor maligno que deriva del epitelio acinar y ductal de la próstata, que puede variar considerablemente en su diferenciación glandular, anaplasia, comportamiento, patrones metastásicos y respuestas a la terapéutica^{5, 6}.

Histología

Las características citológicas de esta neoplasia se caracterizan por presentar en sus células núcleos hiper cromáticos y agrandados, con citoplasma abundante y teñido de azul. La ausencia de tinción de inmunohistoquímica de queratina en las células basales de la próstata es consistente con un adenocarcinoma de próstata. Aunque este cáncer suele ser multifocal se presenta mayormente en la zona periférica de la glándula. La penetración de la cápsula prostática es un evento que sucede con mucha frecuencia y ocurre a lo largo de los espacios perineurales^{7, 8}.

Clasificación por grados del cáncer de próstata

Los patólogos determinan el grado de los cánceres de próstata utilizando el sistema Gleason, el cual asigna un grado Gleason usando números del uno al cinco, que dependen de cuánto se parezcan las células en el tejido canceroso a las células en el tejido normal de la próstata.

- Si el tejido canceroso se asemeja mucho al tejido normal de la próstata, se le asigna el grado 1.
- Si las células cancerosas y sus patrones de crecimiento lucen muy anormales, se le llama tumor de grado 5.
- Los grados del 2 al 4 tienen características entre estos extremos.

Debido a que los cánceres de próstata frecuentemente tienen áreas de diferentes grados, se asigna un grado a las dos áreas que forman la mayor parte de este. Estos dos grados se suman para dar como resultado la *puntuación de Gleason* (también conocida como *suma de Gleason*). La puntuación de Gleason puede ser entre 2 y 10. A los cánceres con puntuación de Gleason de seis o menos, se les llama frecuentemente cánceres bien diferenciados o de bajo grado. A los cánceres con puntuación de Gleason 7 se les llama moderadamente diferenciados o de *grado intermedio*. A los cánceres con puntuación de Gleason de ocho a diez se les llama cánceres pobremente diferenciados o de *alto grado*. Cuanto mayor sea su puntuación Gleason, mayor es la probabilidad de que el cáncer crezca y se propague rápidamente⁹⁻¹¹.

Principales síntomas

La mayoría de los pacientes con esta neoplasia en etapas tempranas son asintomáticos. La presencia de síntomas sugiere enfermedad con avance local o metástasis y estos son: irritativos u obstructivos, afectando sobre todo la micción; esto se debe al crecimiento local del tumor en la uretra o el cuello de la vejiga. Aparecen también síntomas propios de las metástasis a distancia¹².

Los síntomas obstructivos son secundarios al tamaño tumoral, con la progresión caudal de su crecimiento se origina una disfunción esfinteriana que establece trastornos de vaciado, de continencia y contracciones involuntarias de la vejiga, estos últimos darán lugar a síntomas irritativos. Por otra parte, el crecimiento en volumen puede originar la disminución de la capacidad vesical funcional, ser el origen de contracciones vesicales involuntarias y también de acomodación vesical disminuida en algunos casos^{13, 14}.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de esta enfermedad se realiza un examen físico general que está destinado a detectar la presencia del tumor y su repercusión en el resto del organismo. Se debe hacer hincapié en la columna lumbosacra, la pelvis, el hígado y el pulmón. Para su detección se emplea el tacto rectal y la prueba sérica del antígeno prostático específico (PSA)¹⁵.

El PSA es producido por el epitelio prostático, se encuentra normalmente en el semen y no es más que una proteasa de serina que sirve para separar y licuar el coágulo seminal que se forma tras la eyaculación. En los varones normales solo existe una cantidad mínima de PSA circulando en el suero. Aparecen niveles elevados de PSA en formas localizadas y avanzadas de cáncer de próstata y es actualmente el mejor factor predictivo que se dispone para diagnosticar dicho cáncer. Aunque es un buen marcador tumoral dista bastante de ser el marcador ideal de cribado.

Actualmente, no se define el límite entre los pacientes con alto y bajo riesgo de enfermedad, ni el límite a partir del cual no hay riesgo de cáncer. En la mayoría de estudios se utiliza un nivel de PSA mayor de 4 ng/mL para la indicación de biopsia, aunque en los últimos años existe una tendencia generalizada a disminuir este valor, sobre todo en varones jóvenes entre 50 y 66 años¹⁶.

La ecografía transrectal (ETR) puede ayudar al diagnóstico de tumores no palpables y es el método de elección para realizar la biopsia de áreas intraprostáticas sospechosas. Pero, al igual que el tacto rectal y el PSA, la ecografía transrectal tiene también sus limitaciones en términos de un bajo valor predictivo positivo y especificidad. Por tanto, el principal papel de la escala de grises en la ETR es dirigir la biopsia de próstata¹⁷.

La biopsia de próstata constituye la exploración esencial para el diagnóstico de este cáncer ya que permite la obtención de tejido prostático para su estudio anatomopatológico, que determina la existencia o no de células tumorales y gradación según la escala de Gleason. La biopsia puede realizarse a través de un abordaje transrectal, con control ecográfico o con transductor de haz oblicuo, esta última es la más aceptada, especialmente para las lesiones pequeñas y localizadas en la periferia. Puede ser con aguja fina, perioperatoria o postoperatoria. Para confirmar el diagnóstico se necesita una biopsia transperineal o transrectal, donde son utilizados el trocar *Tru-Cut* calibre 14 o el más recientemente introducido de calibre 18 *spring-driver biopsy gun*, usualmente empleado en la biopsia transrectal, con o sin guía ultrasonográfica, el cual por su calibre posibilita la toma de múltiples muestras¹⁸.

Recientemente algunos investigadores demuestran que las biopsias dirigidas más lateralmente a la zona periférica de la próstata (donde el 80% de los carcinomas prostáticos se originan) pueden incrementar la detección en un rango del 9% al 30% más que con la técnica tradicional del sextant. Se propone que sistemáticamente como mínimo ocho muestras deberían ser tomadas para incluir bilateralmente el ápex, media glándula medio lobar, media glándula parasagital y base bilateral. Desde que se describiese la biopsia de próstata sextante hasta la actualidad, se desarrollan distintos esquemas de biopsia ampliados a 8-12 punciones con los que se consigue un aumento en la tasa de detección de cáncer del 8%-15%, que reduce la tasa de falsos negativos en la primera biopsia de próstata¹⁹.

A pesar de ello, existe un porcentaje de tumores que no se diagnostican, para la detección de estos está indicada una segunda biopsia. Existen pacientes en los que, tras dos biopsias de próstata negativas para cáncer, hay todavía una alta sospecha de la enfermedad pues persiste la

elevación del PSA o se ha diagnosticado histopatológicamente en una biopsia previa enfermedad premaligna (neoplasia intraepitelial de alto grado -HGPIN- o proliferación microacinar atípica -ASAP).

Existe un riesgo de detección de cáncer de próstata clínicamente no significativo tras la biopsia prostática que oscila entre el 9% y el 48%. Otro problema que se plantea es si los tumores diagnosticados en biopsias de repetición (a partir de la tercera biopsia) son más o menos agresivos que los diagnosticados en la biopsia inicial. En un estudio en el que se compara las características histopatológicas y bioquímicas de los tumores diagnosticados en primera, segunda, tercera y cuarta biopsia se observa que los cánceres diagnosticados a partir de la tercera y cuarta biopsia tienen menor grado de Gleason, volumen y estadio que aquellos diagnosticados en primera y segunda biopsia, lo cual implica una menor agresividad biológica²⁰.

Esto subraya el problema de realizar biopsia sucesivamente a pacientes que tienen un alto índice de sospecha de padecer un tumor. ¿Hasta que punto es adecuado repetir biopsia a un paciente que quizás tenga un cáncer de próstata que no le suponga una amenaza vital? El diagnóstico de un cáncer de próstata clínicamente no significativo implica un sobrediagnóstico y el consiguiente sobretratamiento en la mayoría de las ocasiones. Sin embargo, en la actualidad no se disponen de factores predictivos clínicos, ni analíticos que ayuden a diferenciar aquellos pacientes que padecen un cáncer clínicamente significativo o no significativo, es por ello, que el único factor disponible en la actualidad es el estudio histopatológico de la biopsia prostática²¹.

Teniendo en cuenta los valores sanguíneos del PSA e histológicos de Gleason se determina la estratificación de riesgo de esta enfermedad oncológica²²:

Bajo riesgo: PSA por debajo de 10 ng/mL y Gleason por debajo de 7

Riesgo intermedio: PSA entre 10 – 20 ng/mL y Gleason en 7

Alto riesgo: PSA por encima de 20 ng/mL y Gleason entre 8 y 10

Tacto rectal: un tacto rectal meticuloso es un método directo y útil para descubrir precozmente el carcinoma de próstata, ya que la localización posterior de la mayoría de estos tumores los vuelve fácilmente palpables. Con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 90% es de suma importancia para valorar tamaño, consistencia, movilidad, delimitación y regularidad de la glándula. Tiene el 50% de probabilidad de falsos positivos, pero es lo idóneo para el diagnóstico precoz²³.

El estudio es complementado con:

La fosfatasa ácida prostática, la fosfatasa alcalina ósea, pruebas funcionales hepáticas, hemograma completo, parcial de orina, la biopsia de ganglios linfáticos (principalmente los ganglios pélvicos, obturador, iliacos internos, iliacos comunes y paraórticos) la biopsia de vesículas seminales y tejidos periprostáticos, la tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear y la gammagrafía ósea²⁴.

Propagación

La diseminación de este cáncer comienza frecuentemente por las vesículas seminales y esto está relacionado con una elevada probabilidad de enfermedad distante. La afectación rectal es rara y con frecuencia se afecta el trigono de la vejiga. Las metástasis linfáticas son identificadas mayormente en las cadenas de ganglios intrabdominales. Los huesos de la cabeza y el tronco son el sitio más usual de metástasis a distancia y la espina lumbar es la más afectada, así como el pulmón, hígado y glándulas suprarrenales²⁵.

Tratamiento

El tratamiento está dirigido a incrementar la sobrevida de los pacientes diagnosticados, así como su calidad de vida, en períodos largos, libres de recaídas y metástasis. El mismo depende también de la etapa clínica de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Por tanto, en la mayoría de los casos se realiza invariablemente la cirugía, prostatectomía total, seguida de radioterapia, quimioterapia y tratamiento hormonal según sea el caso²⁶.

Como la mayoría de los adenocarcinomas de próstata son hormonodependientes la terapia hormonal es la opción terapéutica principal para los pacientes con esta enfermedad. La finalidad perseguida por la hormonoterapia es suprimir la testosterona para evitar que esta hormona llegue a las células neoplásicas, ya que las células cancerosas necesitan hormonas masculinas para su crecimiento, por esto es el tratamiento básico para combatir los carcinomas metastáticos avanzados, se usa después de la cirugía o de la radioterapia, se crea dependencia y esta puede cesar al cabo de los años y el paciente puede necesitar otra modalidad hormonal²⁷. Esta terapia puede consistir en orquiectomía, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH) como son leuprolide, goserelin o buserelin.

También se usan medicamentos antiandrogénicos como son la flutamida y la bicalutamida. Por último, algunas previenen la formación de andrógenos por la suprarrenal como son el ketoconazol

y la aminoglutemida. La utilización de bloqueadores antiandrogénicos y agonistas LH-RH se denomina bloqueo androgénico total. El tratamiento antiandrónico tiene un efecto paliativo en el carcinoma prostático incurable mediante cirugía; induce remisiones, ofrece bastante alivio en los pacientes que antes habían sufrido mucho²⁷.

El crecimiento progresivo del tumor favorece la aparición de clones de células neoplásicas insensibles a la testosterona, y se incrementan de forma importante la frecuencia de muertes debida a fenómenos tromboembólicos; por lo que a pesar de todos los tratamientos, los pacientes con formas diseminadas del cáncer tienen mal pronóstico. Cuando el grado de obstrucción es grave o si la hormonoterapia o el tratamiento antiandrónico no proporcionan alivio, será necesaria la resección transuretral de la próstata. Puesto que el cáncer de la próstata invade el tejido hiperplásico no habrá ningún plano de separación lo bastante amplio que permita la enucleación intracapsular, como suele practicarse en la hiperplasia benigna²⁸.

En la práctica clínica se utilizan la castración quirúrgica (orquiectomía), la castración con estrógenos o análogos de LH-RH y el uso de antiandrónicos. El bloqueo androgénico máximo o total, utilizado con frecuencia, asocia un agonista de LH-RH y un antiandrónico y busca la supresión simultánea de los andrógenos de producción testicular y suprarrenal.

La cirugía, radioterapia y hormonoterapia, son los métodos más adecuados para tratar a los pacientes con tumores localizados (estadios A y B). En la radioterapia se usan rayos x de alta energía, los cuales matan a las células cancerosas. Puede realizarse con una máquina para dichos fines (radiación externa) o a través de siembras de material radiactivo cerca del tumor (radiación implantada). Esta puede ser usada antes o después de la cirugía.

La cirugía está indicada en los estadios iniciales de la enfermedad, cuando aún no se ha diseminado, puede usarse la técnica llamada *Nerve-Sparing Surgery* con vistas a producir menor probabilidad de disfunción eréctil posteriormente, y se puede realizar prostatectomía parcial o radical con los ganglios de la zona. Existen tres técnicas quirúrgicas básicas, la prostatectomía radical retropúbica, la prostatectomía radical perineal y la resección prostática transuretral, muchas veces realizada con carácter paliativo para aliviar la obstrucción producida por el tumor. El método más común utilizado en el mundo, es la prostatectomía transuretral, en el que la glándula es extirpada o reducida en tamaño pasando un instrumento óptico flexible, llamado endoscopio, por la uretra. Es de esperar que más del 90% de los pacientes de este grupo vivan 15 años. La evolución y supervivencia, dependerán del control bioquímico, la dosis de radioterapia y la hormono-terapia, así como, el estadio clínico e histológico de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

CONCLUSIONES

El cáncer de próstata es, a pesar de los numerosos estudios realizados, un desafío en la práctica médica diaria por su tardía presentación y elevada incidencia. Es imperioso que los profesionales de la salud conozcan los principales avances en el tema con el objetivo de contribuir al diagnóstico oportuno de esta enfermedad que contribuirá, por tanto, a la aplicación de un mejor tratamiento, a elevar las posibilidades de curación y a mejores pronósticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matthew R. Neoplasias prostáticas. En: Smith DR. Urología General. 18 ed. México: Mc Grave Hell; 2014.p.350-379.
2. Sagué Larrea JL. Urología. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.
3. Ferrer Casero E. Morfofisiología del sistema urinario. En: Sagué Larrea JL. Urología. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.p.1-26.
4. Baumert H, Ballaro A, Dugardin F, Kaisary AV. Laparoscopic vesus open simple prostatectomy: a comparative study. J Urology. 2006[citado 10 jun 2013]; 175(5): 1691-1694.Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705009869>
5. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, *et al* .Variations in Morbidity after Radical Prostatectomy. N Engl J Med. 2002 [citado 10 jun 2013]; 346(15):1138-1144.Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMsa011788>
6. Bostwick DG. Evaluating prostate needle biopsy theraeutic and prognostic importance. CA Cancer J Clin. 1997 [citado 10 jun 2013]; 47(5):297-319. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.47.5.297/full>
7. Curiel L, Chavrier F, Souchon R, Birer A, Chapelon JY. 1.5-D high intensity focused ultrasound array for non-invasive prostate cancer surgery. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. 2002[citado 10 jun 2013]; 49(2):231-242.Disponible en: <http://ieeexplore.ieee.org/document/985707/>

8. Dall'Oglio MF, Srougi M, Antunes AA, Crippa A, Cury J. An improved technique for controlling bleeding during simple retropubic prostatectomy. A randomized controlled study. *BJU Int.* 2006 [citado 10 jun 2013]; 98(2): 384-387. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2006.06236.x/full>
9. Djaladat H, Mehra A, Saraji A, Moosavi S, Djaladat Y, Pourmand G. Suprapubic prostatectomy with a novel catheter. *J Urol.* 2006 [citado 2 feb 2013]; 175(6): 2083-2086. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534706003442>
10. Baade PD, Youlten DR, Cramb SM, Dunn J, Gardiner RA. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region. *Prostate Int.* 2013 [citado 2 feb 2014]; 1(2): 47-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3814115/>
11. Huguet J. Actitud con la uretra antes y durante la cistectomía en el varón: de la uretrectomía profiláctica a la biopsia por congelación del margen uretral. *Actas Urol Españolas.* 2011 [citado 2 mar 2017]; 35(9): 552-558. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062011000900008&lng=es .
12. McNeal JE. The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J Urol.* 1972; 107(6):1008-1016.
13. Mireku-Boateng AO, Jackson AG. Prostate fossa packing: a simple, quick and effective method of achieving hemostasis in suprapubic prostatectomy. *Urol Int.* 2005 [citado 2 may 2013]; 74(2):180-182. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/83291>
14. Brawer MK. Prostate-specific antigen: status. *CA Cancer J Clin.* 1999 [citado 2 may 2013]; 49(5):264-281. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.49.5.264/full>
15. Herranz Amo F, Verdú Tartajo F, Martínez Salamanca JI. Cáncer de próstata y ecografía transrectal. *Arch Españoles Urol.* 2006 [citado 2 mar 2017]; 59(4):361-375. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142006000400006&lng=es.
16. Talamini R, La Vecchia C, Decarli A, Negri E, Franceschi S. Nutrition, social factors and prostatic cancer in a Northern Italian population. *Br J Cancer.* 1986 [citado 5 abr 2013]; 53(6): 817-821. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2001412/>

17. Bahílo Mateu MP, Ramírez Backhaus M, Trassierra Villa M, Di Capua Sacoto C, Arlandis Guzmán S, Jiménez Cruz JF. Características clínicas e histopatológicas del cáncer de próstata diagnosticado a partir de la tercera biopsia. *Actas Urol Españolas*. 2008[citado 2 mar 2017]; 32(10): 961-967. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062008001000003&lng=es.
18. Katelaris N, Murphy D, Lawrentschuk N, Katelaris A, Moon D. Cytoreductive surgery for men with metastatic prostate cancer. *Prostate Int*. 2016; 4(3):103–106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5031896/>
19. Sturgeon CM, Diamandis EP. Guías de práctica del laboratorio clínico: Uso de marcadores tumorales en cáncer de testículo, próstata, colorrectal, mama y ovario. Capítulo 3. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2013 [citado 2 mar 2017]; 47(2):435-452. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572013000200020&lng=es.
20. Roth BJ. Preliminary experience with paclitaxel in advanced bladder cancer. *Semin Oncol*. 1995[citado 5 abr 2013]; 22(3 Suppl 6):1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541150>
21. Moncada I. Testosterone and men's quality of life. *Aging M*. 2006[citado 14 sep 2014]; 9(4): 189-193. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13685530601003180>
22. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. *Clin Interv Aging*. 2008[citado 3 sep 2015]; 3(1): 25-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2544367/>
23. Pérez Martínez C, Ureta Sánchez SE, Vargas Díaz IB, Fragas R, Torres Luis O, Silva Herrera JM. El síndrome de andropausia: ¿qué es? ¿cómo se trata? ¿a quién? Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y vigilancia. *Rev Mex Urol*. 2003; 63(2):65-74.
24. O'Connor DB, Lee DM, Corona G, Forti G, Tajar A, O'Neill TW. *et al*. The relationships between sex hormones and sexual function in middle age and older European men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011[citado 3 sep 2014]; 96(10):1577-1587. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/10/E1577/2834760/The-Relationships-between-Sex-Hormones-and-Sexual?searchresult=1>

25. Córdava A. Compendio de fisiología para ciencias de la salud. Madrid: McGraw-Hill, Interamerica; 2014.
26. Regis L, Planas J, Celma A, de Torres IM, Ferrer R, Morote J. Comportamiento de la testosterona total y libre en suero como predictores del riesgo de cáncer de próstata y de su agresividad. Actas Urol Españolas.2015 [citado 24 may 2015]; 39(7): 573-581 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480615001217>
27. Vitry AI, Mintzes B. Disease mongering and low testosterone in men: the tale of two regulatory failures. Med J Aust. 2012 [citado 13 sep 2013]; 196(10):619-621.Disponible en: <https://www.mja.com.au/journal/2012/196/10/disease-mongering-and-low-testosterone-men-tale-two-regulatory-failures>
28. Winter AG, Fujun Z, Lee RK. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. Transl Androl Urol. 2014[citado 24 may 2015]; 3(1): 50–58.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4708304/>

Recibido: 18 de enero de 2017

Aprobado: 29 de mayo 2017

Dr. *Juan Carlos Pérez Mesa*. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
Correo electrónico: juancarlospmesa@infomed.sld.cu

UN CASO DE POLIARTRITIS Y PANCARDITIS SECUNDARIO A FARINGITIS NO TRATADA A CASE OF POLYARTHRITIS AND PANCARDITIS SECONDARY TO AN UNTREATED PHARYNGITIS

Castillo, Keyla*; Nieto, Narciso*; Núñez, Aurelio*

*Estudiantes de X Semestre de la Carrera de Doctor en Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá
Ciudad de Panamá, Panamá

Asesor: Dr. Francisco Lagrutta[†]

[†]Médico Funcionario – Pediatra. Hospital del Niño.
Ciudad de Panamá, Panamá

Recibido: 9 de marzo de 2010

Aceptado: 1 de septiembre de 2010

Keyla C, Nieto N, Núñez A. Un caso de poliartritis y pancarditis secundario a faringitis no tratada. Rev méd cient. 2010;23(1):48-55.

RESUMEN

Introducción: la fiebre reumática es la causa más importante de cardiopatía en niños a nivel mundial por lo que es importante reconocer los signos y síntomas para así prevenir las valvulopatías cardíacas a largo plazo.

Caso Clínico: presentamos el caso de una paciente femenina de 8 años quien acude por artritis en tobillo derecho de 24 horas de evolución con fiebre de 38°C no asociada a trauma. Historia previa de faringitis y fiebre no cuantificada hace dos semanas sin evaluación médica. Dos días posteriores a su ingreso presenta artritis en muñeca izquierda, rodilla derecha, tercer y cuarto dedo de mano izquierda que remitieron a los tres días; posteriormente inició en todos los dedos de mano y de pie izquierdo asociados a fiebre mayor de 38°C que persistió hasta el décimo día intrahospitalario. Al séptimo día intrahospitalario se auscultó soplo holosistólico II/VI en el foco mitral. Los laboratorios mostraron: anti-DNA negativo, leucocitosis, antiestreptolisina O+, velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva aumentadas. La radiografía de tórax al séptimo día intrahospitalario presentó aumento de la silueta cardíaca. La ecocardiografía mostró insuficiencia mitral moderada, dilatación de venas pulmonares y efusión pericárdica leve-moderada. El electrocardiograma presentó prolongación del intervalo PR.

Discusión: la poliartritis y pancarditis nos brindan criterios mayores de Jones; la fiebre, artralgia, prolongación del intervalo PR y reactantes de fase aguda elevados nos brindan criterios menores que junto a los niveles de antiestreptolisina O+ y la historia de faringitis no tratada sugieren el diagnóstico de fiebre reumática.

Palabras clave: Poliartritis, Pancarditis, Faringitis, Fiebre reumática.

ABSTRACT

Introduction: rheumatic fever is the most important cause of cardiopathies in children worldwide which is why it is very important to recognize the signs and symptoms to prevent long-term valvular damage.

Clinic Case: we present the case of an 8 year-old female patient who came with right ankle arthritis of 24 hours of evolution with a 38°C fever not associated to trauma and a history of an untreated pharyngitis and non quantified fever two weeks prior to the visit. At her second day in the hospital, she presented arthritis in left wrist, right knee, third and fourth finger of the left hand, which resolved three days later, followed by arthritis in all fingers of right hand and left foot associated to fever higher than 38°C which persisted for ten days. The next day, a holosystolic murmur II/VI on mitral area was ausculted. The laboratory results showed: negative anti-DNA, leukocytosis, positive titer of antistreptolysin O, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were elevated. The thorax radiography at the seventh day showed increase of the cardiac silhouette. The echocardiography showed moderate mitral insufficiency, dilatation of pulmonary veins and mild-moderate pericardial effusion. The electrocardiography showed prolonged PR interval.

Discussion: The polyarthritis, pancarditis give us mayor Jones diagnostic criteria; fever, arthralgia, prolonged PR interval and acute phase reactants give us minor diagnostic criteria which associated to the history of untreated pharyngitis and positive titer of antistreptolysin O suggest the diagnosis of rheumatic fever.

Key words: Polyarthritis, Pancarditis, Pharyngitis, Rheumatic fever.

Un Caso de Poliartritis y Pancarditis Secundario a Faringitis No Tratada by Keyla Castillo, Narciso Nieto, Aurelio Nuñez is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/).

Permissions beyond the scope of this license may be available at www.revistamedicocientifica.org.



INTRODUCCIÓN

La fiebre reumática (FR) es una enfermedad inflamatoria sistémica del tejido conectivo, cuya característica principal es el daño a las fibrillas de colágeno, que se expresa como una reacción inflamatoria que compromete principalmente al corazón, las articulaciones y el sistema nervioso central, posterior a una infección faríngea o de la amígdala por estreptococo del grupo A y luego de un período de latencia de aproximadamente 3 semanas.

La incidencia de la fiebre reumática ha cambiado notablemente en los países desarrollados en las últimas décadas (1). Después de 1950, la incidencia de la fiebre reumática ha tenido una marcada disminución, siendo actualmente menor a 1 por 100,000 habitantes en los Estados Unidos (2). Desafortunadamente, la realidad es otra en los países subdesarrollados en donde los problemas de pobreza, el hacinamiento y la malnutrición aumentan el riesgo.

En 1994 se estimó que 12 millones de individuos sufrían de fiebre y de cardiopatía reumática en el mundo, que al menos tres millones fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca y aproximadamente 90 mil personas mueren anualmente por cardiopatía reumática (10). En el 2001, Panamá declara a la fiebre reumática como problema de salud de notificación obligatoria e inmediata mediante el Decreto Ejecutivo 268 de 2001.

La repercusión más grave de la fiebre reumática ocurre en la edad adulta con el inicio de signos y síntomas de cardiopatía reumática. La morbilidad y mortalidad de la misma en el adulto puede ser prevenida con un diagnóstico y tratamiento oportuno de la fiebre reumática (13). La importancia básica y principal de conocer esta

patología, desde su prevención primaria al momento de presentar un episodio de faringitis causada por un estreptococo del grupo A hasta su prevención secundaria (manejo) una vez instaurada la fiebre reumática, radica en evitar a toda costa la cardiopatía reumática en la edad adulta.

CASO CLÍNICO

Enfermedad actual

Paciente femenina de 8 años quien acude por artritis en tobillo derecho de 24 horas de evolución con fiebre de 38 °C no asociada a trauma o lesión, con historia previa de faringitis y fiebre no cuantificada hace dos semanas sin evaluación médica y tratada en casa con aspirina infantil. Dos días posteriores a su ingreso presentó artritis en muñeca izquierda, rodilla derecha, articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales del tercer y cuarto dedo de la mano izquierda, que remitieron al quinto día intrahospitalario persistiendo sólo el edema en los dedos de la mano izquierda, luego en el sexto día intrahospitalario inicio artritis en dedos del pie izquierdo asociados a fiebre mayor de 38°C que persistió hasta el décimo día intrahospitalario. Al sexto día intrahospitalario inicio aleteo nasal, taquipnea y dificultad respiratoria sobretodo en decúbito supino.

Historia anterior

ANTECEDENTES PERINATALES

- Producto N° 2 de madre de 35 años
- G5 P5 C0 A0.
- Embarazo de 40 semanas sin complicaciones ni patologías.
- Lugar y fecha de parto: Hospital Santo Tomás, el 24 de mayo de 2000.
- Vía: vaginal
- Parto: eutócico
- Peso al nacer: 3170 gramos
- Talla: 49 cm.

- Perímetro cefálico: 33 cm.
- APGAR: 1' : 9 5' : 9
- No presentó patologías neonatales.

HISTORIA NUTRICIONAL

- Lactancia materna: hasta los tres años de edad.
- Otros tipos de leche recibida: leche entera.
- Ablactación con: verduras licuadas. A la edad de: 6 meses.
- Tipo y cantidad de leche que toma actualmente: leche entera 3 vasos por semana.

ESQUEMA DE VACUNACIÓN

Completo para su edad. Confirmado con tarjeta de vacunación.

ANTECEDENTES PERSONALES PATÓLOGICOS

Niega patologías, hospitalizaciones o cirugías previas, traumas, transfusiones sanguíneas, medicamentos de uso regular y alergia a medicamentos o a alimentos.

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES

Niega antecedentes de importancia.

EVALUACIÓN SOCIOECONÓMICA

Vive en casa con 2 habitaciones para dormir (1 para 3 personas y 1 para 4 personas).

La paciente presenta un índice de hacinamiento medio (calculado por resultado del número de personas por vivienda entre el número de camas por vivienda).

Examen Físico:

Signos vitales:

- Temperatura: 37,5°C
- Frecuencia Cardíaca: 88 latidos/minuto
- Frecuencia Respiratoria: 28 ciclos/minuto

- Presión Arterial: 120/60 mmHg

Antropometría:

- Estatura: 1.37 m
- Peso: 49.55 kg
- Índice de Masa Corporal: 26,40 kg/m²

Apariencia y estado general: buena apariencia general, edad aparente conforme a su edad actual, sobrepeso (Índice de masa corporal > del percentil 95), buen estado de conciencia, buena actitud.

Cuello: simétrico, no se observan lesiones no se palpan masas ni adenopatías.

Faringe: hidratada, amígdalas palatinas normotroficas, no se observa presencia de material purulento.

Corazón: punto de máximo impulso no es visible. Punto de máximo impulso palpable en el quinto espacio intercostal a nivel de la línea medio clavicular. No se palpa frémito. Ruidos cardíacos disminuidos con soplo holosistólico II/VI en el foco mitral sin galope.

Pulmones: ruidos respiratorios normales sin ruidos agregados.

Extremidades, huesos y articulaciones: pulsos periféricos de igual intensidad en las cuatro extremidades. Dolor y edema (++) en tobillo derecho.

Neuromuscular: fuerza muscular 5/5 en las cuatro extremidades.

Neurológico: conciente, alerta, orientada en tiempo y lugar, cooperadora, lenguaje claro, bien adaptada a la situación, tono afectivo normal. Pares craneales sin alteración. Reflejos osteotendinosos conservados.

Resto del examen físico no es relevante.

INTERCONSULTAS Y EXÁMENES REALIZADOS

1. Interconsultas

Ortopedia: colocación de férula posterior corta en pie derecho.

Cardiología: frotos pericárdicos positivos. Ecocardiograma control muestra insuficiencia mitral leve y derrame pericárdico mediano. Fracción de eyección 68%. Electrocardiograma muestra arritmias ventriculares unifocales, hipertrofia de las cavidades izquierdas y bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR).

Reumatología: el cuadro caracterizado por fiebre de 38°C, pancarditis, artritis migratoria, velocidad de eritrosedimentación aumentada, proteína C reactiva aumentada, leucocitosis y evidencia de infección por el estreptococo beta hemolítico del grupo A mediante niveles de antiestreptolisina O aumentados clínicamente indica como impresión diagnóstica fiebre reumática.

2. Biometría Hemática

Ver Tabla 1.

Tabla 1. Biometría Hemática

Biometría Hemática	Resultado
Hemoglobina	Disminuida → 5.5 g/dL
Hematocrito	Disminuido → 16.2 %
Leucocitos	Aumentados → 37.9 x 10 ³ /μL
Plaquetas	Aumentadas → 413000/μL
Velocidad de eritrosedimentación	Aumentada → 60 mm/h

Fuente: Expediente Clínico de la paciente.

3. Inmunoserología

Ver Tabla 2.

Tabla 2. Pruebas de Inmunoserología con resultados alterados.

Fecha	Prueba	Resultado
7/5/09	Antriestreptolisina O	Positivo → 800 UI/mL
8/5/09	Anticuerpos antinucleares método 1:40	Positivo
8/5/09	Anti-DNA (nativo)	Negativo
15/5/09	Proteína C reactiva (0.0 – 1.0 mg/dL)	Aumentada → 9.0 mg/dL
9/6/09	Proteína C reactiva (0.0 – 1.0 mg/dL)	Aumentada → 1.4 mg/dL

Fuente: Expediente Clínico de la paciente.

4. Imagenología

Radiografía de tórax muestra silueta cardíaca aumentada, cefalización de flujo y congestión pleural importante.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Fiebre Reumática Aguda

Los criterios de Jones (ver Tabla 3) están indicados para el diagnóstico de brote agudo de fiebre reumática, ya que ningún hallazgo clínico o de laboratorio es patognomónico de fiebre reumática aguda (1). Este método diagnóstico cuenta con cinco criterios mayores y cuatro criterios menores y se requiere de una evidencia absoluta (microbiológica o serológica) de infección reciente por estreptococo grupo A (5). El diagnóstico de fiebre reumática aguda según estos criterios, se establece cuando un paciente reúne dos criterios mayores o uno mayor y dos menores y cumple con el requerimiento de evidencia de infección por estreptococo del grupo A.

Nuestra paciente presentó los siguientes criterios mayores: poliartritis, carditis caracterizada por pancarditis con endocarditis evidenciada por un soplo holosistólico en el foco mitral y el informe de

Tabla 3. Criterios de Jones para el diagnóstico de fiebre reumática.

Criterios Mayores	Criterios Menores	Evidencia de infección previa por estreptococo grupo A
<ul style="list-style-type: none"> • Carditis • Poliartrosis • Eritema marginado • Nódulos subcutáneos • Corea de Sydenham 	<ul style="list-style-type: none"> • Artralgias • Fiebre • Elevación de reactantes de fase aguda: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína C Reactiva • Velocidad de Eritrosedimentación • Leucocitosis • Prolongación del intervalo PR 	<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo faríngeo o prueba antigénica positiva. • Título de antiestreptolisina O alto o en aumento.

Fuente: Directrices para el diagnóstico de Fiebre Reumática: Criterios de Jones actualizados en 1992.

ecocardiografía con insuficiencia mitral; miocarditis por hipertrofia de las cavidades izquierdas, además de intervalo PR prolongado reportado en la electrocardiografía; y pericarditis por la efusión pericárdica informada en la ecocardiografía. Presentó los siguientes criterios menores: artralgia, fiebre, elevación de los reactantes de fase aguda (leucocitosis, velocidad de eritrosedimentación,

Evidentemente, se cumplió a cabalidad con los criterios diagnósticos de Jones por lo que el diagnóstico final es fiebre reumática aguda.

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Es una enfermedad autoinmunitaria que afecta diversos órganos y tejidos por la presencia de autoanticuerpos (4). No existe predisposición de edad, grupo étnico o sexo; sin embargo, es mucho más común en mujeres.

El cuadro clínico se caracteriza por manifestaciones articulares como artritis no erosiva con dolor, edema o derrame, manifestaciones cutáneas con características y localización particular, signos neurológicos, manifestaciones cardíacas siendo la pericarditis la más frecuente, alteraciones hematológicas como anemia, leucopenia y trombocitopenia, además de múltiples manifestaciones generales inespecíficas. El

proteína C reactiva) y prolongación del intervalo PR (bloqueo AV de primer grado) en el electrocardiograma. Además, se obtuvo evidencia de infección por estreptococo del grupo A mediante los títulos de antiestreptolisina O (ASTO) principalmente realizado por la historia de faringitis no tratada.

diagnóstico se basa en la presencia de autoanticuerpos antinucleares y el cuadro clínico característico (4).

La presencia de artritis, pericarditis y anemia pueden sugerir esta patología en nuestra paciente. En cambio, los títulos de 1:40 de anticuerpos antinucleares (ANA) a pesar de informarse positivos no son diagnósticos debido a que en el 32% de la población sana se puede detectar este título sin que tenga ningún valor patológico y los títulos permanecen relativamente estables a lo largo del tiempo. El anti-DNA nativo negativo junto a la leucocitosis y trombocitosis no característicos del LES nos hace excluir este diagnóstico.

Artritis Reactiva Postestreptocócica

Es un cuadro caracterizado por artritis aguda posterior a un episodio de faringitis estreptocócica del grupo A en pacientes cuya enfermedad no

cumple a cabalidad los Criterios de Jones para el diagnóstico de fiebre reumática aguda (1). Al inicio del cuadro se abrió la posibilidad a este diagnóstico; sin embargo, la obtención de evidencia a través de la ecocardiografía, biometría hemática e inmunoserología, permitió el cumplimiento de los Criterios de Jones y consecuentemente el rechazo del diagnóstico de artritis reactiva postestreptocócica.

TRATAMIENTO

- Benzetacil 1.2 millones I.M. 1 vez cada mes de por vida.
- Aspirina 320 mg V.O. c/día los primeros 7 días, luego 500 mg V.O. c/6 horas durante 8 días.
- Captopril 25 mg V.O. c/12 horas los primeros 36 días, luego c/día durante 8 días.
- Gentamicina 270 mg I.V. c/día por 12 días.
- Oxacilina 2 g I.V. c/6 horas por 12 días.
- Ranitidina 100 mg I.V. c/8 horas por 10 días.
- Prednisona V.O. dos veces al día, primero 30 mg por 4 días y luego 15 mg durante 4 días.
- Furosemida 100 mg I.V. c/6 horas por 6 días, posteriormente 80 mg V.O. c/6 horas por 3 días, luego 50 mg I.V. c/8 horas por 4 días y después 40 mg V.O. c/8 horas por 10 días.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Epidemiología

A comienzos del siglo XX la incidencia anual de fiebre reumática en los Estados Unidos era de 100-200 por cada 100000 habitantes (1, 6). Hacia el año 1940, esta incidencia había disminuido notablemente inclusive en otros países industrializados. La disminución de la incidencia de fiebre reumática en la era preantibiótica en los países industrializados puede atribuirse a la mejoría en las condiciones de vida ya que clásicamente la fiebre reumática aguda se ha asociado a la pobreza (1). Se sugiere que entre las distintas manifestaciones de la pobreza, el hacinamiento, contribuye a la transmisión de las infecciones por

estreptococo del grupo A, la cual precede a la fiebre reumática (1, 10, 13). Por otra parte, parece existir una predisposición genética a sufrir esta enfermedad (10).

Etiología

Existe considerable evidencia que apoya la relación entre las infecciones de la vía respiratoria superior por estreptococo del grupo A, la fiebre reumática y la enfermedad reumática cardíaca (1, 10, 13).

Después de un período de incubación de 2 a 4 días del estreptococo, inicia una respuesta inflamatoria aguda por 3 a 5 días. Sólo un pequeño porcentaje de los pacientes que no han sido tratados apropiadamente, desarrollarán fiebre reumática dos o tres semanas después de que ha pasado la faringitis aguda (1,10, 12, 13).

Los principales factores de riesgo de fiebre reumática son la magnitud de la respuesta inmunitaria a la faringitis estreptocócica previa, la persistencia del microorganismo durante la convalecencia y las variaciones entre las cepas de estreptococos, punto que constituye un factor importante en la frecuencia de ataques de fiebre reumática. Ciertos serotipos de estreptococos del grupo A son más frecuentes en pacientes con fiebre reumática (M tipo 1, 3, 5, 6, 18 y 24). De hecho, no todos los serotipos causan fiebre reumática (M tipo 4) (1, 7).

Fisiopatología

El mecanismo etiopatogénico entre la infección respiratoria y el ataque de fiebre reumática aguda, caracterizado por afectación de órganos y tejidos alejados de la faringe aun no se ha esclarecido. Existen dos teorías, la primera de ellas es la teoría de la citotoxicidad, que sugiere al estreptococo del grupo A como el productor de varias enzimas que son citotóxicas para las células cardíacas de los mamíferos (1, 10). En cambio, la teoría inmunológica se basa en que ciertos componentes del estreptococo (proteína M y la membrana

protoplasmática) y tejidos específicos de mamíferos (corazón, cerebro y articulaciones) comparten determinantes antigénicos comunes (1, 8, 12, 13).

Clínica

El diagnóstico de fiebre reumática sigue siendo clínico; es poco admisible en pacientes sin fiebre ni manifestaciones articulares y solamente se establece en base a un título alto de antiestreptolisinas (1, 10, 13). Los síntomas se inician con malestar general, astenia, adinamia, mialgias, artralgias, hiporexia y fiebre de predominio vespertino.

Como no existe ninguna prueba diagnóstica se establecieron los Criterios de Jones en 1944. La última vez que se revisaron fue en 1992 y son la guía para el diagnóstico de esta enfermedad (1, 10).

La carditis se presenta en 50 – 70 % de los casos si a todos se les valora con ecocardiografía (1, 9, 10). La poliartritis está presente en 75 % de los pacientes con fiebre reumática aguda. Las articulaciones más afectadas son las rodillas, tobillos, codos y muñecas (rara vez afecta cadera y columna) (10). El carácter migratorio de la artritis y la intensidad del dolor (muy dolorosa) sugieren fiebre reumática (1, 10, 13). No es consistentemente bilateral ni simétrica. Frecuentemente hay artralgia, enrojecimiento, calor e inflamación en las articulaciones afectadas. Usualmente resuelve espontáneamente en 2 o 3 semanas (1, 13).

La corea de Sydenham se presenta en 10-30 % de los casos (1, 10, 13). Es una manifestación tardía que, a veces, es el único signo de fiebre reumática.

El eritema marginado (5 -15 %) es un brote evanescente, eritematoso, no pruriginoso con el centro pálido y márgenes redondeados o serpiginosos (13). Aparece en el tronco y extremidades proximales (1,13).

Los nódulos subcutáneos rara vez se ven (0-8 %). Se asocian frecuentemente con carditis severa. Estos

son indoloros, firmes, móviles y miden de 5 mm a 2 cm (13, 15). Se localizan sobre las superficies extensoras de las articulaciones, particularmente en las rodillas, muñecas y codos (1, 13, 15).

Cabe destacar que dentro del acápite evidencia de infección previa por estreptococo del grupo A se considera significativamente el diagnóstico si el ASTO está por arriba de 400 UI/mL en niños y de 300 UI/mL en adultos. La especificidad sube a 93 % si está por encima de 960 UI/mL (10).

Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de fiebre reumática, e independientemente de los resultados del cultivo faríngeo, el paciente debe recibir penicilina o eritromicina vía oral durante 10 días, o una única inyección intramuscular de penicilina benzatinica para erradicar el estreptococo del grupo A de la vía respiratoria superior (1, 5, 10, 13, 14, 16). Tras este primer ciclo antibiótico, el paciente debe recibir una profilaxis antibiótica a largo plazo (1, 10, 11, 13). Los pacientes con carditis y cardiomegalia, como nuestra paciente, deben recibir corticoides. La dosis habitual de Prednisona es de 2 mg/kg/24 horas en cuatro tomas durante 2-3 semanas, seguida de una pauta descendente reduciendo 5 mg/24 horas cada 2-3 días. Al inicio de la reducción de dosis de Prednisona, se comenzará con aspirina a dosis de 75 mg/kg/24 horas en cuatro tomas durante 6 semanas (1, 10, 13). Si el paciente presenta poliartritis deberá iniciarse la aspirina de inmediato. Los tratamientos de mantenimiento en los casos de carditis moderada-grave incluyen la digoxina, la restricción de sal y de líquidos, los diuréticos y la oxigenoterapia.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con fiebre reumática depende de las manifestaciones clínicas presentes en el momento del episodio inicial, de la gravedad de éste y de la presencia de recurrencias (12, 13). La enfermedad evoluciona en seis semanas en la

mayoría de los casos (75 %), y en 12 semanas (90 %) generalmente ya ha terminado (13).

Aproximadamente el 70 % de los pacientes con carditis durante el episodio inicial se recuperan, sin cardiopatía residual (13); cuanto más grave es la afectación cardíaca inicial, mayor es el riesgo de cardiopatía residual y el riesgo de cardiopatía permanente aumenta con cada recurrencia.

REFERENCIAS

1. Gerber M. Estreptococo del grupo A. En: Nelson tratado de pediatría. Behrman R, Kliegman R, Jenson H (editores). Madrid, España 2004:874-79.
2. Shulman S. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. NEJM. 2007;357(20): 2089.
3. Cantor D. Rheumatic Fever in America and Britain: A biological, epidemiological, and medical history. Bulletin of the History of Medicine. 2001;75(2):348-50.
4. Davidson A, Diamond B. Autoimmune Diseases. NEJM. 2001;345(5):340-50.
5. Bisno A, Acute pharyngitis. NEJM 2001;344(3):205-11.
6. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, et al. Prevalence of Rheumatic Heart Disease Detected by Echocardiographic Screening. NEJM 2007; 357: 470-76.
7. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, Dale JB, Tanz RR. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. Clin Infect Dis. 2006;42(4):441-47.
8. Burns F, Kumar V. Heart pathologic En: Robbins Pathologic Basis of Disease. Cotran RS, Kumar V, Collins (editors) Maryland, USA 2004:375-77.
9. Webb R, Wilson N, Lennon D. Rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. NEJM. 2007;357(20):2088-89.
10. Mas R, Faerron AJ, Castro A, Gutiérrez Á. Guía de Consenso Fiebre reumática, Consenso Nacional 2005. Revista Costarricense de Cardiología. 2005:1-14.
11. Carapetis JR. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. NEJM. 2007;357(5): 439-41.
12. Carceller E, Tapiero B, Rubin E, Miró J. Fiebre reumática aguda: 27 años de experiencia en los hospitales pediátricos en Montreal. An Pediatr. 2007; 67(1): 5-10.
13. Bernal M, Amador M. Fiebre reumática. Guías Para Manejo De Urgencias Santa Fe de Bogotá 2009;1083-87.
14. Sagarin MJ, Roberts J, Varosy P, Newman TB, Dickinson J. Acute pharyngitis. NEJM. 2001;344(19):1479-80.
15. Whelan JP, Zembowicz A. A 22-Month-Old Boy with the Rapid Growth of Subcutaneous Nodules. NEJM. 2006;354(25):2697-704.
16. Nimishikavi S, Stead L. Streptococcal Pharyngitis. NEJM 2005;352(11)10-45.

Insuficiencia cardíaca: Aspectos básicos de una epidemia en aumento

Dr. Javier E. Pereira-Rodríguez✉, Lic. Gina Rincón-González y Lic. Damaris R. Niño-Serrato

Grupo RehabilitarCI – Colciencias. Cúcuta, Colombia.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 1 de octubre de 2015
Modificado: 17 de noviembre de 2015
Aceptado: 22 de diciembre de 2015

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

ACC: American College of Cardiology
AHA: American Heart Association
IC: insuficiencia cardíaca
IECA: enzima convertora de angiotensina
NYHA: New York Heart Association
TRC: terapia de resincronización cardíaca

Versiones On-Line:
Español - Inglés

✉ JE Pereira-Rodríguez
Avenida 8E #4-105 Quinta Oriental.
Cúcuta, CP 540001, Colombia.
Correo electrónico:
jepr87@hotmail.com

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca representa un gran problema de salud pública en el mundo, ya sea por su creciente prevalencia, como por el costo que implica el tratamiento adecuado de los pacientes que la padecen. Esta afectación es un complejo problema que se origina de un desorden estructural o funcional y deteriora la capacidad de llenado o expulsión ventricular de la sangre. Se caracteriza a su vez, por la presencia de síntomas cardinales, como la disnea, fatiga y retención de líquido. Las principales causas de la insuficiencia cardíaca son la enfermedad isquémica, la cardiopatía hipertensiva, las cardiomiopatías dilatadas y las valvulopatías. En las etapas iniciales, la función cardíaca puede ser normal en reposo, pero no aumenta adecuadamente con el ejercicio; en estadios avanzados se vuelve anormal también en reposo. En esta revisión se resumen los aspectos básicos principales de este síndrome.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, Miocardiopatía dilatada, Hipertensión, Enfermedades valvulares, Disnea

Heart Failure: Basic issues of a growing epidemic

ABSTRACT

Heart failure is a great public health problem in the world, either by its increasing prevalence, or the cost for a proper treatment. Heart Failure is a complex problem resulting from a structural or functional disorder that impairs the ventricular filling and ejection of blood ability. It is also characterized by the presence of cardinal symptoms such as dyspnea, fatigue and fluid retention. The main causes of heart failure are ischemic heart disease, hypertensive heart disease, dilated cardiomyopathy and valvular heart disease. In the initial stages, cardiac function at rest may be regular but it does not properly increase with exercise; in advanced stages it becomes abnormal even at rest.

Key words: Heart failure, Dilated cardiomyopathy, Hypertension, Valvular heart disease, Dyspnea

INTRODUCCIÓN

Se define a la insuficiencia cardíaca (IC) como el estado fisiopatológico y clínico en el cual el corazón es incapaz de aportar sangre de acuerdo a los requerimientos metabólicos periféricos¹. La característica distintiva de

esta enfermedad es el progresivo remodelado desadaptativo del miocardio²; se inicia a partir de un episodio que produce una disminución en la capacidad de bomba del corazón³ y en consecuencia, compromete la capacidad de los ventrículos de llenarse y bombear sangre de manera satisfactoria⁴; de igual forma, es considerada el extremo final común de muchas de las enfermedades más prevalentes, como son: la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, la diabetes mellitus y las valvulopatías, entre otras⁵.

Las manifestaciones cardinales de la IC son disnea y fatiga, que pueden limitar la capacidad de realizar esfuerzo físico (intolerancia al ejercicio), y pueden culminar en procesos que conducen a la congestión pulmonar y sistémica, y al aumento de la resistencia vascular periférica⁶⁻⁸. Las limitaciones funcionales que va imponiendo repercuten desfavorablemente sobre la capacidad productiva de los afectados⁹. El escenario es una alteración miocárdica que puede ser difusa o segmentaria y que habitualmente se inicia sin síntomas o discapacidad¹⁰.

El pronóstico de la disfunción cardíaca se ha comparado con las neoplasias más frecuentes, y ha demostrado mayor mortalidad que el cáncer de mama y ovario en mujeres, solo superado por el cáncer pulmonar¹¹.

Su comportamiento epidemiológico dista de correlacionarse con los adelantos médicos de las últimas décadas; en los Estados Unidos se estima que el 2 % de la población (alrededor de 5,8 millones de personas) padecen de IC¹²; se estima que en España la prevalencia alcanza el 6 % en la población mayor de 40 años¹³; pero también confirman que el envejecimiento de la población aumentará la incidencia de esta enfermedad en los próximos años, y demostrará que la IC presenta una relación lineal con la edad¹⁴. Aunque muchos avances en su tratamiento han salvado, o al menos prolongado, la vida de muchas personas, un número importante de pacientes muere o tiene incapacidad grave debido a una miocardiopatía irreversible¹⁵.

ETIOLOGÍA

Las 3 principales causas de IC son: la cardiopatía hipertensiva, la cardiopatía isquémica asociada con un infarto previo y la miocardiopatía dilatada¹⁶. Otras causas son: arritmias, valvulopatías, infecciones, enfermedades por infiltración, alcoholismo, endocrinopatías y enfermedades genéticas¹⁷.

Se considera un término anatómico y topográfico al hablar de IC derecha e izquierda, donde predominan, en el primero, la congestión venosa sistémica y, en el segundo, la pulmonar¹⁸. En su evolución se compromete la función de las dos cavidades, de manera que en etapas avanzadas se encuentra una IC llamada global, ya que retrógradamente se congestionan los sistemas venosos sistémicos y pulmonares, lo que da lugar a los síntomas y signos del síndrome¹⁹.

La IC puede clasificarse de diferentes formas²⁰: por disfunción sistólica hace referencia a un síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos de IC en el contexto de una enfermedad estructural cardíaca, que provoca una disminución de la función contráctil del ventrículo izquierdo²¹. Cuando es por disfunción diastólica, hace referencia a cualquier alteración de la relajación mecánica del ventrículo izquierdo, consecuencia de una disfunción a nivel celular, o a cualquier alteración de las propiedades pasivas ventriculares por fibrosis, infiltración, o interacción con el ventrículo derecho por constricción pericárdica²².

Según su situación funcional, a fin de conocer el grado en que la IC afecta a la actividad física del paciente, la *New York Heart Association (NYHA)* definió cuatro clases en función de los síntomas y la actividad física²³. Clase I: tolerancia normal al ejercicio; Clase II: síntomas con ejercicio ordinario; Clase III: síntomas con ejercicio leve y Clase IV: síntomas en reposo²⁴. La clasificación del *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* en base al daño estructural es útil al definir las etapas de la IC¹⁶. Las guías del *ACC/AHA*¹⁶ proponen un nuevo esquema de clasificación con 4 categorías (A, B, C, D), lo que pretende reforzar las recomendaciones de carácter preventivo en los estadios A y B, pues no corresponden a IC, sino que son estadios previos que no conducen inexorablemente a ella (*Tabla 1*)²⁵.

FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista fisiopatológico las alteraciones de los miocitos ocasionan la IC, estos pierden su capacidad de contracción normal debido a cambios bioquímicos, como en las miocardiopatías idiopáticas o debido a la alteración de los mecanismos fisiológicos que disminuyen la liberación de oxígeno para el miocardio, lo que altera el funcionamiento celular, como en la enfermedad coronaria¹⁸. Esta

Tabla 1. Clasificación de IC aguda y crónica.

IC aguda (SEC)	IC crónica (ACC/AHA)
IC aguda descompensada	Estadio A. Sin daño estructural o alteración funcional.
IC aguda hipertensiva	Estadio B. Alteración estructural fuertemente relacionada con el desarrollo de IC.
Edema agudo de pulmón	Estadio C. IC sintomática asociada con daño estructural cardíaco.
Shock cardiogénico	Estadio D. IC con sintomatología en reposo a pesar de tratamiento máximo, alteración estructural cardíaca avanzada.
IC aguda con gasto elevado	
IC aguda derecha	

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; IC, insuficiencia cardíaca; SEC, Sociedad Española de Cardiología.

causa y otras, como el infarto del ventrículo derecho por extensión de uno ínfero-posterior del izquierdo, sobrecarga de volumen como en el caso de la comunicación interventricular y, menos frecuentemente, por comunicación interauricular e hipertensión pulmonar, son las 4 causas principales de IC derecha (ICD)²⁶, que junto a todas estas afectaciones ocasionan una alteración de la precarga, poscarga y la

dificultad del vaciado del ventrículo izquierdo durante la sístole, lo que produce inicialmente un aumento de la contractilidad cardíaca que finalmente claudica, y lleva a la dilatación ventricular²⁷ y a la disminución del gasto cardíaco, todo lo cual se manifiesta en el paciente con signos de hipovolemia, disnea, fatiga, dificultad respiratoria, diaforesis, alteraciones de presiones, edema y disminución de la micción²⁸ (Figura 1).

Dichas alteraciones originan una lesión miocárdica que conlleva al remodelado ventricular, término por el que se entiende “la expresión genómica que resulta en cambios moleculares, celulares e intersticiales, que se manifiestan clínicamente como cambios en el tamaño, la forma y la función del corazón, luego de una lesión”²⁹.

Este remodelado se acompaña de alteraciones

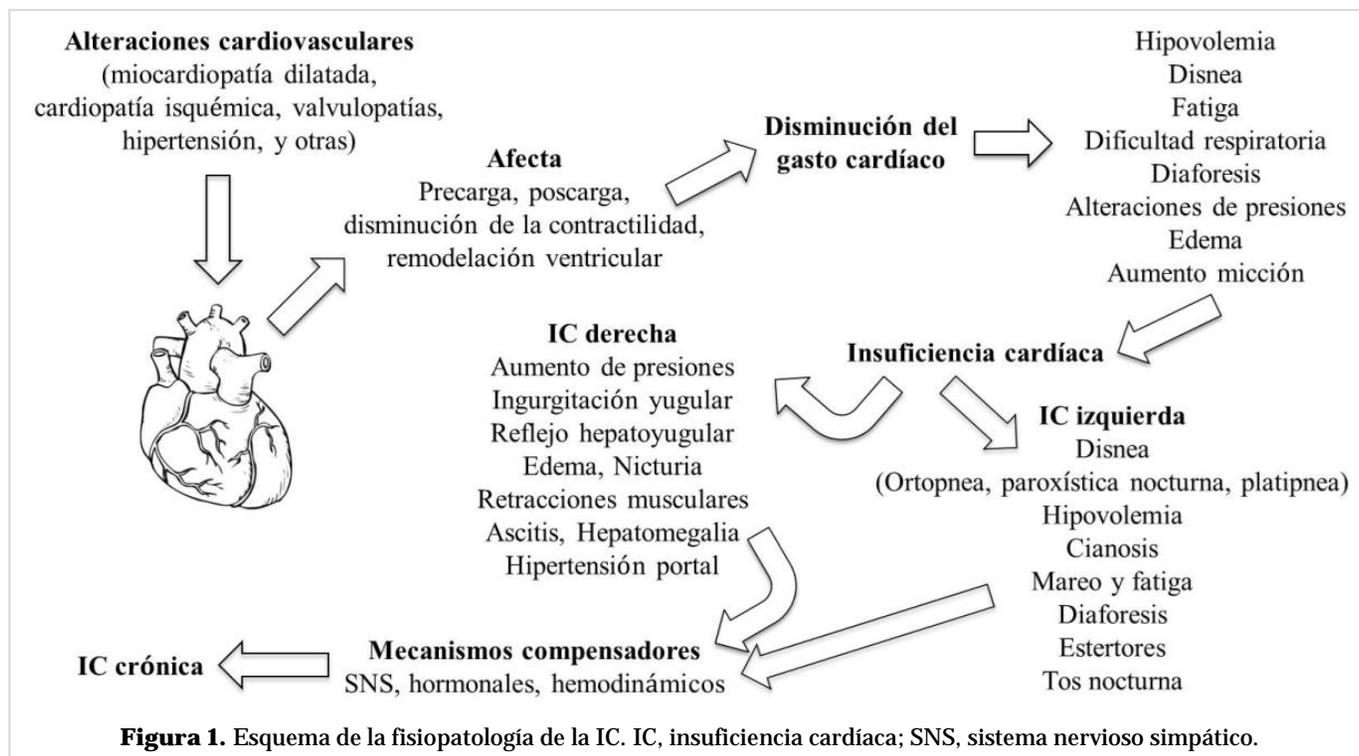


Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la IC. IC, insuficiencia cardíaca; SNS, sistema nervioso simpático.

en la forma del ventrículo izquierdo, el cual se vuelve más esférico, en vez de elíptico, por un crecimiento mayor en el eje transverso³⁰. Puede presentarse luego de un infarto de miocardio, sobrecarga de presión (estenosis aórtica, hipertensión arterial) o de volumen (regurgitación valvular), enfermedad miocárdica inflamatoria (miocarditis), o miocardiopatía dilatada idiopática^{29,31} (Figura 2).

También, es importante resaltar que en presencia de disfunción ventricular, el corazón trata de mantener su función, por lo que recurre a tres mecanismos básicos: aumento en la precarga (ley de Frank-Starling), hipertrofia ventricular, y aumento de la actividad del sistema simpático y la activación neurohumoral; ya que los cambios estructurales están modulados principalmente por factores hemodinámicos, mecánicos y humorales³². El aumento de las neurohormonas produce taquicardia con aumento del estado inotrópico (catecolaminas) y vasoconstricción con retención de sodio y agua (angiotensina y aldosterona). Las catecolaminas inducen daño miocárdico directo, mientras que la angiotensina y la aldosterona elevan las condiciones de carga, lo que genera el círculo vicioso determinante de la progresión de la enfermedad⁵ (Figura 3).

PREVALENCIA

En el mundo, más de 20 millones de personas padecen de IC^{11,33} y, a pesar de los adelantos en el tratamiento de esta enfermedad, la mayoría de los pacientes con las formas avanzadas mueren un año después de haber sido diagnosticados³⁴.

Los datos epidemiológicos de IC disponibles en los Estados Unidos y Europa señalan que esta es la causa más frecuente de muerte cardiovascular y de hospitalizaciones en mayores de 65 años¹⁷.

La prevalencia en los Estados Unidos está estimada en los 4 a 5 millones de pacientes al año, casi 500.000 casos nuevos son diagnosticados anualmente, y cerca de 10 millones de personas en los países que son representados por la Sociedad Europea de

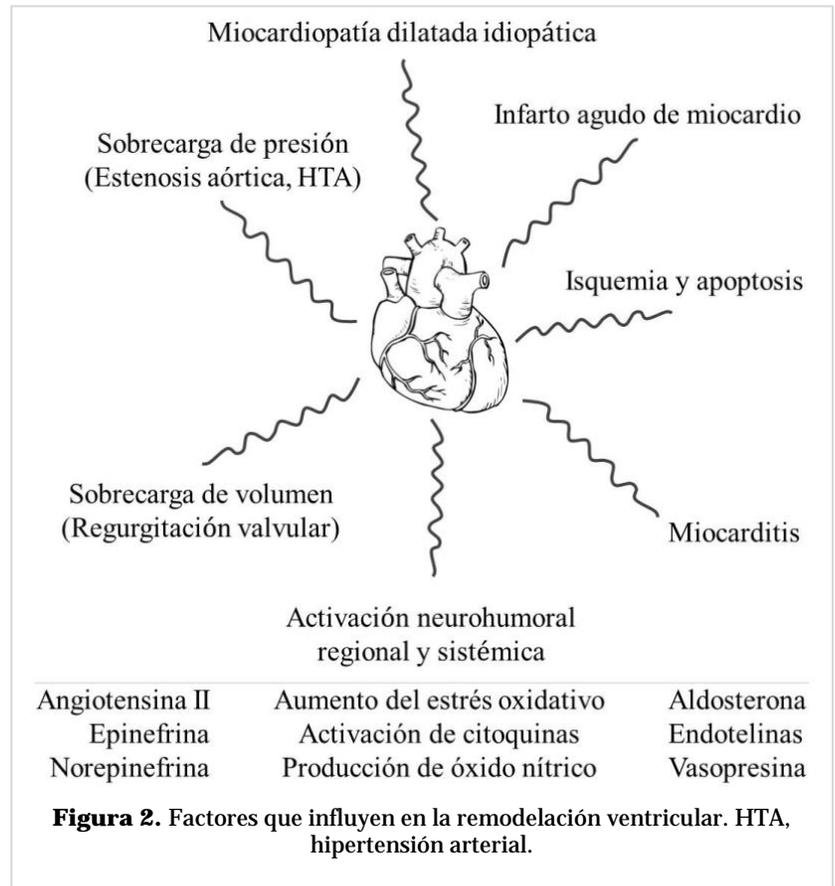


Figura 2. Factores que influyen en la remodelación ventricular. HTA, hipertensión arterial.

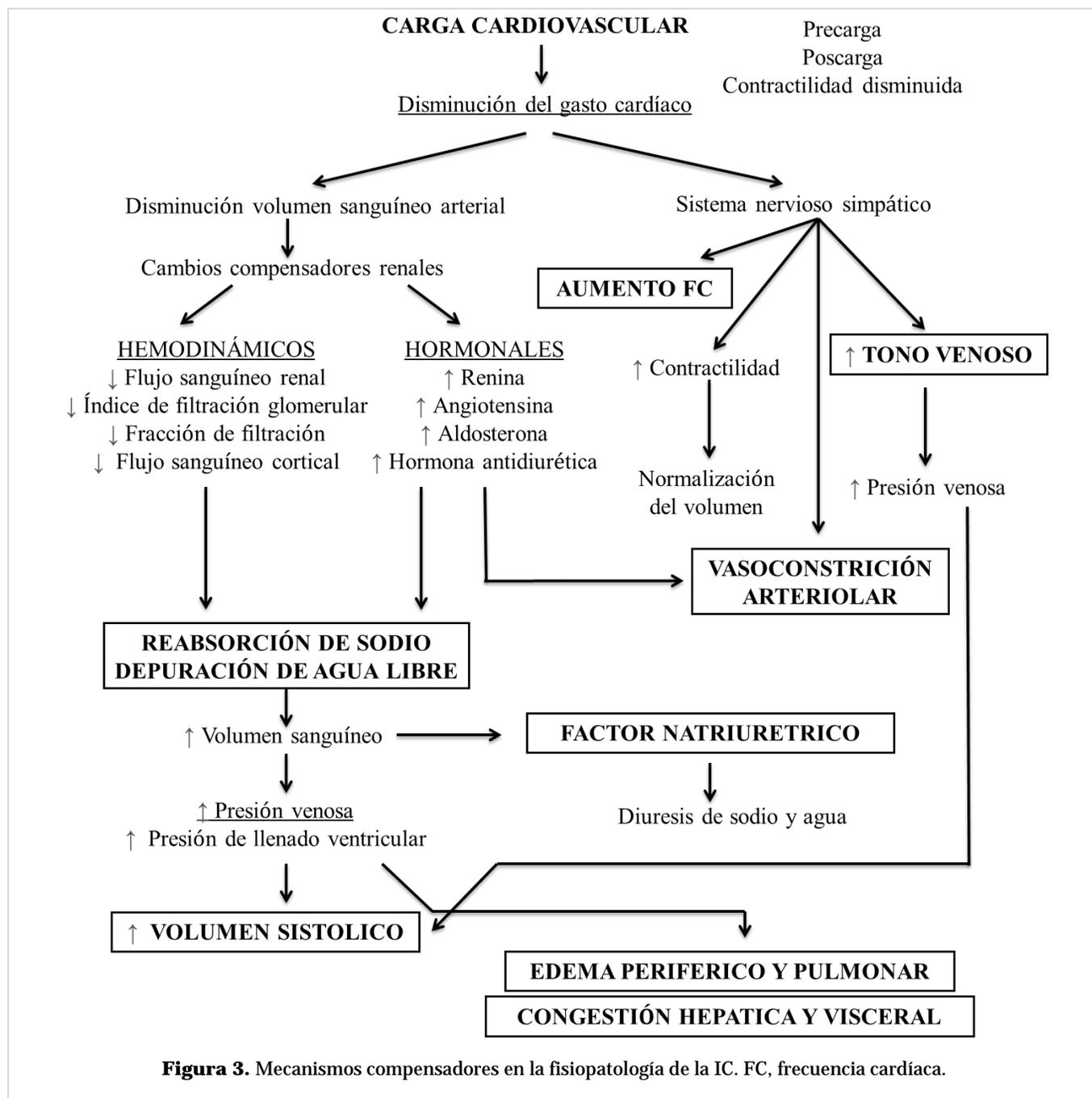
Cardiología tienen IC³⁵.

Los datos en Europa indican que la prevalencia de pacientes sintomáticos es de 0,4-2,0 %, pero este porcentaje aumenta rápidamente con la edad³⁶. Existe un grupo de pacientes, cerca del 30 % de la población general, que tienen disfunción ventricular y permanecen asintomáticos³⁷, tal condición larvada de la IC se llamó en su momento, IC subclínica³⁸.

Se conoce que alrededor de la mitad de los pacientes han fallecido a los 4 años después de diagnosticados, pero si su situación clínica es grave, su mortalidad es mayor al 50 % dentro del primer año³⁹, tanto que se considera su condición muy letal, de ahí que sea esta mayor que la comparada con algunas neoplasias⁴⁰.

La disfunción cardíaca es la razón para 12 a 15 millones de visitas al médico, y 6,5 millones de días de hospitalización, además de representar de 2-3 % de los ingresos hospitalarios⁴¹. Los países latinoamericanos se enfrentan ante una epidemia de enfermedad coronaria que ha llevado a un aumento significativo de la incidencia de disfunción cardíaca⁴².

La IC es la tercera causa de muerte cardiovascu-



lar en España, por detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. El control de los factores de riesgo, como la hipertensión y la cardiopatía isquémica, responsables del 75 % de las IC, es el único medio para controlar el previsible aumento de esta enfermedad en el futuro⁴³.

DIAGNÓSTICO

La descripción sintomática de la IC es amplia y variable, se tienen signos y síntomas que son poco exactos y otros más específicos. El grupo de trabajo de IC de la Sociedad Europea de Cardiología propuso, para poder diagnosticar este problema, la pre-

Tabla 2. Criterios clínicos de Framingham.

Mayores	Menores	Mayores o menores
Disnea paroxística nocturna	Edema en miembros inferiores	Adelgazamiento $\geq 4,5$ kg después de 5 días de tratamiento.
Distensión venosa yugular	Tos nocturna	
Crepitantes	Disnea de esfuerzo	
Cardiomegalia	Hepatomegalia	
Edema agudo de pulmón	Derrame pleural	
Galope por S ₃	Capacidad vital disminuida 1/3	
Presión venoso yugular > 16 cmH ₂ O	Taquicardia	
Reflujo hepatoyugular		

sencia de 3 criterios obligatorios y simultáneos^{44,45}:

1. Síntomas de IC (en reposo o con ejercicio): disnea, edema, fatiga.
2. Evidencia de disfunción cardíaca sistólica o diastólica en reposo, preferiblemente por ecocardiografía, que sería imprescindible para los casos dudosos.
3. Mejoría con tratamiento para la IC.

Los criterios clínicos de Framingham, presentados en 1971 son de los más aceptados para el diagnóstico (Tabla 2)⁴⁵. Según Atamañuk y Bortman⁴⁶, Michael R. Bristow propuso agrupar las causas de IC según su situación fisiológica y anatómica en: a) coronarias, b) miocárdicas, c) arrítmicas, d) valvulares y e) pericárdicas.

Pruebas complementarias

Ecocardiografía

Permite diferenciar 4 grupos de mecanismos fisiopatológicos⁴⁴: disfunción sistólica, diastólica, alteraciones valvulares, y pericárdicas. La ecocardiografía debe utilizarse en todo paciente con sospecha de IC, pues puede brindar valiosa información sobre el grado de dilatación ventricular izquierda y el deterioro de su función contráctil⁶.

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es útil como el primer método complementario a recurrir ante la sospecha de IC en un paciente con disnea y permitirá descartar su origen pulmonar⁴⁷. Los hallazgos característicos son: el aumento del índice cardiotorácico > 0,50; la cefali-

zación vascular pulmonar; la aparición de líneas B de Kerley y la presencia de derrame pleural⁶.

Un análisis sistemático de los trabajos publicados, sobre el valor de la radiografía de tórax en el diagnóstico de IC, permite afirmar que la redistribución del flujo vascular y la cardiomegalia son los mejores predictores del incremento de la precarga y de la disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda⁴⁸.

Electrocardiograma

Las alteraciones electrocardiográficas que frecuentemente se pueden encontrar en IC incluyen: la presencia de cambios isquémicos o necróticos, las alteraciones del ritmo, la hipertrofia de cavidades y los patrones de sobrecarga⁴⁴.

Resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética cardíaca es una técnica de imagen versátil que permite evaluar con la mayor exactitud y reproducibilidad los volúmenes, la masa, y la función global y regional de ambos ventrículos⁴⁹.

Laboratorio

La realización de pruebas de laboratorios permiten determinar el cuadro hemático completo, los electrolitos (sodio, potasio, magnesio), nitrógeno ureico y creatinina, enzimas cardíacas (troponina, dímero D, creatinquinasa fracción MB), gasometría arterial, niveles de péptido natriurético tipo B, y pruebas de función tiroidea, todo lo cual permite confirmar o excluir enfermedades subyacentes, precipitantes o coadyuvantes^{41,44}.

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la IC clásicamente ha estado dirigido a disminuir la presión venosa central con diuréticos, reducir la poscarga con vasodilatadores periféricos y aumentar la contractilidad cardíaca con agentes inotrópicos⁵⁰. Desafortunadamente, los estudios clínicos realizados con estos fármacos han arrojado resultados desalentadores, ya que se ha logrado poco en lo que respecta a la prolongación de la sobrevida de estos pacientes³³.

Con respecto a los bloqueadores beta adrenérgicos, se ha informado que después de 3-4 meses de su utilización, mejora la función sistólica y revierte la remodelación, lo cual se explica por el control que ellos producen sobre la estimulación simpática exacerbada en la IC crónica⁵¹. Sus efectos se asocian con un aumento en la fracción de eyección, una disminución en el número de hospitalizaciones y en la incidencia de muerte súbita, y en un aumento de la sobrevida⁵².

Todos los pacientes con IC debido a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, deberían recibir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a menos que se demuestre intolerancia o contraindicación al uso de estos medicamentos¹⁵ (Tabla 3). El empleo de los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II ha mejorado la sobrevida de los pacientes con IC⁵⁰. Se ha visto que estos tipos de fármacos, además de disminuir la poscarga, reducen la hipertrofia ventricular izquierda⁵³.

La terapia diurética, especialmente las tiazidas y los de asa, mantienen su lugar preponderante, pues

permiten controlar la sobrecarga de volumen y los síntomas propios de la congestión⁵². La espirolactona, así como otros inhibidores de los receptores de aldosterona que están en estudio, evitan la retención de sal, la pérdida urinaria de potasio y, lo más novedoso, disminuyen la fibrosis cardíaca⁵³.

Los digitálicos, además de su clásico efecto inotrópico positivo, aumentan la descarga de las aferencias de los receptores de presión cardíaca, lo que se acompaña de una disminución de la actividad simpática sobre el corazón⁵⁴. La amiodarona, más que prolongar la repolarización, tiene efectos adicionales en lo referente a las corrientes de entrada de sodio y a las propiedades simpático-líticas. Este medicamento ha demostrado tener efectos benéficos sobre la mortalidad y ha reducido el número de muertes por arritmias en pacientes con compromiso de la función ventricular izquierda⁴¹.

El tratamiento farmacológico de la IC ha sido básicamente paliativo y poco dirigido a los mecanismos moleculares afectados⁵⁵. También se realizan investigaciones con fármacos que evitan la apoptosis, que sensibilizan los miofilamentos al calcio y que bloquean los receptores V₂ para la hormona antidiurética, ADH⁵⁶.

Tratamiento no farmacológico

Las medidas terapéuticas no farmacológicas constituyen un pilar básico en el tratamiento de la IC. Los dos aspectos esenciales son el autocuidado del paciente y la adherencia al tratamiento; en ambos casos la herramienta básica para conseguirlos la proporciona la educación sanitaria. El autocuidado debe contemplar los siguientes aspectos: a) acciones

Tabla 3. Estrategias de tratamiento de la IC.

Estadio A Prevención primaria	Estadio B Prevención secundaria	Estadio C y D Prevención terciaria
<ul style="list-style-type: none"> - Tratar HTA, diabetes y dislipidemias. - Tratar enfermedades tiroideas. - Abandono de hábitos nocivos (tabaco, alcohol, otras drogas) - Ejercicio físico regular. - Control de frecuencia en taquiarritmias. - Uso de IECA en pacientes seleccionados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Medidas del estadio A - IECA - Betabloqueadores 	<ul style="list-style-type: none"> - Medidas estadio A - IECA + betabloqueadores - Restricción de sal - Diuréticos si hay retención de fluidos - Persistencia de síntomas: ARA II, hidralacina y nitratos, digital. - TRC-DAI, en pacientes seleccionados. - Transplante - DAI - Infusión continua de inotrópicos - Cuidados en centros especiales

DAI, desfibrilador automático implantable; HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; TRC, terapia de resincronización cardíaca.

destinadas a mantener la estabilidad física, b) evitar comportamientos que pudieran empeorar la enfermedad, y c) favorecer el conocimiento e identificación precoz de síntomas o signos de deterioro o descompensación. Estas medidas, acompañadas de una dieta hipocalórica y restricción hídrica, son muy útiles; sin embargo, la necesidad de restringir el consumo de líquidos es más controversial. Aunque es muy recomendada, algunos solo la indican cuando el paciente está hiponatémico, pero no existen estudios controlados que evalúen este aspecto; se recomiendan restricciones de líquidos para pacientes hospitalizados con IC grave desde 800 a 1.000 ml al día, y se controla estrictamente cualquier desequilibrio de electrolitos o de la función renal. En el paciente ambulatorio, la restricción es entre 1.200 y 1.500 ml al día, para posteriormente liberar el consumo de líquidos cuando el paciente haya alcanzado su peso «seco»; de ahí en adelante el control del consumo de líquidos y diuréticos se hace en dependencia del peso diario, de tal forma que si el paciente aumenta entre 1,5 y 2 kilogramos de peso en 24 horas, significaría retención de líquidos; en estos casos se ha instruido previamente al paciente para reiniciar la restricción de líquidos y adicionar nuevamente diuréticos⁴¹. Además del control diario del peso

corporal, también es necesario un plan de ejercicio físico controlado, cese del tabaquismo, el alcoholismo y el empleo de una dieta hiposódica⁵⁷.

La restricción en el consumo de sodio se ha considerado un componente fundamental en el tratamiento de la IC, incluso en presencia de un adecuado tratamiento con diuréticos. Las recomendaciones sobre la restricción en el consumo de sodio son de 3 gramos de sal al día, y de menos de 2 gramos para pacientes con IC grave refractaria al tratamiento⁴¹.

Rehabilitación cardíaca

Los programas de rehabilitación cardíaca constan de una fase inicial de aprendizaje de 2 a 6 meses de duración, y una posterior de ejercicio, generalmente no supervisado, durante el resto de la vida. El entrenamiento físico, parte fundamental aunque no exclusiva de los programas de rehabilitación cardíaca, incrementa la capacidad física, reduce la isquemia miocárdica, ayuda a controlar la angina de esfuerzo, mejora la función endotelial por aumento local del óxido nítrico secundario al efecto de cizallamiento, tiene acción antiinflamatoria, previene arritmias, mejora la adaptabilidad ventricular y vascular, la diabetes, la hipertensión arterial, y reúne otros múltiples beneficios a nivel de diferentes sistemas del



Figura 4. Efectos beneficiosos del entrenamiento físico. DM, diabetes mellitus; FC, frecuencia cardíaca; FE, fracción de eyección; HDL, lipoproteína de alta densidad (siglas en inglés); HTA, hipertensión arterial; IC, insuficiencia cardíaca; LDL, lipoproteína de baja densidad (siglas en inglés); ON, óxido nítrico; PNA, péptido natriurético auricular; PNC, péptido natriurético cerebral; TAP, tronco de la arteria pulmonar; VI, ventrículo izquierdo.

organismo^{58,59} (Figura 4). Estos y otros muchos efectos inciden de forma muy positiva a nivel de la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con IC.

Terapia de resincronización cardíaca

Se basa en el implante de un marcapaso tricameral, con o sin cardiodefibrilador, con la finalidad de programar un intervalo aurículo-ventricular óptimo para cada paciente con el que se logre resincronizar a los ventrículos mediante su estimulación programada⁶⁰. De acuerdo con las guías de práctica clínica sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca (TRC) de la Sociedad Europea de Cardiología⁶¹, se considera indicación clase I con nivel de evidencia A a la TRC para pacientes con IC crónica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$ que siguen en NYHA II, III o IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado, cuando presenten bloqueo de rama izquierda del haz de His y QRS > 150 ms. Para estos mismo pacientes, pero con QRS entre 120 y 150 ms, la indicación es clase I con nivel de evidencia B.

Es importante resaltar que la TRC mejora la función sistólica sin aumentar el consumo de oxígeno miocárdico, a diferencia de algunos fármacos inotrópicos que sí lo incrementan de manera proporcional al incremento del desempeño contráctil⁴¹. El objetivo de la TRC es mejorar la supervivencia y disminuir el número de internaciones de los pacientes con IC congestiva, al actuar sobre las disincronías aurículo-ventricular, inter e intraventricular⁶². En la figura 5 se mencionan algunos de los efectos más importantes de la TRC.

Dispositivos de asistencia circulatoria

Son dispositivos diseñados para suplir la función de uno o ambos ventrículos en diversas situaciones clínicas, desde pacientes con disfunción biventricular irreversible en riesgo de muerte inminente y candidatos a trasplante cardíaco, hasta aquellos con angioplastia de tronco coronario izquierdo no protegido con baja fracción de eyección. Son capaces de generar flujo circulatorio para sustituir parcial o totalmente la función del corazón y pueden proporcionar apoyo hemodinámico al ventrículo izquierdo, al derecho o a ambos⁶³. Existen diversos tipos en función de sus características⁶⁴ que pueden clasificarse en:

- a) Según su duración
 - Temporal
 - Definitiva

Mejoría

- Aumento de la función sistólica
- Capacidad de ejercicio
- Metabolismo miocárdico
- Eficiencia en la respiración

Reducción

- Consumo miocárdico de oxígeno
- Volúmenes ventriculares
- Hospitalizaciones
- Mortalidad

Figura 5. Efectos de la TRC.

- b) Según tiempo efectivo de uso
 - Corto plazo: < 7 días.
 - Medio plazo: 7-30 días.
 - Largo plazo: > 30 días
- c) Según la cámara asistida
 - Izquierda
 - Derecha
 - Biventricular
- d) Según el tipo de asistencia ventricular
 - Parcial
 - Total
- e) Según el tipo de flujo generado
 - Continuo
 - Pulsátil
- f) Según la ubicación del dispositivo
 - Paracorpórea
 - Intracorpórea
- g) Según la estrategia del tratamiento
 - Profiláctico: Uso temporal para prevenir cualquier complicación que tiene altas probabilidades de presentarse en ausencia de un dispositivo de asistencia ventricular.
 - Puente al trasplante: Se emplea para mantener la hemodinámica del paciente que de otra manera fallecería o empeoraría esperando el trasplante.

- Puente a la recuperación: Mantener la hemodinámica del paciente, el tiempo necesario para que su corazón se recupere tras la cirugía.
- Puente a la decisión: Se utiliza el dispositivo de asistencia ventricular con el objetivo de estabilizar al paciente para definir cuál es la estrategia terapéutica más adecuada; pero puede ser la solución mientras se completan los estudios de manera adecuada.
- Puente al puente: El tipo de asistencia o la intención de tratamiento se modifican con el tiempo.
- Terapia definitiva: Cuando no existe posibilidad de trasplante.

Tratamiento quirúrgico

En dependencia de la causa, los enfermos con grave compromiso de la función ventricular pueden beneficiarse con diferentes estrategias quirúrgicas, como la cirugía valvular, el implante de marcapasos y desfibriladores automáticos, reconstrucción del ventrículo izquierdo, revascularización miocárdica y trasplante cardíaco, entre otras. La revascularización es muy beneficiosa en aquellos que presentan evidencia de isquemia⁶⁵; sin embargo, hay muchos estudios que han demostrado como la supervivencia a largo plazo está disminuida comparada con los pacientes con función ventricular normal⁶⁶.

La evidencia acumulada sobre el beneficio de esta revascularización comparada con el tratamiento médico ha sido la causa de que, desde 1999, las guías de práctica clínica de la ACC/AHA establecieran que la función ventricular izquierda anormal combinada con enfermedad coronaria de múltiples vasos, es una indicación anatómica de tratamiento quirúrgico^{16,61,67}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jalil J, de Petris V. Insuficiencia cardíaca I: Mecanismos [Internet]. Santiago de Chile: Escuela de Medicina - Pontificia Universidad Católica de Chile; 2012 [citado 11 Nov 2015]. Disponible en: <http://medicina.uc.cl/docman/1432/cat-view/10/pagina-3>
2. Terzic A, Pérez-Terzic C. Terapia celular para la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1117-9.
3. Francis GS, Tang WH. Pathophysiology of congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4(Supl. 2):S14-20.
4. Batista Júnior ML, Delascio Lopes R, Leite See-laender MC, Lopes AC. Efecto antiinflamatorio del entrenamiento físico en la insuficiencia cardíaca: Rol del TNF- α y de la IL-10. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:692-700.
5. Cagide A. Evolución del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Insuf Card.* 2015;10:49-55.
6. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(Supl. 4):1-30.
7. Larsen AI, Lindal S, Aukrust P, Toft I, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. *Int J Cardiol.* 2002;83:25-32.
8. Veiga Guimarães G, Vaz da Silva MS, Moraes d'Avila V, Ayub Ferreira SM, Pereira Silva C, Alcides Bocchi E. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in betablockers era in patients with heart failure: a Brazilian experience. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91:39-48.
9. De la Serna F. Epidemiología de la IC. En: Insuficiencia cardíaca crónica [Internet]. 3ra. ed. Argentina: FAC; 2010 [citado 5 Nov 2015]. Disponible en: http://www.fac.org.ar/edicion/inscac/cap01_2010.pdf
10. LeJemtel TH, Sonnenblick EH. Heart failure: Adaptive and maladaptive processes. Introduction. *Circulation.* 1993;87(Supl. VII):VII-1-VII-4.
11. Stewart S. Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer. *Heart Fail Monit.* 2003;3:87-94.
12. Writing Group Members, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:e46-215.
13. Sánchez E, Rodríguez C, Ortega T, Díaz-Molina B, García-Cueto C. Papel de la diálisis peritoneal en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Insuf Card.* 2010;5:105-12.
14. Conthe P. La insuficiencia cardíaca en el siglo XXI. *Med Clin (Barc).* 2001;2(Supl. 3):1-2.
15. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18:208-25.
16. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005

- Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the evaluation and management of heart failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:154-235.
17. Swynghedauw B. Phenotypic plasticity of adult myocardium: molecular mechanisms. *J Exp Biol*. 2006;209:2320-7.
 18. Navarrete Hurtado S. Clasificación y diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. En: Charria García DJ, Guerra León PA, Manzur Jattin F, Llamas Jiménez A, Rodríguez Guerrero NI, Sandoval Reyes NF, *et al*. Texto de Cardiología. Colombia: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2007. p. 704-11.
 19. Chávez RI. Cardiología. México DF: Médica Panamericana; 1993.
 20. Rodríguez JA, Aldamiz-Echevarría B, Pereira S, Caeiro J. Insuficiencia cardíaca. Guías Clínicas [Internet]. 2005 [citado 3 Ago 2015];5. Disponible en: <http://www.clinicamedical.fcm.unc.edu.ar/trabajos/archivos/Insuficiencia%20Cardiaca.pdf>
 21. Jiménez-Navarro MF, García-Pinilla JM, Montiel Trujillo Á, de Teresa Galván E. Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(Supl. F):46-52.
 22. Muñoz Martínez L. Utilidad del ecocardiograma en la valoración del paciente con insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Urug Cardiol*. 2005;20:102-15.
 23. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, *et al*. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1062-92.
 24. Koch F. La insuficiencia cardíaca en el adulto. *Rev Fac Med Tucuman* [Internet]. 2006 [citado 19 Jul 2015];7:27-33. Disponible en: http://www.fm.unt.edu.ar/Servicios/publicaciones/revistafacultad/vol_7_n_1_2006/pag27-33.pdf
 25. Muñoz García J, Crespo Leiro MG, Castro Beiras A. Insuficiencia cardíaca en España. Epidemiología e importancia del grado de adecuación a las guías de práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(Supl. F):2-8.
 26. Sandoval Zárate J. Insuficiencia ventricular derecha en la hipertensión arterial pulmonar. Consideraciones fisiopatológicas. *Arch Cardiol Mex*. 2001;71(Supl. 1):164-7.
 27. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, *et al*. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2101-13.
 28. Sokolow M. Cardiología Clínica. México: El Manual Moderno; 1992.
 29. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - Concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569-82.
 30. Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: A quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1136-44.
 31. Chatterjee K. Remodeling in systolic heart failure: therapeutic implications. *Indian Heart J*. 2003;56:99-109.
 32. Brum PC, Rolim NP, Bacurau AV, Medeiros A. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors. *An Acad Bras Cienc*. 2006;78:485-503.
 33. Farr MA, Basson CT. Sparking the failing heart. *N Engl J Med*. 2004;351:185-7.
 34. Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1527-60.
 35. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, *et al*. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20:447-55.
 36. Doval HC, Tajer CD. Evidencias en Cardiología: De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. 2da. ed. Buenos Aires: GEDIC; 2001.
 37. Petit GM. Suficiencia e insuficiencia cardíacas, fisiología, fisiopatología y tratamiento. Barcelona: Salvat Editores SA; 1984.
 38. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart*

- Fail. 1999;1:229-41.
39. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More “malignant” than cancer? Five-years survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:315-22.
 40. Grigioni F, Carinci V, Favero L, Bacchi Reggiani L, Magnani G, Potena L, et al. Hospitalization for congestive heart failure: is still a cardiology business? *Eur J Heart Fail.* 2002;4:99-104.
 41. Vélez Peláez S, Navarrete Hurtado S, Gómez López EA, Bermúdez Echeverry JJ, Gómez Echeverri CA, Restrepo Jaramillo CA, et al. Insuficiencia cardíaca. En: Charria García DJ, Guerra León PA, Manzur Jattin F, Llamas Jiménez A, Rodríguez Guerrero NI, Sandoval Reyes NF, et al. *Texto de Cardiología. Colombia: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2007.* p. 694-785.
 42. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Gualar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:163-70.
 43. Agustí A, Danés I, Rodríguez D, Casas J. Novedades en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Aten Primaria.* 2006;38:107-15.
 44. Vilches Moraga A, Rodríguez Pascual C. Insuficiencia cardíaca congestiva. En: *Tratado de geriatría para residentes. Madrid: SEGG; 2007.* p. 313-23.
 45. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971; 285:1441-6.
 46. Atamañuk N, Bortman G. Diagnóstico etiológico y funcional de la insuficiencia cardíaca. Grados de insuficiencia cardíaca. *Insuf Card.* 2009;4:59-65.
 47. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline update for the clinical application of echocardiography: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation.* 2003;108; 1146-62.
 48. Badgett RG, Mulrow CD, Otto PM, Ramírez G. How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction? *J Gen Intern Med.* 1996; 11:625-34.
 49. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, Parameshwar J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Double-blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet.* 1987; 2:709-11.
 50. Ulate-Montero G, Ulate-Campos A. Actualización en los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca. *Acta Méd Costarric [Internet].* 2008 [citado 5 Ago 2015];50:5-12. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v50n1/3698.pdf>
 51. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: Management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation.* 2006;113:2851-60.
 52. Bristow MR. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation.* 2000;101:558-69.
 53. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341: 577-85.
 54. Cody RJ. Diuretic therapy. En: Poole-Wilson P, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJ, editors. *Heart Failure. New York: Churchill Livingstone; 1997.* p. 635-48.
 55. Dávila DF, Núñez TJ, Odreman R, Mazzei de Dávila CA. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Int J Cardiol.* 2005;101:343-6.
 56. Minamisawa S, Sato Y, Cho MC. Calcium cycling proteins in heart failure, cardiomyopathy and arrhythmias. *Exp Mol Med.* 2004;36:193-203.
 57. González Juanatey JR, Varela Román A, Gómez Otero I, Grigorian Shamagian L, Otero Barreiro MC, Otero Fernández D. Manual de diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica [Internet]. Santiago de Compostela: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago; 2011 [citado 2 Nov 2015]. Disponible en: <http://www.sergas.es/gal/publicaciones/docs/ate/especializada/pdf-2057-ga.pdf>
 58. Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation.* 2010;122:1221-38.
 59. Maroto-Montero JM, de Pablo Zarzosa C. *Rehabilitación Cardiovascular. Madrid: Panamericana; 2011.*
 60. Guevara E, Sánchez Lucero D, Casas JM, Galizio N, González JL, Favaloro LM, et al. Terapia de resincronización cardíaca. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc [Internet].* 2010 [citado 13 Sept 2015]; 16:224-40. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/169/110>
 61. Gómez Bueno M, Segovia Cubero J, Alonso-Pulpón L. Asistencia mecánica circulatoria y trasplante cardíaco. Indicaciones y situación en España.

- ña. Rev Esp Cardiol. 2006;6(Supl. F):82-94.
62. Consenso de Recuperación Cardiovascular SAC 2012 (Versión resumida). Rev Argent Cardiol. 2014;82:425-45.
63. Jessup M, Núñez-Gil I. Insuficiencia cardíaca y asistencias ventriculares: nuevas respuestas para antiguas preguntas. Rev Esp Cardiol. 2008;61:1231-5.
64. Gheorghide M, Teerlink JR, Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. Am J Cardiol. 2005;96(6 Supl.):68-73.
65. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1151-8.
66. Caicedo Ayerbe VM, Sandoval Reyes NF, Santos Calderón H, Orjuela Lobo H. Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca. En: Charria García DJ, Guerra León PA, Manzur Jattin F, Llamas Jiménez A, Rodríguez Guerrero NI, Sandoval Reyes NF, *et al.* Texto de Cardiología. Colombia: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular;2007. p. 764-7.
67. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, *et al.* Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2014;67:58.e1-e60.

Nuevos avances en el tratamiento de la EPOC

Echave-Sustaeta JM*
Villena Garrido MV*
Pérez González V*

RESUMEN

■ La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es actualmente la cuarta causa de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado, y afecta al 9,1% de la población general con edades comprendidas entre los 40 y los 69 años. El tabaco es el factor de riesgo más importante para su desarrollo, y el abandono del mismo es la forma más efectiva de reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad y de frenar su progresión. Ninguna de las medicaciones existentes ha demostrado modificar el progresivo deterioro de la función pulmonar, por lo que su objetivo será disminuir los síntomas y las complicaciones. En los pacientes con disnea episódica se recomienda emplear un beta-2-agonista de rápido inicio de acción a demanda, mientras que en aquellos con disnea estable se debe empezar con un broncodilatador pautado, bien el bromuro de ipratropio o un beta-2-agonista de larga semivida, asociando ambos si la mejoría es insuficiente.

PALABRAS CLAVE: EPOC. Tratamiento.

Inf Ter Sist Nac Salud 2002; 26: 34-43.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede definirse como una enfermedad producida por una combinación variable de enfermedad de la pequeña vía aérea (bronquiolitis obstructiva) y de destrucción del parénquima pulmonar (enfisema), caracterizada por una limitación al flujo aéreo (disminución del FEV₁ y de la relación FEV₁/FVC) que no es totalmente reversible, puede acompañarse de hiperreactividad bronquial y habitualmente es progresiva.

La EPOC es un *problema de salud pública* de gran importancia. En España origina, aproximadamente un 10-12% de las consultas de medicina primaria y un 35-40% de las de neumología, ocasiona un 35% de las incapacidades laborales definitivas y un 7% de los ingresos hospitalarios siendo actualmente la cuarta causa de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado^{1,2}. La mayor parte del coste de la EPOC es debido a la asistencia hospitalaria (41%), seguido del

ABSTRACT

■ Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the forth-leading cause of chronic morbidity and mortality in developing countries. Its prevalence is about 9,1% of the general population between 40 and 69 years. Cigarette smoking in the mayor known risk factor, and smoking cessation is the single most effective way to reduce the risk of developing COPD and stop its progression. None of the existing medications for COPD has been shown to modify the long-term decline in lung function that is the hallmark of this disease, therefore, pharmacotherapy is used to decrease symptoms and complications. On the patients with episodic dyspnea the recommendation is a beta-2-agonist on as-needed basis, and the patients with regular dyspnea should use a bronchodilator on a regular basis, ipratropium bromide or a long acting beta-2-agonist. If the improve is not enough, the best is to combine both drugs.

KEY WORDS: COPD. Treatment.

gasto farmacéutico (36,6%), siendo la gravedad de la enfermedad el factor que más influye en el coste.

El estudio epidemiológico de la EPOC en España³ (IBERPOC) ha demostrado que en nuestro medio la prevalencia en la población general con edades comprendidas entre los 40 y los 69 años es del 9,1%, y que puede llegar al 40% en el grupo de varones fumadores de más de 30 paquetes/año y con edades comprendidas entre 60 y 69 años. Además, sólo el 22% de los pacientes identificados habían sido diagnosticados previamente.

El 90% de los pacientes con EPOC son fumadores, y el tabaco se considera el *factor de riesgo más importante* para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, hay alrededor de un 10% de pacientes con EPOC que no son fumadores, y sólo alrededor del 20% de los fumadores desarrolla una EPOC, por lo que factores genéticos y otros factores ambientales⁴ deben desarrollar un papel, aunque de mucha menor importancia que el tabaco. Recientemente se ha definido la EPOC como la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo causada, principalmente por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco⁵.

* Facultativo especialista de área. Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico de EPOC debe sospecharse en todo paciente fumador que tiene síntomas de tos, expectoración y/o disnea, y debe confirmarse con la realización de una espirometría, que muestre una relación $FEV_1/FVC < 70\%$ mantenida a lo largo del tiempo. Las manifestaciones clínicas más características de la EPOC suelen aparecer a partir de los 45-50 años de edad. Para el diagnóstico de la EPOC, la *espirometría* es la prueba de referencia, siendo la forma más estandarizada, reproducible y objetiva de medir la obstrucción al flujo aéreo^{1,2,5}.

Los pacientes deben ser identificados antes de los estadios finales de la enfermedad, cuando la incapacidad es muy importante. Para esto es muy útil concienciar a pacientes y médicos que la tos, la expectoración, y especialmente la disnea no son síntomas triviales, y ante su presencia debería realizarse un diagnóstico apropiado¹. No hay dudas que el FEV_1 es un excelente marcador de salud general, y queda un largo camino para concienciar a la población general que al igual que se preocupan por conocer su peso, su presión arterial y su valor de colesterol, el conocimiento de su función pulmonar les puede aportar una información muy valiosa sobre su estado de salud⁶.

Si el diagnóstico de la EPOC exige la realización de una espirometría, ésta también sirve para establecer su gravedad, que viene definida por el valor del FEV_1 , expresado como porcentaje del valor de referencia. Se han definido varios límites, que siempre son relativamente arbitrarios, (tabla I).

El FEV_1 es el mejor factor de predicción de la expectativa de vida, de la tolerancia al ejercicio y del riesgo operatorio. Es probable que en el futuro para la graduación de la gravedad de la EPOC se utilicen clasificaciones multidominio que incluyan la percepción de los síntomas, la capacidad de esfuerzo, las alteraciones gasométricas y la presencia de alteraciones nutricionales⁷.

En el momento del diagnóstico es recomendable realizar una serie de *pruebas complementarias*^{1,2}: *espirometría* con prueba broncodilatadora; *radiografía de tórax*; *gasometría arterial basal*, recomendada en los pacientes con enfermedad moderada-grave, disnea moderada-intensa, hematocrito superior al 55%, signos de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha y cianosis; *determinación de α_1 -antitripsina*, en pacientes que desarrollan una EPOC con menos de 45 años, con una fuerte historia familiar o cuando se

TABLA I
GRAVEDAD DE LA EPOC SEGÚN EL FEV_1

Estadio	SEPAR	ERS	Estadio	ATS	GOLD
			0		Bronquitis crónica, FEV_1 normal
Leve	>60	≥ 70	I	>50	>80
Moderada	40-59	50-69	IIA	35-49	50-79
Grave	<40	<50	IIB		30-49
			III	<35	<30 ó presencia de insuficiencia respiratoria o signos de insuficiencia cardíaca derecha

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
ERS: European Respiratory Society.
ATS: American Thoracic Society.
GOLD: Global Obstructive Lung Disease.

acompaña de bronquiectasias; y *electrocardiograma*. La realización de otras pruebas de función respiratoria más complejas (difusión alveolo-capilar de CO, volúmenes pulmonares estáticos, etc.) sólo debe realizarse en casos seleccionados⁵.

Debe recordarse que la EPOC es una enfermedad progresiva, en la que es necesario un *seguimiento periódico* para monitorizar la progresión de la misma y detectar la aparición de complicaciones (tabla II). La frecuencia de las visitas en el seguimiento y la estrategia del estudio en cada visita probablemente deben variar en relación con el área de salud o centro hospitalario que se trate (tabla III).

La asistencia al paciente con EPOC es una responsabilidad compartida entre atención primaria y neumología. En determinadas circunstancias, los pacientes pueden beneficiarse de la valoración neumológica especializada, con el objetivo de excluir otras enfermedades, diagnosticar y tratar las complicaciones, optimizar el tratamiento o decidir la indicación de tratamientos más complejos en la enfermedad grave. Recientemente se han publicado unas recomendaciones para consultar al especialista en neumología⁵ (tabla IV).

A lo largo del texto figuran una serie de afirmaciones, con un nivel de evidencia basada en la clasificación del apéndice (ver página 41).

TABLA II
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS EN LA EVALUACIÓN INICIAL Y EN EL SEGUIMIENTO CLÍNICO

<p>– EVALUACIÓN INICIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuantificación de la disnea • Espirometría forzada • Prueba broncodilatadora • Radiografía de tórax • Si enfermedad moderada o grave: <ul style="list-style-type: none"> Gasometría arterial ± Difusión alveolo-capilar de CO Volúmenes pulmonares estáticos. • Pacientes seleccionados: determinación de alfa-1-antitripsina <p>– SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CLÍNICAMENTE ESTABLE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuantificación de la disnea • Espirometría forzada postbroncodilatador con periodicidad anual. • Gasometría arterial, control periódico si es anormal en la evaluación inicial, o si se producen cambios clínicos o funcionales destacados. • Repasar tratamiento médico y cumplimiento. • Repasar técnica de inhaladores. • Número, gravedad y tratamiento utilizado en las exacerbaciones.

TABLA III
PROPUESTA DE CALENDARIO EN EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON UNA EPOC (mod. de ref. 2)

	EPOC leve	EPOC moderada	EPOC grave
Visita	Anual	6-12 meses	3 meses
Espirometría	Anual	6-12 meses	6 meses
Gasometría	—	6-12 meses	6-12 meses
Electrocardiograma	—	Anual	6-12 meses
Sistemático de sangre	—	Anual	6-12 meses

TABLA IV
RECOMENDACIONES PARA CONSULTAR AL ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA EN PACIENTES CON EPOC

<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento del tabaquismo en pacientes con fracasos previos. • Presencia de cor pulmonale. • Indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria. • Prescripción de rehabilitación. • Disnea desproporcionada para la alteración funcional. • Infecciones bronquiales y/o agudizaciones frecuentes. • Descenso acelerado del FEV₁. • Enfisema o bullas predominantes. • Sujetos jóvenes o con sospecha de déficit de alfa-1-antitripsina. • Valoración de incapacidad laboral o de riesgo preoperatorio. • Valoración de tratamiento quirúrgico del enfisema.
--

MEDIDAS PARA EVITAR LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD: TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO

El abandono del tabaco es la forma más efectiva de reducir el riesgo de desarrollar EPOC y de frenar su progresión (evidencia A), y junto con la oxigenoterapia domiciliaria los únicos que han demostrado mejorar la supervivencia de esta enfermedad (evidencia A)¹. Es importante recordar que en el estudio IBERPOC, un 46% de los pacientes con diagnóstico de EPOC seguían fumando³.

El abandono del tabaco no debe ser considerado como un hecho puntual en la vida del fumador, sino como un proceso que pasa por varias etapas⁸⁻¹⁰. Las posibilidades de un fumador para abandonar el tabaco dependen de la etapa en la que se encuentre, por tanto del nivel de motivación, y del nivel de dependencia de la nicotina.

Existen dos tipos de intervención terapéutica sobre fumadores:

1) *intervención mínima*, dirigida a fumadores en fase de precontemplación o en fase de contemplación con baja dependencia a la nicotina, y se baja en el consejo médico personalizado dado con firmeza y seriedad, y

2) *tratamiento especializado* dirigido a aquellas personas con alta dependencia de la nicotina, dispuestas a dejar de fumar en el mes siguiente y con intentos previos sin éxito en el último año. El tratamiento especializado incluye el consejo médico, utilización de guías prácticas para dejar de fumar, tratamiento farmacológico, terapia psicológica y un programa de seguimiento intensivo.

En el momento actual hay numerosos tratamientos farmacológicos efectivos para el síndrome de abstinencia de la nicotina^{1, 8-10} (evidencia A), cinco de ellos han sido aprobados por la FDA, cuatro de ellos son diferentes tipos de terapia sustitutiva de la nicotina (parches, chicles, spray nasal e inhalador bucal) y el quinto el hidrocloruro de bupropion de liberación sostenida. Excepto en circunstancias especiales, se recomienda la utilización de tratamiento médico en aquellos pacientes en los que el consejo simple no ha sido eficaz. Sin embargo se deben tomar precauciones especiales, antes de usar medicación en adolescentes, embarazadas y fumadores de <10 cigarrillos/día. La utilización de un tipo de tratamiento farmacológico, o la combinación de ellos, dependerá de factores individuales de cada paciente, disponibilidad y experiencia con los mismos de los profesionales implicados.

Estudios recientes han demostrado que los niveles de nicotinemia que se obtienen a lo largo de un día, mediante la utilización de cualquiera de las formas de terapia sustitutiva de nicotina a las dosis habitualmente prescritas, solo llega al 35-65% de los que habitualmente tienen los fumadores. Tal vez sea ésta una de las explicaciones del alto índice de recaídas que se producen durante las primeras semanas de tratamiento. En los últimos años han aparecido trabajos que utilizan dosis altas de terapia sustitutiva de nicotina llegando a porcentajes de sustitución del 90-100%. Con este planteamiento, los porcentajes de abstinencias llegan al 80%, con pocos efectos adversos. Este tipo de tratamiento debería restringirse a unidades especializadas, y estaría especialmente indicado en fumadores con alta dependencia, que han recaído con intentos previos, y que están dispuestos a un intento serio de abandono definitivo del tabaco^{15,16}.

Mientras que las posibilidades de un fumador de abandonar el tabaco sin ningún tipo de ayuda se sitúan por debajo del 2%, la intervención mínima consigue éxitos alrededor del 5%, y que pueden llegar al 8-10% si se acompañan de una guía práctica para dejar de fumar y un seguimiento, el tratamiento especializado puede llegar a tasa de éxitos de hasta un 40%. Aunque la intervención mínima obtiene un porcentaje de éxitos inferior al de la intervención especializada, al ir dirigido a una población mucho más numerosa, su impacto sobre la salud es de gran importancia.

EDUCACIÓN DEL PACIENTE CON EPOC

En la EPOC como patología crónica, es fundamental que tanto el paciente como sus familiares reciban *información* adecuada sobre la enfermedad, sus factores de riesgo, los hábitos que facilitan la progresión y las medidas terapéuticas necesarias en cada momento de la enfermedad¹¹. Es fundamental revisar el *cumplimiento del tratamiento* y la técnica de inhalación, y en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica en tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria, el objetivo de ésta, las distintas fuentes existentes y como utilizarlas. No se debe en ningún caso menospreciar la importancia que tiene esta medida, pues sin ella, será muy difícil un manejo adecuado de la enfermedad.

La EPOC es una enfermedad que produce un impacto sustancial en las actividades habituales de la vida diaria, muchas de las cuales pueden no ser posibles en pacientes con enfermedad grave, o tendrán que ser modificadas y realizadas de forma diferente en pacientes con enfermedad moderada. Puede ser de gran utilidad el "instruir" a los pacientes en estrategias

para el manejo de los problemas de la vida diaria y sobre como afrontar este tipo de dificultades¹².

TRATAMIENTO MÉDICO DEL PACIENTE CON EPOC ESTABLE

La aproximación general al paciente con EPOC estable debe realizarse de forma *individualizada* y caracterizarse por un incremento progresivo en la intensidad del tratamiento, dependiendo de la severidad de los síntomas, la limitación al flujo aéreo, la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, complicaciones, insuficiencia respiratoria, comorbilidad y de la situación general de salud del paciente (tabla V).

TABLA V

TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON EPOC EN FASE ESTABLE

<p>– MEDIDAS GENERALES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abandono del tabaco. Inclusión en una consulta especializada si es preciso. • Vacuna antigripal anual. • Practicar ejercicio de forma regular. <p>– EPOC LEVE Y MODERADA</p> <p>A. <i>Pacientes poco sintomáticos:</i> Agonistas β_2 inhalados de rápido inicio y de acción a demanda.</p> <p>B. <i>Pacientes sintomáticos:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticolinérgicos inhalados vs agonistas β_2 inhalados de acción prolongada. 2. Combinación de ambos. 3. Añadir teofilina, con control de teofilinemia. Retirar si no mejoría. 4. Valorar inicio de glucocorticoides inhalados. <p>– EPOC GRAVE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si no mejoría con las pautas 1, 2 y 3 anteriores, añadir glucocorticoides inhalados. 2. Ensayo terapéutico con glucocorticoides orales. Si se produce mejoría del FEV₁, aumentar la dosis de glucocorticoides inhalados o añadir dosis bajas de glucocorticoides orales (≤ 10 mg/día de prednisona o similar). 3. Valorar la inclusión en un programa de rehabilitación respiratoria. 4. Evaluar la indicación de oxigenoterapia domiciliaria. 5. En los pacientes con enfisema grave heterogéneo y de predominio en lóbulos superiores, valorar la posibilidad de cirugía reductora de volumen. 6. En pacientes menores de 65 años, considerar la posible indicación de trasplante pulmonar.

Ninguna de las medicaciones existentes para la EPOC ha demostrado modificar la principal característica de esta enfermedad: el progresivo deterioro de la función pulmonar (evidencia A)^{1,2,5}. Por tanto el objetivo de la medicación será el disminuir los síntomas y las complicaciones.

• **BRONCODILATADORES**

La mayor parte de los pacientes con EPOC mejoran clínicamente tras la utilización de broncodilatadores, aunque en la mayoría de los casos no se produzca una mejoría funcional muy significativa (evidencia A)¹. Dado que el objetivo de su uso es el alivio de la disnea y la mejora de la tolerancia al esfuerzo, éstos deben ser los parámetros para valorar su eficacia, y en menor medida la mejoría funcional en la espirometría.

Pueden utilizarse a demanda para el alivio de los síntomas agudos, o de forma habitual para actuar sobre los síntomas persistentes.

Hay 3 grupos de fármacos broncodilatadores disponibles en la actualidad para el tratamiento de la EPOC: anticolinérgicos, agonistas beta-2-adrenérgicos y las metilxantinas. Entre las vías de administración es la inhalatoria (tabla VI) la que reúne las mayores ventajas por su rápido inicio de acción y los menores efectos secundarios.

Anticolinérgicos:

Los derivados cuaternarios de la atropina tienen una absorción prácticamente nula hacia el territorio sistémico, por lo que carecen de los efectos secundarios clásicos de estos fármacos. Su efecto se ejerce en todo el árbol bronquial, aunque parece ser mayor en las vías aéreas proximales. Los anticolinérgicos actúan bloqueando los receptores muscarínicos del músculo liso bronquial, inhibiendo el tono colinérgico vagal y produciendo broncodilatación. El *bromuro de ipratropio*, único anticolinérgico comercializado en España, se puede administrar en dosis de 0,04-0,12 mg (2-6 inhalaciones) cada 4-8 horas, en función de la disnea. No debe utilizarse para el alivio inmediato de la disnea, dado que su inicio de acción es a los 20-30 minutos, y existen otros broncodilatadores de inicio más rápido (tabla VI).

En el futuro próximo está previsto que se comercialice el *bromuro de tiotropio*, un nuevo y potente anticolinérgico de acción prolongada. Sus principales ventajas son la dosis única diaria y su mayor potencia¹³. Hay en marcha ensayos clínicos que comparan su eficacia con la del salmeterol como tratamiento broncodilatador de primera línea en la EPOC estable.

TABLA VI

INICIO DE ACCIÓN Y DURACIÓN DE LOS BRONCODILATADORES INHALADOS

FÁRMACO	Inicio (minutos)	Efecto máximo (horas)	Duración Efecto (horas)
Salbutamol	3-5	1-1,5	3-6
Terbutalina	3-5	1-1,5	3-6
Salmeterol	45-60	2-4	11-12
Formoterol	5	1-1,5	11-12
Bromuro ipratropio	3-15	1-2	4-8

Agonistas β_2 :

Los agonistas β_2 de rápido inicio de acción por vía inhalatoria (*salbutamol*, *terbutalina* y *formoterol*) son el tratamiento de elección en las crisis de disnea, por lo que se recomiendan para ser utilizados a demanda (tabla VI). Se debe recordar que en las crisis será necesario administrarlos con mayor dosis y frecuencia que en fase estable.

En la actualidad también se dispone de agonistas 2 de acción prolongada (salmeterol y formoterol), cuyo efecto se extiende hasta las 12 horas (tabla VI). Estudios disponibles sugieren que permiten mejorar el cumplimiento, el control de los síntomas nocturnos y la calidad de vida^{14,15} (evidencia B).

Metilxantinas:

Su empleo en el tratamiento de la EPOC es *controvertido*, su uso ha disminuido paulatinamente desde la introducción de nuevos broncodilatadores, y las guías más recientes cuestionan su utilización^{1,2,5}. Sus principales inconvenientes son su débil efecto broncodilatador, el que las dosis deben ajustarse de forma individual, dada la variabilidad existente entre diferentes individuos en cuanto a su absorción y aclaramiento y a sus efectos secundarios. Entre los efectos secundarios se destacan los gastrointestinales (anorexia, epigastralgias, náuseas, vómitos y diarreas), cardiovasculares (arritmias, hipotensión) y neurológicos (ansiedad, irritabilidad, insomnio, convulsiones).

No hay dudas, que: 1) deben introducirse sólo después que los pacientes mantienen disnea pese a tratamiento regular con anticolinérgicos y agonistas β_2 inhalados, 2) se debe monitorizar sus niveles con teofilinemia, tanto para fijar la dosis inicial como al menos cada 6-12 meses y 3) deben retirarse en caso de presentar efectos secundarios apreciables y/o no objetivar mejoría en los síntomas, aunque esto último

puede ser muy difícil de establecer en pacientes muy limitados.

Asociación de varios broncodilatadores:

Se recomienda iniciar el tratamiento de la disnea en la EPOC con un solo fármaco (tabla V). En los pacientes con *disnea episódica* se debe empezar con un beta-2-agonista de rápido inicio de acción (salbutamol, terbutalina o formoterol) a demanda. En los pacientes con *disnea estable* lo más tradicional es empezar con el bromuro de ipratropio, pero recientemente hay autores que recomiendan los beta-2-agonistas de larga vida media (salmeterol y formoterol) como el tratamiento inicial de elección en la EPOC estable, dado que los estudios iniciales que evidenciaron ventajas con el uso del bromuro de ipratropio utilizaron beta-2-agonistas de vida media corta como el salbutamol y la terbutalina.

En los pacientes que mantengan *disnea* con el uso de *un solo fármaco* se recomienda combinar 2 que tengan diferentes mecanismos de acción (tabla V): un anticolinérgico y un beta-2-agonista, con lo que se obtiene un mayor y más sostenido incremento en el FEV₁ que con cada uno de forma aislada, sin evidencia de taquifilaxia¹⁶ (evidencia A). Con frecuencia el efecto aditivo se debe a la utilización de dosis bajas de cada fármaco.

En pacientes que mantengan disnea, pese a la combinación de un anticolinérgico y beta-2-agonista de larga vida media, puede considerarse la introducción de teofilinas con las precauciones referidas, manteniendo siempre los beta-2-agonistas de rápido inicio de acción para su uso a demanda.

Algunos pacientes en fase estable, demandan el uso de broncodilatadores en nebulización de forma continuada, especialmente si han experimentado mejorías con su uso en las agudizaciones. No existe información que sustente esta actuación, y no se considera apropiado, salvo situaciones individualizadas, en las que se haya objetivado un beneficio superior al obtenido con inhaladores convencionales¹.

Glucocorticoides:

En la EPOC es frecuente encontrar una inflamación en la vías aéreas caracterizada por la presencia de macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos (CD8+). Esta inflamación, que estaría iniciada por el tabaco, probablemente desempeñe un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad. La existencia de este proceso inflamatorio puede sugerir la utilización de glucocorticoides. Está admitido que el tratamiento con glucocorticoides sistémicos en los pacientes con exacerbación aguda de la EPOC, provoca

una recuperación más precoz de los síntomas y del intercambio de gases, disminuyen la estancia hospitalaria y el número de recaídas en los primeros 3 meses, y permiten obtener una mayor recuperación del FEV₁. Menos favorable es la información sobre el papel de los corticoides sistémicos en la EPOC estable. En un meta-análisis publicado hace 10 años, sólo un 10% de los pacientes presentaban incrementos del FEV₁ superior al 20%¹⁷. En un trabajo posterior tenían mejor respuesta los pacientes con elevada presencia de eosinófilos y proteína catiónica eosinófila en el fluido bronquial, una población probablemente con características intermedias con el asma. Recientemente se ha informado que el tratamiento de mantenimiento con esteroides sistémicos en pacientes con EPOC grave podría asociarse en una forma dosis-dependiente con un incremento de la mortalidad¹⁸. Integrandó la información anterior, se admite que la elevada incidencia de efectos secundarios y la ausencia de estudios controlados que justifiquen su eficacia, *no* hacen aconsejable su *uso prolongado* en los pacientes con EPOC estable^{1,2,5} (evidencia A).

En los últimos años se han publicado numerosos estudios sobre el papel de los esteroides inhalados en la EPOC estable. Aunque los resultados no son uniformes, indican que éstos pueden tener utilidad en el tratamiento del paciente con EPOC grave⁵, dado que disminuyen el número de exacerbaciones, mejoran los síntomas y disminuyen el declinar en la calidad de vida. No se ha demostrado que mejoren la evolución natural de la enfermedad. La respuesta a los mismos no es generalizada, y no existen criterios absolutos que permitan seleccionar a los pacientes que van a presentar una respuesta favorable. El “*Consenso GOLD*” recomienda su uso con un nivel de evidencia B en pacientes con EPOC grave que presentan exacerbaciones frecuentes en las que se requiera tratamiento antibiótico o glucocorticoides orales. En estos pacientes se recomienda hacer una prueba terapéutica con una duración que oscila entre 6 y 12 semanas, para identificar a aquellos que se podrían beneficiar. La SEPAR⁵ amplía las indicaciones de los esteroides inhalados a los pacientes con prueba broncodilatadora significativa.

Aunque muchas guías recomiendan una prueba de 2 semanas con esteroides orales a altas dosis para identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse con el uso a largo plazo de esteroides orales y/o inhalados, no hay información que apoye la capacidad predictora de esta prueba de esteroides sistémicos.

Las dosis de glucocorticoides inhalados no están bien establecidas, sin embargo en los ensayos clínicos realizados, las dosis más utilizadas fueron para la budesonida de 400 µg/12 horas y para la fluticasona de 250-500 µg/12 horas.

• OTROS TRATAMIENTOS

Se recomienda la *vacuna antigripal* de forma anual (evidencia A)¹. Se ha utilizado la *vacuna antineumocócica* que contiene 23 serotipos, pero la información existente no permite recomendar su uso generalizado^{1,2,5} (evidencia B).

La información disponible en la actualidad no apoya el empleo de *estimulantes respiratorios* como el doxapram (evidencia D) o la almitrina (evidencia B) en la EPOC estable¹.

Se ha descrito que los *agentes antioxidantes* como la N-acetilcisteína pueden disminuir el número de exacerbaciones y mejorar aspectos clínicos subjetivos¹ (evidencia B), y por tanto tener un papel en los pacientes con infecciones recurrentes. Sin embargo el nivel de información disponible es limitado¹⁹ y antes de recomendar su uso generalizado, se debería esperar al resultado de estudios en marcha²⁰.

Aunque algunos pacientes con expectoración muy viscosa pueden experimentar beneficios con el uso de *agentes mucolíticos*, los beneficios resultantes son escasos, y con la información disponible no se debe recomendar su uso¹ (evidencia D).

Tampoco es recomendable el empleo de *antileucotrienos*, nedocromilo sódico u otros *fármacos con acción antiinflamatoria*. La utilización en clínica de otros compuestos con capacidad antioxidante como la vitamina E y los betacarotenos ha sido decepcionante.

En el futuro próximo se comercializarán los nuevos *inhibidores de la fosfodiesterasa de segunda generación*, que pueden suponer un cambio significativo en el tratamiento antiinflamatorio y broncodilatador de la EPOC. Los resultados preliminares de los ensayos clínicos en fase III, han demostrado una mejoría en la calidad de vida, con buena tolerancia²¹.

Se están desarrollando nuevos fármacos que actúan como *antagonistas de los receptores dopaminérgicos bronquiales*. El bloqueo de estos receptores produciría una reducción de los estímulos aferentes procedentes del pulmón. El resultado sería una reducción de la broncoconstricción, producción de expectoración y posiblemente de la disnea, originando beneficios adicionales sobre los de los broncodilatadores. clásicos.

Uno de los mecanismos fundamentales de obstrucción al flujo aéreo en la EPOC es la destrucción del parénquima pulmonar con pérdida de los soportes alveolares sobre los bronquiolos terminales, y la disminución de la presión de retracción elástica. Hasta hace poco parecía inviable el desarrollo de agentes

que pudieran inducir o estimular la formación de nuevos alveolos. Sin embargo, estudios realizados en ratas con ácido retinoico, han obtenido incremento del número de alveolos en modelos histológicos de enfisema inducido por elastasa²². Se desconoce aún si es posible obtener esta proliferación alveolar en pulmones de humanos adultos.

Tampoco se recomienda en el paciente con EPOC estable la utilización de *vasodilatadores sistémicos*, dado que la respuesta habitual suele ser la modificación de la relación ventilación/perfusión y el deterioro del intercambio gaseoso¹.

Aunque los pacientes con EPOC presentan con frecuencia cuadros de desnutrición, y ésta tiene un factor de impacto negativo sobre la supervivencia, no se dispone de información suficiente para recomendar de forma generalizada una intervención de soporte nutricional para éstos pacientes.

• REHABILITACIÓN

Se debe recomendar de forma generalizada la *actividad física cotidiana* y evitar el sedentarismo. Los programas de rehabilitación controlados han demostrado con evidencias firmes que mejoran la disnea, incrementan la tolerancia al esfuerzo y mejoran la calidad de vida^{1,23,24} (evidencia A). No parece modificar la supervivencia, aunque existe información que sugiere la disminución del número de exacerbaciones y de ingresos hospitalarios. La rehabilitación respiratoria debería ofrecerse a todos los pacientes que persistan con disnea pese a un tratamiento farmacológico óptimo²⁵. El FEV₁ no es un criterio de selección, aunque esta situación es más frecuente en los pacientes con mayor afectación funcional. Los *criterios de selección* incluyen^{2,5,25}: tratamiento médico completo, abstención del tabaco, estabilidad clínica, motivación, ausencia de enfermedades asociadas que interfieran la rehabilitación y entorno social y familiar favorable. Se ha aconsejado indicarla antes de presentar disnea importante, pues los resultados son mejores.

• OXIGENOTERAPIA CONTINUA DOMICILIARIA

La oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) es junto a la abstención del tabaco, la *única medida* que ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con EPOC (evidencia A), y el tratamiento más importante en el manejo de la EPOC evolucionada. La OCD también ha demostrado reducción de la politemia, evita la progresión de la hipertensión

pulmonar, parece mejorar la situación neuropsicológica y la necesidad de hospitalización.

Para que el paciente se beneficie de la OCD se requiere que ésta sea correctamente indicada, que se ajuste el flujo de oxígeno para que corrija la hipoxemia, se indique un número de horas suficiente al día y, finalmente que el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente sea bueno²⁶.

Las indicaciones de la OCD se hacen en la actualidad con criterios bien definidos³⁴ (tabla VII). Debe recordarse que su inicio no es una urgencia médica, y en general no debe indicarse en los 3 meses siguientes a una agudización, aunque de forma provisional puede establecerse tras una fase de insuficiencia respiratoria aguda, confirmándola posteriormente. No se ha demostrado beneficio y no se recomienda el empleo de la oxigenoterapia exclusivamente para el alivio de la hipoxemia con el sueño y el esfuerzo, en pacientes que no cumplen los criterios establecidos en vigilia, así como tampoco en los pacientes con PaO₂ entre 55 y 60 mmHg que no presentan repercusión orgánica.

TABLA VII

UTILIZACIÓN DE LA OXIGENOTERAPIA CONTINUA DOMICILIARIA

<p>– Condiciones previas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento médico correcto y completo. • Abandono del hábito tabáquico. • Situación clínica estable. <p>– Criterios de indicación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PaO₂ < 55 mmHg • PaO₂ entre 55-60 mmHg en presencia de: <ul style="list-style-type: none"> – Hipertensión arterial pulmonar – Cor pulmonale crónico – Insuficiencia cardíaca congestiva – Arritmias graves – Hematocrito > 55% <p>– Normas de prescripción y cumplimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flujo suficiente para alcanzar una SaO₂ > 90% • Utilización durante > 16 horas/día • Cumplimiento correcto
--

En el momento de la indicación debe escogerse el tipo de fuente de oxígeno más apropiada a las características de vida del paciente, aunque como normal general se debe favorecer el uso de concentradores, y en los pacientes con capacidad para realizar una vida activa se debe favorecer el empleo de sistemas portátiles de oxígeno líquido.

Una vez establecida la indicación de la OCD deben realizarse *controles periódicos*: mensuales durante los primeros 3 meses, trimestrales el resto del año y posteriormente cada 6 meses. Sus objetivos son: reevaluar la indicación, objetivar el efecto, la cumplimentación y la adaptación del paciente y ofrecer el apoyo necesario para superar el cambio de vida que supone la entrada en un programa de OCD.

• ASISTENCIA DOMICILIARIA

Prestar atención sanitaria a un paciente en su domicilio es una alternativa asistencial, que se ha ofrecido siempre. Probablemente la novedad que ha aparecido en los últimos años³⁵ es que se ha desarrollado una mayor conciencia sobre el tema, se ha ampliado el tipo de prestaciones sanitarias que pueden realizarse en el domicilio, incluso se ha propuesto como una alternativa a la hospitalización, y se han desarrollado equipos dedicados específicamente a este tema.

En el paciente respiratorio crónico, la asistencia domiciliaria puede variar desde la hospitalización a domicilio y los cuidados transicionales, cuyos objetivos fundamentales serían descongestionar el hospital y ofrecer al paciente la posibilidad de recuperarse en un ambiente más agradable; la atención a largo plazo, destinada a reducir la necesidad de ingresos hospitalarios y a mejorar la eficacia de determinados tratamientos como la oxigenoterapia y la ventilación mecánica domiciliaria; la rehabilitación domiciliaria; el manejo de las fases terminales de la enfermedad, etc.

En el futuro inmediato probablemente asistiremos a una expansión de la asistencia domiciliaria. Cada grupo deberá, en función de sus necesidades, definir bien sus objetivos de forma concreta y cuantificable. Se deberán asignar recursos propios, pero también dinamizar los ya existentes y estimular la formación específica en este tema.

APÉNDICE

DESCRIPCIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA

Categoría de evidencia	Sustrato para la evidencia
• A	Ensayos clínicos randomizados. Nivel de información abundante.
• B	Ensayos clínicos randomizados. Nivel de información limitada
• C	Estudios observacionales no randomizados.
• D	Panel de consenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pauwels RA, Buist S, Calverley MA, Jenkins CR, Hurd SS on behalf of the GOLD Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276.
2. Álvarez Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miratvilles M, Molina J, Naberan K, Simonet P, Viejo JL. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 269-278.
3. Sobradillo Peña V, Miratvilles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-989.
4. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 1024-1033.
5. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, Viejo JL. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
6. Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJB, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population. 29 year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656-664.
7. Celli B, Cote C, Marin J, Montes de Oca, Casanova C, Mendez R. The SCORE: A new COPD staging system combining 6MWD, MRC dyspnea, FEV1 and PaO2 as predictor of health care resources utilization (HCUR). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A749.
8. Fiore MC, Bailey WC, Cohn SJ et al. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283: 3244-3254.
9. Jiménez CA, Solano S, González de Vega JM, Ruiz MJ, Flores P, Ramos A et al. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 499-506.
10. Ramos Pinedo A, Jiménez Ruíz CA, Solano Reina S. Líneas de abordaje terapéutico. Factores higiénico dietéticos. En: *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. De Lucas Ramos P, Peces-Barba Romero G (eds). : Monografías Neumomadrid, 2001: 97-116.
11. Giner Donaire J, Morante Vélez F. Educación del paciente respiratorio crónico. En: Güell Rous R, de Lucas Ramos P (eds.). *Rehabilitación respiratoria*. Medical & Marketing Communications. Madrid 1999: 107-120.
12. Coll Artés R. Estrategias para el manejo de los problemas de la vida diaria: terapia ocupacional, soporte psicosocial y sexualidad. En: Güell Rous R, de Lucas Ramos P (eds.). *Rehabilitación respiratoria*. Medical & Marketing Communications. Madrid 1999: 217-31.
13. Barnes PJ. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 137-147.
14. Appleton S, Smith B, Veale A, Bara A. Regular long-acting beta-2 adrenoceptor agonists in stable chronic obstructive airways disease; The Cochrane Library. 1999.
15. Cazzola M, Matera MG. Should long acting beta-2-agonist be considered an alternative for the treatment of stable COPD. *Respir Med* 1999; 93: 227-229.
16. Petty TL, Bone R, Boyars M. Combivent Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest* 1994; 105: 1411-1419.
17. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 216-223.
18. Schols AMWJ, Wesseling G, Kester ADM, de Vries G, Mostert R, Slangen J, et al. Dose dependent increased mortality risk in patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001; 17: 337-342.
19. Stey C, Steiner S, Bachman S, Medici TC, Tramer MR. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000; 16: 253-263.
20. Decramer M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, van Herwaarden C, Rutten-van-Mölken M, van Schayck CPO et al. The bronchitis randomized on NAC cost-utility study (BRONCUS): hypothesis and design. *Eur Respir J* 2001; 17: 329-336.
21. Torphy TJ, Barnette MS, Underwood DC, et al. Ariflo (SB 207499), a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of asthma and COPD: From concept to clinic. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 1999; 12: 131-135.
22. Massaro G, Massaro D. Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nature Med* 1997; 3: 675-677.
23. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 1115-1119.
24. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guideline Panel. Pulmonary rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence Based Guidelines. *Chest* 1997; 112: 1363-1396.

25. de Lucas MP, Güell R, Sobradillo V, Jiménez C, Sanguis M, Montemayor T et al. Normativa sobre la rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 257-274.
26. de Lucas Ramos P, Calle Rubio M, Echave-Sustaeta J, Zamora García E. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: De Lucas Ramos P, Jiménez Ruíz CA, Pérez Rodríguez E (eds.): *Manual de Neumología Clínica*. Editorial Grupo Luzán. Madrid, 1999: 137-157.
27. Sánchez Agudo L, Cornudella R, Estopá R, Molinos L, Servera E. Normativa para la indicación y empleo de la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD). *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 87-94.
28. Escarrabill Sanglas J, Casolíve V. Cuidados domiciliarios en el paciente respiratorio crónico. Manejo en la fase final de la enfermedad. En: Güell Rous R, de Lucas Ramos P (eds.). *Rehabilitación respiratoria*. Medical & Marketing Communications. Madrid 1999: 329-344.

ARTÍCULO DE REVISIÓN
Vol. 38. No. 2 Abril-Junio 2015
pp 98-107

Aspectos básicos del manejo de la vía aérea: anatomía y fisiología

Dr. Hans Fred García-Araque,* Dr. Sergio Esteban Gutiérrez-Vidal**

- * Anestesiólogo Cardiovascular. Jefe de Postgrado en Anestesiología. Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Militar Central.
** Residente de Anestesiología y Medicina Perioperatoria, Fundación Universitaria Sanitas-Clinica Reina Sofía Bogotá D.C., Colombia.

Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D.C., Colombia.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Sergio Esteban Gutiérrez-Vidal
Cra. 57 A, Número 128 B 91.
Bogotá, Colombia.
Tel: +571 4024886.
Cel: 3112884607
E-mail: serguvi472@hotmail.com;

Recibido para publicación: 24-11-14
Aceptado para publicación: 12-02-15

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

El conocimiento de la anatomía y la fisiología de la vía aérea son de suma importancia para la atención inicial del paciente con descompensaciones sistémicas. La revisión actual pretende mencionar las características más importantes de la vía aérea superior e inferior, desmembrando cada uno de los órganos constituyentes y mostrando su rol en el funcionamiento del sistema respiratorio, sus determinantes en el proceso de emergencia de la vía aérea y su importancia a la hora de manejar vía aérea avanzada. En la segunda parte se evalúan las variables fisiológicas que hacen posible la ventilación y respiración como elemento funcional del cuerpo humano, mostrando aspectos relevantes los procesos de difusión del gas, distribución ventilación-perfusión, tono vascular y volúmenes pulmonares. El conocimiento tanto de la anatomía como de la fisiología es el complemento del manejo inicial por parte del personal entrenado en manejo de la vía aérea.

Palabras clave: Anatomía, manejo de la vía aérea, fisiología respiratoria, ventilación pulmonar, sistema respiratorio.

SUMMARY

Anatomy and physiology knowledge of the airway is important for the initial care of the patient with systemic decompensations. The present review aims to mention the most important features of upper and lower airway, dismembering each of the constituent organs and their role in the functioning of the respiratory system, its relevance in the process of airway emergency and its importance for handling advanced airway. The second part evaluates physiological variables that allow ventilation and respiration as a functional element of the human body, showing relevant aspects of the processes of diffusion of gas, ventilation-perfusion distribution, vascular tone and lung volumes. Knowledge of anatomy and physiology is the complement to the initial handling by staff trained in airway management.

Key words: Anatomy, airway management, respiratory physiological phenomena, pulmonary ventilation, respiratory system.

INTRODUCCIÓN

El manejo erróneo de la vía aérea en situaciones de emergencia, estadísticamente se ha relacionado con incrementos en la morbimortalidad de pacientes críticos asociados a trauma o patologías médicas. Gran parte de esto se atribuye a la falta

de conocimiento y experiencia en el manejo de ésta por el personal médico, incluyendo especialistas de ciertas áreas, creyendo que la «A» que corresponde a vía aérea se asocia más efectivamente a «anestesia»; pero realmente ¿cuál será el porcentaje de pacientes que reciben su atención inicial por un anestesiólogo? Consideramos que es más responsable

procurar adquirir conocimientos y destreza en este tema, y por supuesto aprovechar los recursos actuales como los accesos disponibles en la red de la información, videos, blogs y por supuesto en la práctica en laboratorios de simulación, los cuales definitivamente impactan en los desenlaces de nuestros pacientes. «Un simulador permite repetir un error hasta lograr perfeccionar la técnica... los pacientes no.»

La importancia del manejo de la vía aérea sigue siendo relevante en la atención inicial; una evaluación completa, manejo y aseguramiento de ésta de forma temprana y efectiva serán los objetivos a lograr. Revisaremos entonces conceptos generales sobre toda la anatomía de las estructuras que integran la vía aérea, pero sólo revisaremos la fisiología pulmonar para efectos más prácticos y relevantes para este texto.

Anatomía

Al describir la vía aérea hablamos de varios componentes, entre ellos se encuentra la cavidad nasal, una estructura relevante debido a la serie de funciones que tiene entre ellas la humidificación, calentamiento y aumento de la resistencia de la vía aérea permitiendo un mayor flujo respecto a la boca^(1,2). Dicha cavidad generalmente localizada en línea media (de dos áreas que confluyen), la primera es la cavidad oral la cual se limita por el paladar blando y duro, los dientes y la lengua la cual es la principal causa de obstrucción en la orofaringe, en pacientes inconscientes. La orofaringe limita con la nasofaringe por arriba y por debajo con la punta de la epiglotis. La segunda es la cavidad nasal la cual se extiende desde las narinas hasta las coanas, ésta ofrece una mayor resistencia al flujo de aire. La cavidad nasal está dividida en dos cámaras por el tabique nasal. Las paredes laterales tienen tres proyecciones óseas denominadas cornetes, debajo de los cuales se sitúan las turbinas, el cornete inferior es de importancia para el paso de dispositivos para el manejo de vía aérea⁽³⁾.

Faringe

La faringe es una estructura que combina las funciones del aparato digestivo y el sistema respiratorio, extendiéndose en un total de aproximadamente 12 a 15 centímetros desde la base del cráneo hasta la porción anterior del cartílago cricoides y el borde inferior de la sexta vertebra torácica su sección más ancha se encuentra a nivel del hueso hioides y el segmento más estrecho a nivel esofágico⁽⁴⁾. A su vez la faringe se divide en nasofaringe que comunica con la fosa nasal, orofaringe comunicación con cavidad oral y laringofaringe importante en casos de obstrucción por cuerpo extraño⁽⁵⁾.

Laringe

Su estructura está constituida por un esqueleto cartilaginoso al cual se unen un grupo importante de estructuras

musculares, se encuentra situada en la porción anterior del cuello y mide aproximadamente 5 cm de longitud, siendo más corta y cefálica en las mujeres y especialmente en los niños⁽⁶⁾. Está relacionada con los cuerpos vertebrales C3-C6. El hueso hioides es el encargado de mantener en posición esta estructura, tiene forma de U con un ancho de 2.5 cm por un grosor de 1 cm, componiéndose de cuernos mayores y menores. Tiene tres zonas, supraglótica que contiene la epiglotis y los aritenoides, una segunda zona es la glotis que cuenta con las cuerdas vocales y las comisuras y la tercera es subglótica que abarca aproximadamente 1 cm hasta el cartílago cricoides⁽⁷⁾.

Esta estructura se protege mediante la epiglotis durante la deglución, del paso de cuerpos extraños o alimentos a la vía aérea inferior; otra función de las estructuras de la laringe se relaciona con la fonación, tema que no se tratará con profundidad en esta revisión.

Su estructura consta de nueve cartílagos, de los cuales tres son pares y tres impares:

- 1 cricoides.
- 1 tiroides.
- 1 epiglotis.
- 2 aritenoides.
- 2 corniculados o de Santorini.
- 2 cuneiformes o de Wisberg.

Estas estructuras resultan ser útiles durante el manejo de la vía aérea para diferentes maniobras como la epiglotis durante la incubación orotraqueal, o el cricoides y el tiroides para manejo invasivo de la vía aérea (Figura 1).

Tiroides (griego *thyros* = escudo): el de mayor tamaño, formado por dos láminas que se fusionan y se prolongan en el istmo tiroideo⁽⁸⁾; en la porción superior se relaciona con el hueso hioides con la membrana tirohioidea, y en la porción inferior se relaciona con el cartílago cricoides mediante la membrana cricotiroidea, sitio de referencia para los accesos invasivos; como ya se mencionó, esta membrana ofrece un mínimo riesgo de sangrado durante estos procedimientos siendo el sitio de elección y dejando la tráquea sólo para manejo de cirujanos⁽⁹⁻¹¹⁾.

Cricoides: es la única estructura de la laringe que tiene cartílago en toda su circunferencia, hacia la porción anterior se estrecha en forma de arco pero hacia posterior es una lámina gruesa y cuadrada⁽¹²⁾. El Dr. Brian Arthur Sellick, Anestesiólogo Británico, realizó la oclusión del esófago al presionar este cartílago en 1961 para disminuir el riesgo de broncoaspiración (maniobra de Sellick).

Epiglotis: es una delgada lámina, flexible localizada en la porción supraglótica, unida anteriormente al hioides mediante el ligamento hioepiglótico y en el segmento inferior al tiroi-

des con el ligamento tiroepiglótico. Durante la deglución se desplaza y protege la vía aérea⁽¹³⁾.

Aritenoides (francés *arytenoid* = cucharón): se articulan con la región lateral y posterior del cartílago cricoides, da soporte a los pliegues vocales con las apófisis vocales y hacia atrás se insertan los músculos motores de la glotis⁽¹⁴⁾.

Corniculados (Wrisberg): éstos están en los ápices de los aritenoides y por su naturaleza elástica, ofrecen amortiguación al estar en completa aducción los pliegues vocales.

Cuneiformes (Santorini): no tienen función definida, están submucosos en el borde libre de los ligamentos ariepiglóticos.



Figura 1. Membranas cricotiroides y tirohioideas.

La articulación cricotiroides, conformada por el cuerno inferior del cartílago tiroideo y la superficie posterolateral del cricoides, es una articulación sinovial rodeada por un ligamento capsular. El movimiento primario de esta articulación es la rotación. La articulación cricoaritenoides también es de tipo sinovial y tiene forma de silla de montar permitiendo dos tipos de movimiento, uno en sentido medial o lateral, llevando a aducción o abducción respectivamente, y el segundo movimiento, desplazamiento en sentido anteroposterior, encargado de la tensión y relajación del pliegue vocal.

Músculos intrínsecos de la laringe

Su principal función está directamente relacionada con las cuerdas vocales, cualquier alteración en estas estructuras o en los nervios encargados de la inervación de éstas alteran directamente la integridad de la vía aérea y de la fonación (Cuadro I).

Al explicar cómo se cierran o abren las cuerdas vocales, debemos mencionar principalmente dos músculos involucrados en esta acción: los cricoaritenoides posteriores, los cuales al contraerse realizan una rotación externa llevándolas en abducción; es el único músculo que tiene esta función. Los cricoaritenoides laterales se insertan sobre la cara anterior de los aritenoides, produciendo una rotación interna y de esta manera cierra las cuerdas vocales ayudado por el interaritenoides, y la acción del tiroaritenoides produciendo relajación sobre las cuerdas vocales.

Irrigación e inervación de la laringe

El aporte sanguíneo de la laringe está derivado de ramas de la arteria carótida externa superiormente y de la arteria subclavia inferiormente^(15,16).

La arteria laríngea superior se origina en la arteria tiroidea superior (rama de la carótida externa) y penetra la membrana tirohioidea en su aspecto posterior acompañada de la vena tiroidea superior y los linfáticos. La arteria laríngea inferior es una rama de la arteria tiroidea inferior del tronco tirocervical que se origina en la arteria subclavia. Aunque predominantemente la arteria laríngea superior irriga la supraglotis y la arteria laríngea inferior irriga la subglotis, hay numerosas anastomosis entre ellas.

Cuadro I. Inervación y acción de músculos laríngeos.

Músculo	Inervación	Acción
Cricoaritenoides posterior	Laríngeo recurrente	Abducción de las cuerdas vocales
Cricoaritenoides lateral	Laríngeo recurrente	Abducción de las cuerdas vocales
Tiroaritenoides	Laríngeo recurrente	Relaja las cuerdas vocales
Interaritenoides y oblicuo	Laríngeo recurrente	Abducción de las cuerdas vocales
Cricotiroides	Laríngeo superior	Tensor de las cuerdas vocales

En general se acepta que el drenaje linfático de la laringe se puede dividir anatómicamente en supraglótico y subglótico y en derecho e izquierdo, con el área de los pliegues vocales casi libre de linfáticos, aunque en un nivel mucoso los linfáticos están conectados entre sí. El drenaje linfático superior va a los ganglios cervicales profundos en la bifurcación carotídea. Los linfáticos inferiores atraviesan la membrana cricotiroides para drenar en los ganglios anteriores y laterales de la tráquea superior, que, a su vez, drenan en ganglios cervicales profundos y mediastinales superiores.

La totalidad de la laringe está inervada por el nervio vago. El nervio laríngeo superior se separa del vago a nivel del ganglio nodoso y antes de entrar a la laringe se divide en sus ramas interna y externa. La rama externa inerva el músculo cricotiroides. El nervio laríngeo interno perfora la membrana tirohioidea para distribuirse en la mucosa de la laringe por encima de las cuerdas vocales, dando inervación sensitiva y secretora.

El nervio laríngeo inferior se origina del nervio laríngeo recurrente y entra a la laringe a través de la membrana cricotiroides, acompañando a la arteria laríngea inferior. Es predominantemente un nervio motor voluntario que inerva a todos los músculos intrínsecos con excepción del cricotiroides. Se divide en una rama anterior y una posterior. También lleva inervación sensitiva y secretora de la mucosa por debajo de las cuerdas vocales.

Tráquea y bronquios

Esta estructura inicia por debajo del cartílago cricoides a nivel de la sexta vértebra cervical (C6) aproximadamente, hasta una porción intratorácicas a nivel mediastinal correlacionándose con la quinta vértebra torácica (T5), donde se bifurca dando origen a los bronquios fuente, ésta es la carina⁽¹⁷⁾. La tráquea con una longitud de 20 cm³ y un diámetro de 12 mm está formada por 16-20 anillos cartilagosos, cuya forma semeja una «U», que se diferencian del cricoides por tener en su pared posterior una estructura mucosa con fibras musculares longitudinales y transversas que participan en algunas funciones como la tos. La forma de la tráquea en la infancia es circular, pero en la edad adulta tiende a ser ovalada.

La irrigación de la tráquea en su porción cervical está dada primordialmente por la arteria tiroidea inferior, la cual da tres ramas traqueo-esofágicas, mientras que la porción distal de la tráquea, la carina y los bronquios fuente son irrigados por las arterias bronquiales en especial por la bronquial superior y algunas ramas de la arteria mamaria interna (Figura 2).

A medida que la tráquea avanza hacia la carina y los bronquios fuente, el diámetro interno se va estrechando. El bronquio derecho tiende a ser más paralelo a la tráquea, mientras el bronquio izquierdo es más perpendicular a ésta, predisponiendo de este modo a un mayor riesgo de intuba-

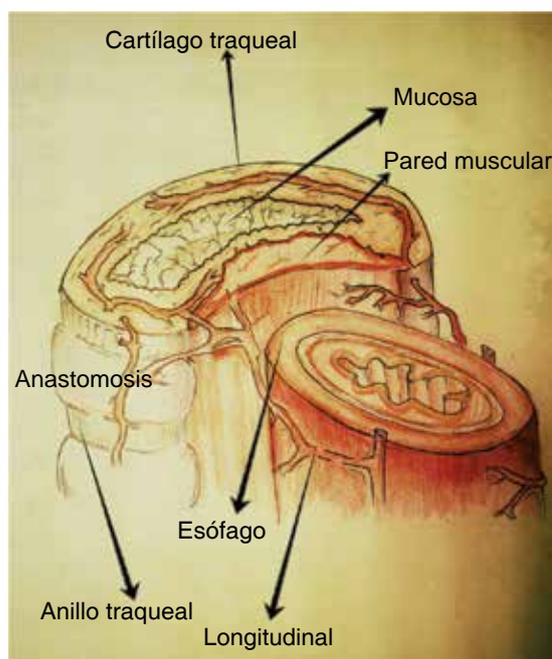


Figura 2. Relaciones anatómicas de la tráquea.

ción selectiva derecha por esta característica anatómica. El bronquio derecho mide 3 cm es más ancho que el izquierdo y tiene tres bronquios segmentarios el superior medio e inferior. El bronquio fuente izquierdo es más largo 4-5 cm y más estrecho; éste tiene dos bronquios segmentarios: el superior y el inferior, se considera que el superior tiene una división adicional superior e inferior o línula (Figura 3). Son en total 23 ramificaciones que sufre la vía respiratoria; recordemos que tiene cartílago hasta la número 11 y que hasta la división número 16 no tenemos intercambio gaseoso; hacen parte del espacio muerto anatómico, el cual es aproximadamente 2 cm³ x kg de peso (70 kg-150 mL).

Los pulmones

Ubicados uno en cada hemitórax, con forma de cono de base amplia y ápice que alcanza por delante 2 cm por arriba de la primera costilla y por detrás a nivel de la séptima vértebra cervical. Tiene una gran variedad de funciones, pero podríamos decir que la de mayor importancia es la relacionada con el intercambio gaseoso y es en la cual nos centraremos.

Estas estructuras se encuentran protegidas o recubiertas por una membrana denominada la pleura; como toda serosa posee dos membranas, una que se adhiere íntimamente al pulmón (pleura visceral) y otra que reviste el interior de la cavidad torácica (pleura parietal). Entre ambas se forma una fisura (la cavidad pleural), ocupada por una pequeña cantidad de líquido pleural que actúa como lubricante y permite el deslizamiento

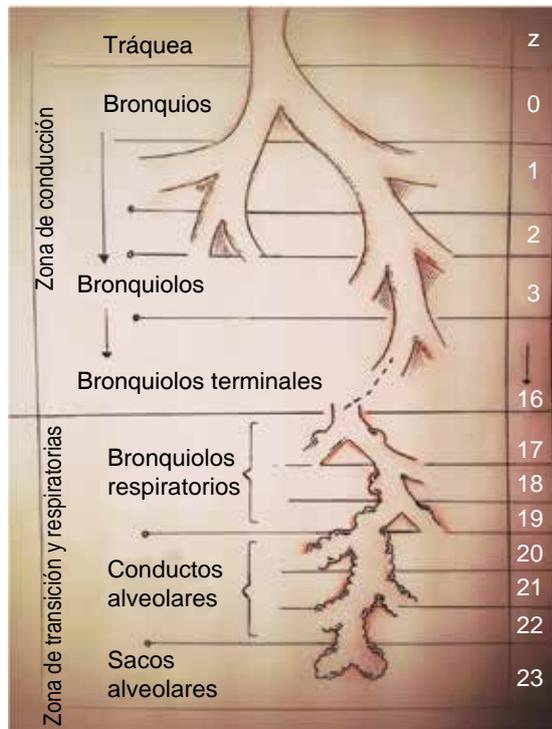


Figura 3. Árbol traqueobronquial.

de ambas hojas pleurales, entre éstas existe un espacio casi virtual en el cual se encuentra el líquido pleural.

Los pulmones son fáciles de distender, y el proceso retroelástico de la pared torácica le ayuda a recuperar su volumen inicial de reposo.

Éstos son los dos movimientos principales con relación al intercambio de gases del sistema respiratorio, la inspiración facilitada principalmente por el diafragma en un 75% y el resto por los intercostales durante el reposo; la inspiración inicia con una caída de las presiones intratorácicas haciendo que sea aún mayor la atmosférica, facilitando de este modo la entrada del aire; la espiración es casi un movimiento pasivo de la pared torácica.

Como se mencionó previamente, las ramificaciones a partir de la número 17 está en contacto con las capilares pulmonares donde se presenta la hematosis (proceso en el cual los eritrocitos reciben el oxígeno de los alvéolos), a partir del bronquiolo terminal hasta los alvéolos la distancia es de milímetros; sin embargo, el volumen de esta área denominada zona respiratoria varía entre 2.5 y 3 L. Los alveolos al nacimiento son 24 millones de unidades, las cuales a la edad de 8 años pueden llegar a los 300 millones. Éstos están en relación con aproximadamente 250 millones de capilares dando a un área de intercambio de gases de 70 m².

La circulación tiene dos componentes, uno el encargado de llevar todo el gasto cardíaco a las redes capilares para

intercambio gaseoso y el segundo encargado de la irrigación de las vías de conducción.

La arteria pulmonar maneja presiones medias de 12-20 mmHg; para recibir el gasto cardíaco de las cavidades derechas, se ramifica progresivamente en conjunto con las venas y los bronquios, diferenciándose a nivel periférico donde las venas tienden a pasar entre los lóbulos mientras las arterias pasan por el centro de éstos. Los capilares tendrán un diámetro aproximado de 10 µm, dando paso a un glóbulo rojo para el proceso de intercambio y el área de la barrera hematogaseosa es de 0.3 µm, siendo alrededor de 1,000 segmentos de capilares los que se encuentran en contacto con un alveolo^(18,19). Éstos están constituidos en un 80% por células tipo I las cuales tienen una función metabólica limitada, facilitando su daño ante situaciones de lesión. Las tipo II en estos eventos se replican y se tornan tipo I. Los neumocitos tipo II son los responsables de la síntesis del surfactante el cual mantiene la tensión superficial adecuada para prevenir el colapso de éstos.

Fisiología pulmonar

El conocimiento de la fisiología respiratoria es de suma importancia para el adecuado manejo de la vía aérea, ya que de estas variables respiratorias depende la vida del paciente y la adecuada utilización de los recursos para el manejo de la misma.

Ventilación pulmonar

Hay una serie de definiciones y conceptos que se deben recordar al hablar de este tema. Una de las principales funciones tiene que ver con el intercambio de gases. La mezcla de gases que tomamos de la atmósfera está compuesta de la siguiente manera: nitrógeno (78%), oxígeno (21%), otros gases (1%). La cantidad de oxígeno es igual en todas las partes del planeta; sin embargo, las presiones son las que influyen en la mecánica respiratoria y varían según la altitud sobre el nivel del mar (msnm) a 0 msnm dicha presión es de 760 mmHg pero a 5,000 msnm dicha presión disminuye a 560 mmHg; de acuerdo con lo anterior, es menor la concentración de oxígeno pulmonar en zonas de mayor altitud, no por el hecho de una menor cantidad sino por una menor presión que ingrese dicho oxígeno a las zonas de intercambio gaseoso, por ello las poblaciones que viven en lugares de bastante altitud durante largos períodos de tiempo generan mecanismos compensatorios en la hemoglobina que les permitan una mayor captación de oxígeno.

Pero para determinar la presión de oxígeno debemos calcular ese porcentaje con relación a la presión atmosférica, por ejemplo a nivel del mar sería 760 mmHg. Basado en ello y utilizando la composición de gases de la atmósfera se realizan las siguientes operaciones: $20.9 \times 760 = 15,900/100 = 159$

mmHg sería la presión de oxígeno a FiO_2 ambiente para el nivel del mar, pero una vez que esta mezcla de gases ingresa al sistema respiratorio debemos ajustar la presión de vapor de agua, la cual es de 47 mmHg, y pasa de ser 760 a 713 mmHg, con lo cual tenemos una presión de oxígeno realmente inspirado que se aproxima a 149 mmHg.

La ventilación respiratoria como el gasto cardíaco depende de un volumen y una frecuencia, así de este modo la ventilación minuto (V_m) es igual al volumen corriente (V_t) por la frecuencia respiratoria (Fr) en un minuto. El V_t en la población general se encuentra entre los valores 500 a 600 mL/resp y la frecuencia respiratoria se encuentra en un rango que varía de 12 a 20 resp/min⁽²⁰⁾. Por ejemplo, con un V_t de 500 cm³ y una Fr de 12 t la V_m es de 6,000 cm³, pero no todo este volumen de aire que moviliza el sistema respiratorio participa en el intercambio gaseoso, luego el espacio muerto ventilado (V_d) que podríamos considerar que es de 150 cm³ aproximadamente en este paciente, al multiplicarlo por una Fr de 12 serían 1,800 cm³, de este modo determinamos que la ventilación alveolar (V_a) de este paciente es de 4,200 cm³. Este concepto es clave ya que la ventilación alveolar es realmente la que participará en el intercambio de gases.

Pero no sólo el espacio muerto anatómico puede alterar estos valores; el espacio muerto fisiológico el cual corresponde al tejido pulmonar que no produce CO_2 , durante la ventilación, el cual se determina funcionalmente, puede estar aumentado en los pacientes con patologías pulmonares^(21,22) en los cuales la relación ventilación perfusión está alterada, éste se calcula con la ecuación de Bohr:

$$\frac{VD}{VT} = \frac{PaCO_2 - PECO_2}{PaCO_2}$$

Volúmenes pulmonares

Los volúmenes pulmonares son un concepto importante de la fisiología pulmonar ya que son éstos los que nos permi-

ten, basado en un conocimiento teórico, realizar maniobras de ventilación adecuadas y entender fisiopatológicamente distintas enfermedades. La CRF oscila entre 3-4 L, aumenta con la altura y la edad, disminuye con el peso y es menor en mujeres respecto a los hombres⁽²³⁾, a medida que aumenta la ventilación el CFR disminuye. La CPT es de 6-8 L, dicho valor está aumentado en pacientes con EPOC. El VR es de unos 2 L. La CV es de unos 4-6 L (Cuadro II).

Difusión de los gases

La vía aérea a medida que va avanzando hacia la inferior aproximadamente hacia la generación 15, la vía aérea comienza a tener alvéolos, con el fin de participar en el intercambio alveolocapilar; asimismo, el área transversal de intercambio aumenta considerablemente a medida que aumenta la generación, teniendo como referencia la tráquea con 2.5 cm² hasta la 14 generación donde dicho valor se acerca a 70 cm².

Este proceso pasivo rige la movilización de los gases en el intercambio a nivel de la membrana hematogaseosa, la ley de Fick describe las características que permiten que este proceso se facilite en el sistema respiratorio⁽²⁴⁾. La velocidad de flujo disminuye a medida que aumenta el área. Un área entre 50 y 100 m² de intercambio con un espesor de la barrera de 0.3 µm favorecen el intercambio gaseoso definitivamente.

Otro fenómeno relacionado con la tasa de transferencia de las moléculas en el tejido es la constante de difusión, la cual es directamente proporcional a la solubilidad de la molécula e inversamente proporcional al peso molecular, teniendo el CO_2 una solubilidad mayor que el oxígeno.

Difusión a través de las membranas alvéolo capilares

La difusión como proceso pasivo consiste en este contexto al paso de oxígeno de la fase gaseosa al plasma y los eri-

Cuadro II. Volúmenes pulmonares.

Volumen corriente	Volumen de gas que se moviliza durante un ciclo respiratorio normal
Volumen de reserva inspiratoria	Volumen de gas que puede ser inspirado después de una inspiración normal
Volumen de reserva espiratoria	Volumen de gas que puede ser espirado después de una espiración normal
Volumen residual	Volumen de gas que queda después de una espiración máxima
Volumen de cierre	Capacidad de cierre menos la capacidad residual funcional
Capacidad pulmonar total	Volumen de gas en el pulmón al final de una inspiración máxima. Suma de la capacidad vital (CV) y del volumen residual (RV)
Capacidad vital respiratoria	Volumen de gas exhalado después de una inspiración máxima y la inspiratoria es el volumen que puede ser inspirado después de una espiración máxima
Capacidad vital	La suma de la capacidad inspiratoria y del volumen de reserva espiratoria
Capacidad residual funcional	Volumen de gas que queda en el pulmón después de una espiración normal
Capacidad de cierre	Volumen pulmonar por debajo del cual se presenta el cierre de la vía aérea durante la maniobra de una espiración máxima lenta

trocitos. Al mismo tiempo que difunde el CO_2 del plasma a los alvéolos. La cantidad que se puede difundir depende de cuatro factores: el área superficial disponible para la difusión, el espesor de las membranas, la diferencia de presión del gas de la barreas, el peso molecular del gas y la solubilidad del gas⁽²⁵⁾, que se explicarán a continuación.

En cuanto al área superficial, a menor valor menor será la difusión con base en los estudios realizados con monóxido de carbono por Hughes y Bates⁽²⁶⁾. Respecto al espesor de la membrana se refiere a mayor grosor de esta menor será la difusión tanto de O_2 como de CO_2 debido a la mayor distancia que se genera; asimismo, estados de fibrosis no permiten una adecuada difusión en determinadas patologías. Otra de las variables es el gradiente de presión; al encontrar un gradiente más amplio, mayor será la capacidad de difusión; cabe recordar que 1 g de hemoglobina (Hb) acarrea 1.34 mL de oxígeno; dicho valor multiplicado por la cantidad de Hb en litros y aplicada al porcentaje de saturación nos da una acercamiento a la cantidad de oxígeno por litro de sangre. El peso molecular es un factor de bastante importancia ya que por regla de gases, la difusión se relaciona inversamente con la raíz cuadrada del peso molecular del gas, por lo que en teoría el O_2 es más difusible que el CO_2 ; sin embargo, en la práctica clínica es mucho más difusible el CO_2 . La solubilidad y explicando la mayor solubilidad del CO_2 se relaciona con la solubilidad en los tejidos, tomando como referencia el agua a partir de dichos *test*, el CO_2 es 30 veces más soluble que el O_2 y difunde a una velocidad 20 veces mayor. Una de las leyes de relevancia es la ley de Fick que dicta: la difusión de un gas es directamente proporcional al área de la superficie en contacto así como a la diferencia de presión del gas a ambos lados del tejido e inversamente proporcional a su espesor.

Distribución de la ventilación y la perfusión

La dinámica del corazón y principalmente la función del ventrículo derecho es impartir flujos y presiones a la arteria pulmonar, así como energía cinética que se traduce en fuerzas hidrostáticas que son importantes al evaluar los segmentos pulmonares ya que de estas fuerzas depende el intercambio alveolocapilar en los distintos segmentos pulmonares. De este modo, la presión en centímetros de H_2O de la arteria pulmonar disminuye 1 cm por cada centímetro de distancia vertical del pulmón; basado en esto, a cierta altura la presión de la arteria pulmonar se iguala con la presión atmosférica, originando zonas fisiológicas pulmonares en la cual las dinámicas de las presiones juegan un rol importante en el intercambio gaseoso⁽²⁷⁾.

Las regiones pulmonares se dividen en cuatro zonas antes clasificadas sólo en tres; las zonas se describen de la siguiente manera: Zona 1, es la zona en la cual la presión alveolar es mayor que la presión de la arteria pulmonar y la presión

venosa pulmonar ($\text{PA} > \text{Ppa} > \text{Ppv}$); en esta zona, debido a que no hay flujo no existe la posibilidad de intercambio gaseoso; esta zona puede incrementarse si por las razones anteriormente mencionadas disminuye considerablemente la Ppa o aumenta la PA; la zona 1 es conocida como un espacio muerto; existe poca porción de esta zona bajo condiciones fisiológicas⁽²⁸⁾. Zona 2: a medida que se desciende verticalmente, las presiones Ppa son mayores, razón por la cual en esta zona la Ppa es mayor a la PA permitiendo un adecuado intercambio gaseoso ($\text{Ppa} > \text{PA} > \text{Ppv}$), el flujo sanguíneo es determinado por la diferencia Ppa-PA más que por la diferencia entre Ppa-Ppv. Por ello, a medida que desciende verticalmente el pulmón, constantemente el flujo sanguíneo del mismo aumenta. Sin embargo, las presiones pulmonares son dinámicas, por lo que en algún momento la zona 1 puede corresponder a la zona 2 en determinado momento. A medida que el pulmón desciende, encontramos que la Ppv aumenta hasta tal punto que es mayor que Ppa, siendo éstas las principales presiones que gobiernan la zona 3 ($\text{Ppv} > \text{Ppa} > \text{PA}$), encontrando en ésta un flujo sanguíneo constante; otra presión presente que encontramos es la presión pleural (Ppl) que se incrementa a medida que desciende el sitio verticalmente del pulmón; sin embargo, el incremento en dicha presión es menor que la Ppa y Ppv, por lo que aun el flujo sanguíneo es de mayor cantidad que en segmentos superiores; cuando la Ppa es demasiada alta, el flujo sanguíneo puede trasudarse hacia el espacio intersticial.

En un individuo sano en la posición de pie, encontramos diferencias con relación a la ventilación y perfusión, lo cual está influenciado por la gravedad. Cuando hay expansión del espacio pulmonar intersticial, origina una presión pulmonar intersticial que se convierte en positiva originando una zona 4 ($\text{Ppa} > \text{Pins} > \text{Ppv} > \text{PA}$) cuyo flujo es menor al de la zona 3^(29,30); de acuerdo con lo anterior, y de forma general, a medida que aumenta la Ppa y Ppv se aumenta el reclutamiento de vasos y/o trasudación del fluido desde vasos muy distendidos (Figura 4)⁽³¹⁾.

Distribución de la ventilación

Al hablar de la ventilación, es importante referir que el aire no se distribuye de manera homogénea y que esta distribución va acorde con la gravedad; por tal razón, es importante considerar la posición del paciente según sea ésta, por ejemplo, en decúbito supino o en decúbito lateral; en procesos de ventilación unipulmonar⁽³²⁾ encontramos diferencias a nivel de la presión pleural, la cual es más negativa hacia los ápex donde encontramos alvéolos más distendidos que en otras áreas inferiores, donde la presión pleural es más positiva (menos negativa) $7.5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ⁽³³⁾, donde el volumen alveolar es menor⁽³⁴⁾. Esto nos lleva a concluir que el volumen de aire al entrar en este caso se distribuirá en una mayor cantidad hacia las bases donde son más fáciles de expandir los alvéo-

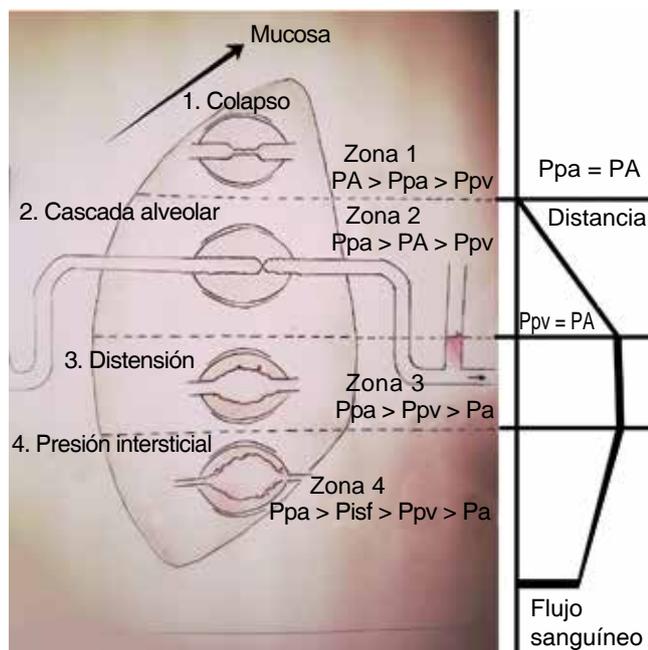


Figura 4. Distribución de la ventilación y la perfusión.

los que hacia el ápex. En otros términos, podemos considerar que al existir una mayor gradiente transpulmonar hacia las áreas dependientes de gravedad como las bases pulmonares, los gases se desplazarán con mayor facilidad hacia éstas.

Radio ventilación-perfusión

V/Q expresa la cantidad de ventilación respecto a la perfusión, en términos generales se considera que dicho coeficiente es mayor en los ápices pulmonares y su valor disminuye progresivamente a medida que nos acercamos a las bases pulmonares⁽³⁵⁾. A partir de ello se considera que las bases son zonas relativamente hipóxicas e hipercápnicas comparadas con la porción superior de los pulmones. Las implicaciones fisiológicas de dicho evento son importantes debido a que en vasos sanguíneos que pasan por zonas hipoventiladas no se permite una adecuada extracción de O₂ y poca eliminación de CO₂, cuando por el contrario pasa por zonas sobreventiladas se logra una eliminación de CO₂ pero no se extrae proporcionalmente O₂ respecto a la eliminación de CO₂.

Determinantes no gravitacionales de la distribución del flujo sanguíneo

La vasculatura pulmonar es por definición un circuito de baja resistencia que se ve afectada por el gasto cardíaco. Un aumento en el gasto cardíaco genera una distensión de los vasos y una caída en la resistencia vascular pulmonar (PVR); lo contrario

ocurre cuando el gasto cardíaco cae de igual manera que la PVR; como mecanismo compensatorio se genera una vasoconstricción activa que en ciertos casos puede generar edema pulmonar⁽³⁶⁾. Otra determinante es el volumen pulmonar relacionado con la FRC; cuando la PVR se incrementa por encima de la FRC, la resistencia aumenta en los vasos intraalveolares pequeños, por el contrario cuando la PVR está por debajo de la FRC, la resistencia aumenta en los vasos extra alveolares^(37,38).

Tono vascular pulmonar

Como en todo el cuerpo humano, los vasos se ven afectados por distintas sustancias; dentro de las más relevantes están las vasoactivas, que son en parte controladoras del tono vascular y de los efectos consecuentes del mismo. Entre ellas se encuentran sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras. El óxido nítrico (NO: oxid nítric) descubierto por Palmer⁽³⁹⁾ es la sustancia endógena de carácter vasodilatador que se conoce⁽⁴⁰⁾, su acción está relacionada con la conversión de GTP a GMPC que activa una proteína quinasa que defosforila las cadenas livianas de miosina y causa vasodilatación⁽⁴¹⁾. El NO es regulado por los niveles de calcio, calmodulina, así como factores como el estrés y mediadores inflamatorios. El NO contribuye a mantener una PVR baja^(42,43). La endotelina es el vasoconstrictor más potente también producido en el pulmón^(44,45). Otras sustancias de menor relevancia son la prostaglandina PGI₂ (vasodilatadora), el tromboxano y el leucotrieno, los cuales son vasoconstrictores⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Las concentraciones de CO₂ y O₂ influyen en el tono vascular de manera breve; los estados con concentraciones altas de oxígeno generan vasodilatación pulmonar contrario a la vasoconstricción sistémica. Concentraciones bajas de oxígeno conducen a una vasoconstricción pulmonar hipóxica; son varias las teorías alrededor de cómo se generan estos cambios⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾; cuando nos referimos al CO₂ elevadas concentraciones se relacionan con un efecto vasoconstrictor. En los estados ácido-base, las acidosis respiratorias o metabólicas tienen un efecto vasoconstrictor, las alcalosis un efecto vasodilatador. Las arterias se ven reguladas por el sistema simpático que actúa sólo en aquellos vasos cuyo diámetro es mayor de 60 µm, principalmente por receptores vasoconstrictor; sin embargo, también puede haber un efecto a α₂ y β₂ vasodilatador. El sistema parasimpático, por medio del vago, establece una vasodilatación. Otro sistema menos conocido pero no así menos importante es el sistema no adrenérgico no colinérgico (NANC) que está mediado por el ya mencionado óxido nítrico ocasionando vasodilatación.

CONCLUSIONES

El conocimiento de la anatomía y la fisiología de la vía aérea se constituye en uno de los pilares del médico y en especial del anestesiólogo. El reconocimiento de un paciente con dificultad

respiratoria implica un manejo de vía aérea avanzada; conocer las estructuras, los dispositivos de vía aérea y la fisiología, garantiza una mayor tasa de éxito en los procedimientos relacionados. El conocimiento teórico es fundamental, así como su aplicación en talleres y guías de manejo; la constante práctica afianza los conocimientos y permite un mayor control de la situación a

cargo del profesional de la salud. El manejo perioperatorio con base en la implementación del protocolo y guías ha demostrado que mejora significativamente el desenlace perioperatorio y en urgencias, así como la calidad y seguridad de atención, por lo que se recomienda el estudio y aplicación de talleres para obtener mejores resultados en el manejo de la vía aérea.

REFERENCIAS

1. Isaacs RS, Sykes JM. Anatomy and physiology of the upper airway. *Anesthesiol Clin North Am.* 2002;20:733-745.
2. Reznik GK. Comparative anatomy, physiology, and function of the upper respiratory tract. *Environ Health Perspect.* 1990;85:171-176.
3. Brimabombe JR. Anatomy. In: Brimabombe JR (ed). 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2005: pp. 73-104.
4. Beasley P. Anatomy of the pharynx and oesophagus. In: Kerr AG, editor. *Scott brown's otolaryngology.* Oxford: Butterworth-Heinemann; 1997.
5. Sologuren CN. Anatomía de la vía aérea. *Rev Chil Anest.* 2009;38:78-83.
6. Roberts J. Fundamentals of tracheal intubation. New York: Grune & Stratton; 1983: pp. 1-201.
7. Thurnher D. The glottis and subglottis: an otolaryngologist's perspective. *Thorac Surg Clin.* 2007;17:549-560.
8. Hanafee WN, Ward PH. Anatomy and physiology. In: Hanafee WN, Ward PH, editors. *The larynx: radiology, surgery, pathology.* New York: Thieme Medical; 1990: pp. 3-12.
9. Boon JM, Abrahams PH, Meiring JH, et al. Cricothyroidotomy: a clinical anatomy review. *Clin Anat.* 2004;17:478-486.
10. Rubiano A, Paz A. Fundamentos de atención prehospitalaria. Bogotá: Edit. Distribuna; 2004.
11. Swaminatha VM. Emergency airway management. Chapter 19. 5th ed. Auerbach: Wilderness Medicine; 2007.
12. Randestad A, Lindholm CE, Fabian P. Dimensions of the cricoid cartilage and the trachea. *Laryngoscope.* 2000;110:1957-1961.
13. Petcu LG, Sasaki CT. Laryngeal anatomy and physiology. *Clin Chest Med.* 1991;12:415-423.
14. Fried MP, Meller SM. Adult laryngeal anatomy. In: Fried MP, editor. *The larynx: a multidisciplinary approach.* Boston: Little, Brown; 1988: pp. 41-50.
15. Moore KL. Clinically oriented anatomy. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1992: pp. 33-125.
16. Netter FH. Atlas of human anatomy. 4th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2006.
17. Minnich DJ. Anatomy of the trachea, carina, and bronchi. *Thorac Surg Clin.* 2007;17:571-585.
18. Nunn JF. Applied respiratory physiology. 4th ed.
19. Barash P. Clinical anesthesia. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: p. 248.
20. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1993;16:5-40.
21. Aström E, Niklason L, Drefeldt B, Bajc M, Jonson B. Partitioning of dead space—a method and reference values in the awake human. *Eur Respir J.* 2000;16:659-664.
22. Hogg K, Dawson D, Tabor T, Tabor B, Mackway-Jones K. Respiratory dead space measurement in the investigation of pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. *Chest.* 2005;128(4):2195-2202.
23. Roca J, Burgos F, Barberà JA, Sunyer J, Rodríguez-Roisin R, Castellsguà J, et al. Prediction equations for plethysmographic lung volumes. *Respir Med.* 1998;92:454-460.
24. Haefeli-Bleuer B, Weibel ER. Morphometry of the human pulmonary acinus. *Anat Rec.* 1988;220(4):401-414.
25. West JB. Respiratory physiology. The essentials. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1990.
26. Hughes JM, Bates DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell (Theta.Vc) components. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003;138(2-3):115-142.
27. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol.* 1964;19:713.
28. Puri GD, Venkataranan RK, Singh H, et al. Physiological dead space and arterial to end-tidal CO₂ difference under controlled normocapnic ventilation in young anaesthetized subjects. *Indian J Med Res.* 1991;94:41.
29. West JB, editor. Regional differences in the lung. Orlando, FL: Academic Press; 1977.
30. West JB, Dollery CT, Heard BE. Increased pulmonary vascular resistance in the dependent zone of the isolated dog lung caused by perivascular edema. *Circ Res.* 1965;17:191.
31. Maseri A, Caldini P, Harward P, et al. Determinants of pulmonary vascular volume: recruitment versus distensibility. *Circ Res.* 1972;31:218.
32. Milic-Emili J. Ventilation distribution. In: Hammid Q, Shannon J, Martin J (eds). *Physiologic bases of respiratory disease.* Hamilton: Ontario BC Decker; 2005.
33. Hoppin FG Jr, Green ID, Mead J. Distribution of pleural surface pressure. *J Appl Physiol.* 1969;27:863.
34. Milic-Emili J, Henderson JAM, Dolovich MB, et al. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol.* 1966;21:749.
35. West JB. Ventilation/blood flow and gas exchange. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1970.
36. Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1977;296:476.
37. Simmons DH, Linde CM, Miller JH, et al. Relation of lung volume and pulmonary vascular resistance. *Circ Res.* 1961;9:465.
38. Wittenberger JL, McGregor M, Berglund E, et al. Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol.* 1960;15:878.
39. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada A. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327:524.
40. Wang T, El Kebir D, Blaise G. Inhaled nitric oxide in 2003: a review of its mechanisms of action. *Can J Anaesth.* 2003;50:839.
41. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med.* 1993;329:2002.
42. Brismer B, Hedenstierna G, Lundquist H, et al. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation: a proposal of atelectasis. *Anesthesioloh.* 1985;62:422.
43. Stamler JS, Loh E, Roddy MA, et al. Nitric oxide regulated basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation.* 1994;89:2035.

44. Hosada K, Nakao K, Arai H, et al. Cloning and expression of human endothelin-1 receptor cDNA. *FEBS Lett.* 1991;287:23.
45. Yang Z, Krasnici N, Luscher TF. Endothelin-1 potentiates human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ETA and ETB receptor blockade. *Circulation.* 1999;100:5.
46. Barnes PJ, Liu SF. Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacol Rev.* 1995;47:87.
47. Bendixen HH, Bullwinkel B, Hedley-Whyte J, et al. Atelectasis and shunting during spontaneous ventilation in anesthetized patients. *Anesthesiology.* 1964;25:297.
48. Olschewski H, Rohde B, Behr J, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices, in severe pulmonary hypertension. *Chest.* 2003;124:1294.
49. Von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1946;12:301.
50. Benumof JL, Mathers JM, Wahrenbrock EA. The pulmonary interstitial compartment and the mediator of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Microvasc Res.* 1978;15:69.
51. Bohr D. The pulmonary hypoxic response. *Chest.* 1977;71:244.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Actualización sobre los medicamentos biocomparables en la enfermedad inflamatoria intestinal: posición y recomendación en México



A. Mayoral-Zavala^{a,*}, A. Esquivel-Aguilar^b, C.M. del Real-Calzada^c,
Y. Gutiérrez-Grobe^d, J. Ramos-García^a, J.L. Rocha-Ramírez^e, M.F. Rojas-Illanes^f,
B. Rubio-Martínez^f, X. Sánchez-Chávez^g, J.K. Yamamoto-Furusho^h
y Grupo Académico y de Investigación en Crohn y Colitis Ulcerosa Idiopática de México (GAICCUUM)

^a Departamento de Gastroenterología y Clínica de Intestino, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

^b Subdirección de Farmacovigilancia, Asociación Farmacéutica Mexicana AC, Ciudad de México, México

^c Departamento de Gastroenterología y Clínica del Colon, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México, México

^d Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

^e Práctica privada, Grupo GAICCUUM, Ciudad de México, México

^f Servicio de Cirugía de Colon y Recto, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

^g Servicio de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

^h Departamento de Gastroenterología, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Recibido el 21 de octubre de 2017; aceptado el 6 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 22 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Biocomparables;
Enfermedad
inflamatoria
intestinal;
Intercambiabilidad;
Extrapolación;
Recomendaciones

Resumen Los medicamentos biotecnológicos biocomparables son definidos como tratamientos no innovadores que han demostrado calidad, eficacia y seguridad comparable al medicamento de referencia. Los estudios clínicos aleatorizados han demostrado que el biocomparable CT-P13 (infliximab) y los candidatos a biocomparables ABP 501 y ZRC 3197 (adalimumab) no difieren significativamente en la eficacia y seguridad respecto al medicamento innovador en pacientes con otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, se ha generado una controversia sobre el uso de los biocomparables en la enfermedad inflamatoria intestinal ante la incipiente evidencia generada no solo en pacientes sin tratamiento biotecnológico previo sino también en remisión y que podrían ser cambiados al biocomparable por razones no médicas.

* Autor para correspondencia. Clínica de Intestino, Departamento de Gastroenterología UMAE, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, México.
Correo electrónico: gastroamz@yahoo.com.mx (A. Mayoral-Zavala).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.03.003>

0375-0906/© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Esta revisión es el primer análisis crítico de diversos especialistas en el área de la gastroenterología sobre el uso de biocomparables en enfermedad inflamatoria intestinal, de la evidencia de intercambiabilidad, la extrapolación de indicaciones, eficacia, seguridad, inmunogenicidad y del impacto clínico de la regulación sanitaria en México. El objetivo es compartir el posicionamiento y recomendaciones con respecto a estas nuevas opciones terapéuticas que tienen un potencial de costo-beneficio para el paciente y las instituciones de salud.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Biosimilars;
Inflammatory bowel
disease;
Interchangeability;
Extrapolation;
Recommendations

Update on biosimilars in inflammatory bowel disease: Position and recommendations in Mexico

Abstract The biotechnology-derived medicines known as biosimilars are defined as non-originator treatments that have demonstrated quality, efficacy, and safety comparable to the reference biologic drug. Clinical trials have shown that the infliximab biosimilar, CT-P13, and the candidates for the adalimumab biosimilars, ABP 501 and ZRC 3197, are not significantly different, with respect to efficacy and safety, from the originator drugs in patients with other autoimmune diseases. However, controversy has arisen over the use of biosimilars in inflammatory bowel disease, due to the incipient evidence not only in patients with no previous biotechnology treatment, but also in patients in remission, that could be switched to a biosimilar for non-medical reasons.

The present review is the first critical analysis by different specialists in the area of gastroenterology on the use of biosimilars in inflammatory bowel disease, the evidence on interchangeability, the extrapolation of indications, efficacy, safety, immunogenicity, and the clinical impact of the Mexican health regulations. The aim of our review was to make the positioning and recommendations of these new therapeutic options known, given that they have a potential cost-benefit for both patients and healthcare institutions.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

A mediados de los años setenta se realizó un rápido desarrollo de la ingeniería genética que permitió la producción de proteínas recombinantes en cantidades suficientes para utilizarlas terapéuticamente. Este proceso incorpora fragmentos de ADN recombinante, el cual codifica la producción de proteínas específicas dentro de líneas celulares artificiales que han permitido la producción de biofármacos con fines terapéuticos, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales¹.

La primera generación de medicamentos biotecnológicos ha beneficiado a millones de pacientes en todo el mundo para tratar o prevenir algunas enfermedades, por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ciertas anemias, algunos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes, deficiencias del crecimiento, problemas de reproducción, diabetes dependiente de insulina y diversas enfermedades con un componente de inflamación crónica². Con el paso de los años, los medicamentos biotecnológicos han demostrado su eficacia y seguridad en la EII en múltiples estudios clínicos.

En 1998 se aprobó la primera terapia biotecnológica para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) y en el 2006 para la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). El infliximab (Remicade®) fue el primer anticuerpo

monoclonal de tipo quimérico aprobado para estas indicaciones; después lo fue el anticuerpo monoclonal humano adalimumab (Humira®), seguido por el fragmento del anticuerpo monoclonal humanizado certolizumab pegilado (Cimzia®) y, finalmente, el anticuerpo monoclonal humano golimumab (Simponi®) para CUCI. Todos ellos inhiben el factor de necrosis tumoral α (TNF α por sus siglas en inglés) y han demostrado tener un perfil de eficacia y seguridad aceptable en estudios clínicos específicos en EII³.

Tras el vencimiento de la patente de alguno de estos medicamentos innovadores, se ha iniciado un esfuerzo intenso para desarrollar versiones alternativas conocidas como «biocomparables», definidas como los medicamentos no innovadores que han demostrado calidad, eficacia y seguridad comparable a las del medicamento innovador. Los biocomparables pretenden ser estructuralmente idénticos a los medicamentos de referencia, pero ofreciendo un mejor costo-beneficio para el paciente y la institución de salud⁴.

Es importante destacar que el término «biocomparable» es sinónimo de «biosimilar», solo que en México la legislación tuvo que modificar su nomenclatura para no confundir al prescriptor y al paciente con una marca de medicamentos en nuestro país.

A diferencia de los medicamentos genéricos, las proteínas recombinantes como los anticuerpos monoclonales son

moléculas estructuralmente más complejas, por lo que no hay «equivalencia absoluta» entre el medicamento innovador y el biocomparable: siempre presentarán diferencias, aunque mínimas, que determinan la necesidad de solicitar al fabricante los estudios de biocomparabilidad definidos como aquellos necesarios que demuestren calidad, eficacia y seguridad.

El biofármaco CT-P13 es el primer biocomparable del infliximab aprobado para enfermedades inflamatorias autoinmunes tanto en Europa y en Estados Unidos como, recientemente, en México⁵. El CT-P13 presentó estudios de calidad, farmacológicos y 2 ensayos clínicos aleatorizados denominados estudio PLANETAS⁶ (espondilitis anquilosante) y estudio PLANETRA⁷ (artritis reumatoide) como evidencia. En particular, la Food and Drug Administration y la European Medicines Agency también autorizaron su uso en otras indicaciones como psoriasis, artritis psoriásica y EII a través de un recurso regulatorio denominado «extrapolación de indicaciones» que indica la exención de estudios clínicos específicos para estas enfermedades tomando en cuenta el total de la evidencia demostrada por el fabricante durante el proceso de registro⁸.

En México, el CT-P13 (infliximab), conocido como Remsima[®], también ha sido aprobado recientemente para todas las indicaciones terapéuticas por medio de la extrapolación de indicaciones. Por lo cual, Remsima[®] está autorizado para ser empleado en EII tanto en pacientes *naive* como en aquellos en remisión. La controversia sobre esta práctica —la extrapolación y la intercambiabilidad entre medicamentos biotecnológicos— ha ido en aumento en nuestro país y a nivel mundial.

El objetivo de este estudio es revisar la evidencia disponible con respecto a la eficacia y seguridad en la intercambiabilidad/sustitución de medicamentos biotecnológicos innovadores y biocomparables en EII. Con base en esto, compartimos la postura y recomendaciones sobre el uso y discutimos la normativa mexicana a este respecto.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión técnica sobre la evidencia disponible con respecto al mantenimiento de la eficacia y seguridad de los medicamentos biocomparables en pacientes con EII en remisión.

Previamente, en una convocatoria académica para los autores del manuscrito, se programaron varias sesiones presenciales para desarrollar la investigación. Se definieron las siguientes palabras clave limitadas al idioma inglés: *biosimilar ulcerative colitis*; *biosimilar Crohn's disease*; *biosimilar inflammatory bowel disease*; *CT-P13*; *biosimilar infliximab*; *biosimilar adalimumab*; *ABP 501*; *ZRC 3197*; *biosimilar interchangeability*; *biosimilar switch*, que fueron buscadas en las bases de datos internacionales PubMed[®] y Ovid[®].

Se eligieron solo las publicaciones relevantes para el objetivo de la investigación con base en lo siguiente: 1) existe evidencia de cambio entre medicamento innovador y biocomparable específicamente en pacientes con EII en remisión; 2) son publicaciones en extenso con metodología definida y 3) se evaluó un número relevante de pacientes (no serie de casos ni comunicaciones breves). Las publicaciones

que no cumplieron estos 3 aspectos mencionados no fueron consideradas para la revisión. El tiempo límite de publicación electrónica permitido fue de los últimos 5 años, hasta agosto del 2017.

La evidencia fue presentada en sesiones académicas, sintetizada, discutida y consensuada con 9 de los 10 investigadores. No se realizó un análisis sistemático ni estadístico adicional ni se determinó metodológicamente el nivel de calidad de las publicaciones.

Resultados

Se encontraron registrados un total de 918 artículos en las bases de datos usando las palabras clave. Solo 254 publicaciones fueron relacionadas con medicamentos biocomparables, de las cuales 141 fueron manuscritos específicos de EII. Finalmente, de estos se consideraron 57 publicaciones y solo 9 reunieron los criterios de los investigadores para ser revisados y discutidos.

En el caso de ABP 501 (adalimumab) y ZRC 3197 (adalimumab) no se encontró evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad después del cambio de formulación: solo en otras enfermedades autoinmunes diferentes a la EII.

Asimismo, se encontraron 9 estudios de fase IV (farmacovigilancia) que reportan el mantenimiento de la eficacia y seguridad del CT-P13 en pacientes con EII en remisión. Los estudios se muestran en la [tabla 1](#) y son descritos a continuación.

Evidencia clínica del CT-P13 en el mantenimiento de la remisión

La no inferioridad del tratamiento después del cambio entre infliximab de Remicade[®] y el CT-P13 de Remsima[®] en sus diferentes indicaciones terapéuticas fue reportada por Jorgensen et al. en el estudio NOR-SWITCH (fase IV): un ensayo aleatorizado (razón 1:1), doble ciego, con 52 semanas de seguimiento. El objetivo primario fue valorar el empeoramiento de la enfermedad después del cambio de tratamiento al biocomparable con un margen de no inferioridad de hasta un 15%, asumiendo que no más del 30% de todos los pacientes empeoraría durante el seguimiento. Se incluyeron 408 pacientes con enfermedad inflamatoria crónica (EC, CUCI, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis en placa), que fueron evaluados mediante escalas clínicas respectivas en cada indicación. No se realizaron análisis estadísticos por indicación terapéutica en este estudio.

Los resultados globales indican que 53 de 202 pacientes (26%) con EII empeoraron con el tratamiento innovador (grupo sin cambiar al biocomparable) mientras que 61 de 206 pacientes (30%) empeoraron con el CT-P13 (grupo cambiado al biocomparable). No hubo diferencias significativas en el análisis estadístico global ni en la frecuencia de eventos adversos serios (cerca del 10%) y de inmunogenicidad⁹.

Por otro lado, Eberl et al. reportaron la ausencia de diferencias significativas en el porcentaje de anticuerpos antiinfliximab después del cambio de terapia. Sin embargo, un mayor número de pacientes con CUCI presentaron niveles

Tabla 1 Estudios de intercambiabilidad de CT-P13 en pacientes con diagnóstico de EII

Referencia	Diseño metodológico	País de origen	Pacientes (n)	Resultados clínicos
Jorgensen, 2017	Prospectivo	Noruega	EC (155) CUCI (91)	No se realizó análisis estadístico en el subgrupo con EII. Con el cambio I→B se reportó el empeoramiento de la enfermedad en el 26% con el innovador frente al 30% con el biocomparable. No se encontraron diferencias significativas en los datos agrupados. No hay diferencias significativas en eventos adversos
Eberl, 2017	Prospectivo	Finlandia	EC (32) CUCI o EII* (30)	El cambio I→B disminuyó los niveles séricos de infliximab en pacientes con CUCI, mas no en aquellos con EC. Sin cambios en la actividad de la enfermedad
Farkas, 2017	Prospectivo	Hungría	EC (57) CUCI (57)	Eficacia y seguridad comparables en EII. Tasas de respuesta comparables en CUCI y EC a la semana 54 (51%)
Smits, 2017	Cohorte prospectiva	Holanda	EC (57) CUCI (24) EII ^a (2)	El cambio I→B a un año de seguimiento no modificó la actividad de la enfermedad ni los marcadores de inflamación. No se reportaron eventos adversos serios
Argüelles-Arias, 2017	Prospectivo	España	EC (67) CUCI (31)	Tras el cambio I→B, el 87.5% de los pacientes con EC y el 92% con CUCI continuaron en remisión clínica (66.7 y 50%, respectivamente). El 7.5% de los pacientes presentaron eventos adversos
Guerrero-Puente, 2017	Observacional	España	EC (36)	El cambio de I→B en una cohorte de vida real de pacientes con EII en remisión clínica no parece tener un impacto significativo en los resultados clínicos a corto plazo. Los factores asociados con la recidiva fueron comparables a los esperados en pacientes que continúan con el tratamiento previo
Fiorino, 2017	Cohorte prospectiva	Italia	EII (97)	No hubo comparaciones directas entre pacientes <i>naïve</i> y con el cambio I→B. Datos preliminares en aproximadamente 5 meses de seguimiento indican la ausencia de modificaciones en la actividad de la enfermedad
Sieczkowska, 2016	Prospectivo	Polonia	EC pediátricos (32) CUCI pediátricos (7)	El cambio I→B mantuvo la tasa de remisión cerca del 80% en ambos grupos a 10 semanas de seguimiento. No hubo cambios significativos en el perfil de seguridad
Jung, 2015	Retrospectivo	Corea	EC (27) CUCI (9)	La eficacia después del cambio I→B fue mantenida en el 92.6% de los pacientes con EC y en el 66.7% con CUCI. Los eventos adversos relacionados con el medicamento ocurrieron en el 11.8% de los pacientes
Park, 2015	Farmacovigilancia	Corea	EC (25) CUCI (11)	El cambio I→B logró el mantenimiento en el control de la enfermedad en el 87% de los pacientes y en la tasa de remisión clínica del 45.5%

I→B: del medicamento innovador al medicamento biocomparable; n: número de pacientes.

^a Enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable.

séricos de infliximab significativamente menores después del cambio. Este fenómeno farmacológico no fue observado en pacientes con EC¹⁰.

Asimismo, la experiencia clínica con CT-P13 fue reportada por Farkas et al. en un estudio de 54 semanas de seguimiento. Pacientes con EC y CUCI fueron monitoreados para evaluar el mantenimiento de la remisión después del cambio de terapia. La tasa de respuesta clínica (51%) se mantuvo comparable en ambos grupos con aquellas alcanzadas a la semana 14 (65.5 y 75.5%, respectivamente)¹¹.

Smits et al. reportaron la ausencia de cambios significativos en la escala de actividad de la enfermedad y en los marcadores inflamatorios en EII durante un año de seguimiento en 83 pacientes monitoreados después del intercambio y solo el 7% de los pacientes interrumpieron la terapia con CT-P13 debido a los eventos adversos. Adicionalmente, se detectó que el 8% de los pacientes fueron positivos a anticuerpos anti-infliximab¹².

Resultados semejantes fueron publicados por Jung et al. en un estudio retrospectivo y multicéntrico con 54 semanas de seguimiento en pacientes con EC (n = 27) y CUCI (n = 9). Aquí, el 92.5% de los pacientes mantuvieron la tasa de respuesta clínica alcanzada con el tratamiento previo¹³.

Recientemente, Argüelles-Arias et al. demostraron la efectividad y seguridad del cambio a CT-P13 en 98 pacientes con EII a los 6 meses de seguimiento. Tanto en EC como en CUCI se mantuvo la remisión alcanzada con el tratamiento previo (66.7 y 50%, respectivamente). No hubo diferencias significativas en el perfil de seguridad después del cambio¹⁴.

En el estudio poscomercialización realizado por Park et al., estos reportaron un total del 87% en control de la enfermedad, del cual el 45.5% alcanzó o mantuvo la remisión clínica¹⁵.

En el estudio de farmacovigilancia PROSIT-BIO de Fiorino et al. participaron 31 centros hospitalarios en Italia. Los investigadores destacan datos relevantes con respecto al mantenimiento de la eficacia y seguridad en 313 pacientes con EC y en 234 con CUCI, de los cuales 97 pacientes habían sido cambiados al CT-P13. No se encontraron modificaciones en la actividad de la enfermedad a los 5 meses de seguimiento¹⁶.

En otro estudio observacional, Guerrero-Puente et al. evaluaron la eficacia, seguridad, biodisponibilidad y los factores asociados con la recaída después del cambio al biocomparable. Se seleccionó a 36 pacientes con EC, no se encontraron diferencias significativas en la respuesta clínica a corto plazo y no hubo modificaciones en la concentración sérica del biofármaco¹⁷.

Finalmente, en población pediátrica se encontró poca información: solo destacó el estudio de Siczowska et al., quienes mostraron resultados con respecto a la intercambiabilidad al biocomparable en pacientes pediátricos con EII. Fue un estudio prospectivo de colaboración con 3 hospitales: en total, se seleccionó a 32 pacientes con EC y a 7 con CUCI. La edad osciló entre 3 y 15 años, con un promedio de 12 años. El mantenimiento de la remisión se conservó en el 80% de los pacientes, sin modificaciones significativas después del cambio de tratamiento a las 10 semanas de monitoreo. El perfil de seguridad del CT-P13 fue consistente con el reportado por el medicamento de referencia¹⁸.

Discusión

El objetivo de esta investigación fue revisar la evidencia disponible con respecto al mantenimiento de la eficacia y seguridad de los medicamentos biocomparables en pacientes con EII en remisión. Previamente, se han descrito los estudios de eficacia y seguridad en pacientes *naïve*¹⁹. Sin embargo, existe gran controversia sobre la evidencia en el mantenimiento después del cambio del medicamento biotecnológico innovador al biocomparable, así como sobre el vacío en la regulación sanitaria con respecto a la intercambiabilidad entre medicamentos biotecnológicos. En nuestro mejor conocimiento, no existe una publicación previa que aborde este tema en nuestro país.

Debido a que los candidatos a biocomparables de adalimumab ABP 501 y ZRC 3197 todavía no se comercializan en México y no se encontraron estudios disponibles, no fue posible describir una discusión sobre su uso.

En general, la experiencia clínica con el biocomparable Remsima® CT-P13 (infliximab) tiende a resultados positivos que apoyan el uso en EII. De acuerdo a los resultados, el cambio de la terapia, al parecer, no modifica los marcadores inflamatorios de la enfermedad y tampoco impacta negativamente en el mantenimiento de la remisión lograda con el tratamiento previo. No obstante, habrá que considerar que en México aún no existe experiencia clínica suficiente debido, al menos en parte, a la reciente aprobación de Remsima®, por lo que es necesario generar experiencia y determinar la carga económica y social que implican estas enfermedades tanto para el paciente como para el sistema de salud.

Observamos que la información disponible es poca y que sus criterios metodológicos son heterogéneos, lo que, en parte, es comprensible, al tratarse de estudios en fase IV (farmacovigilancia) y ante la falta de ensayos iniciales del CT-P13 en EII. Por lo tanto, nuestra investigación podría presentar la limitante de no haber determinado el nivel de la evidencia mediante un análisis sistemático o estadístico adicional (por ejemplo, un metaanálisis) debido a que nuestra investigación es una revisión bibliográfica que aproximará al especialista al tema de los biocomparables. Consideramos que evaluaciones posteriores serían necesarias para profundizar en la evidencia.

Sin embargo, las implicaciones médicas que ocasionaría la introducción de biocomparables en la EII las describimos a continuación.

Marco legal en México

En el artículo 222 bis del Reglamento de Insumos de la Ley General de Salud se define un medicamento biocomparable como aquel medicamento no innovador que ha demostrado tener calidad, eficacia y seguridad comparables con el medicamento de referencia²⁰. Además, los requisitos técnicos de biocomparabilidad se encuentran descritos en las Normas Oficiales Mexicanas 257, 177 y 220, en las cuales se basa la autoridad sanitaria, al menos en parte, para emitir el registro sanitario de un medicamento biocomparable²¹⁻²³.

No encontramos definido en un documento o guía oficial los términos y criterios específicos para la intercambiabilidad y extrapolación entre medicamentos biotecnológicos lo cual, potencialmente, provocaría incertidumbre sobre su práctica.

Intercambiabilidad

La intercambiabilidad se conoce como la sustitución de un medicamento por otro de la misma composición farmacéutica, que se espera que tenga el mismo efecto terapéutico y que mantenga la eficacia y seguridad alcanzadas en pacientes estabilizados con el tratamiento previo²⁴.

La intercambiabilidad entre medicamentos biotecnológicos es un tema controversial. En los Estados Unidos, la Food and Drug Administration ha manifestado oficialmente que la intercambiabilidad compete a cada estado, y permanece neutral en el tema. Por otro lado, la European Medicines Agency tampoco indica recomendaciones ni requiere estudios de intercambiabilidad para el registro sanitario de biocomparables, dejando la decisión a cada país miembro, al médico o al farmacéutico²⁵.

En la normativa mexicana no encontramos una clara definición del proceso para demostrar intercambiabilidad entre innovador y biocomparable, a diferencia de la definición de medicamentos genéricos, en la que el Consejo de Salubridad General en México a través de la comisión de expertos para las pruebas de intercambiabilidad determina una serie de requisitos metodológicos para demostrar esta cualidad entre medicamentos con la misma composición cuali-cuantitativa²². Sin embargo, la regulación sanitaria de medicamentos genéricos no es aplicable a los biocomparables por las claras diferencias farmacológicas entre ellos y por los diferentes procesos de producción^{1,2}.

Además, la adquisición del medicamento biotecnológico, en la mayoría de las ocasiones, es por medio de una institución pública debido su alto costo y al control en la farmacia. En este escenario, tanto el medicamento innovador como el biocomparable legalmente comparten la misma clave del sector salud²⁰, no se hace distinción entre ellos, hecho por el cual una institución de salud puede promover el cambio de la terapia sin consentimiento del paciente y del médico o con evidencia que demuestre su eficacia. Esto deja un vacío importante en la trazabilidad real del tratamiento y la eficiencia en la operatividad de la farmacovigilancia. No encontramos motivo válido para cambiar la terapia biotecnológica de un paciente que se encuentra en remisión gracias a un tratamiento previo, independientemente del costo del tratamiento. Consideramos que esta práctica no médica contrapone los principios bioéticos de la medicina y el derecho de protección a la salud.

Sin embargo, reconocemos que las ventajas de compartir la clave del sector salud recaen en mayor competitividad de precios en este tipo de insumos que potencialmente se traduciría en mayor acceso al paciente y en la minimización del desabasto de medicamentos. Por lo tanto, el cambio del tratamiento innovador al biocomparable es debatible.

La Food and Drug Administration publicó recientemente una guía general para evaluar la intercambiabilidad de productos biotecnológicos. En ella, recomienda realizar

estudios prospectivos que evalúen la no inferioridad del tratamiento en al menos 2 cambios de formulación²⁶.

El estudio de fase IV diseñado específicamente para demostrar la intercambiabilidad entre infliximab, el medicamento innovador, frente al CT-P13 en todas las indicaciones terapéuticas fue el estudio NOR-SWITCH, un ensayo independiente sin financiamiento del fabricante. Aunque los autores no realizaron comparaciones por subgrupos, nosotros analizamos los datos de manera puntual y encontramos que 14 de 78 pacientes (17.9%) con EC empeoraron con el tratamiento innovador (grupo no cambiado al biocomparable) en contraste con 23 de 77 pacientes (29.8%) con CT-P13 (grupo cambiado al biocomparable) en un tiempo de seguimiento de 54 semanas. A su vez, 3 de 47 pacientes (6.3%) con CUCI empeoraron con el tratamiento innovador (grupo no cambiado) mientras que 5 de 46 pacientes (10.8%) empeoraron con CT-P13 (grupo cambiado al biocomparable). Más subanálisis estadísticos aportarían evidencia sobre la consistencia de las conclusiones del estudio.

Los resultados NOR-SWITCH⁹ generaron controversias durante la elaboración de este manuscrito. Por ejemplo, 1) en la aleatorización de los pacientes no se consideró el fenotipo de la enfermedad o la definición de «estable», lo cual se refleja en un mayor sesgo en la conclusión de los resultados; 2) no se definió qué pacientes estaban en remisión endoscópica; 3) los resultados estadísticos de no inferioridad mostraron una alta variabilidad en la respuesta clínica en cada subgrupo poblacional, no así en el conjunto total; 4) cabe destacar que en EII la respuesta fue menos variable comparada con las de las otras poblaciones; no obstante, resulta controversial la decisión de tomar como objetivo primario el empeoramiento de la enfermedad, ya que la no inferioridad se refiere a un término estadístico y el empeoramiento, a un término clínico; 5) las escalas utilizadas para valorar la actividad de la enfermedad son clínicas, sin tomar en cuenta las escalas endoscópicas y 6) no se presenta estratificación por subgrupos de los datos de seguridad después del cambio.

Un estudio sólido que considerase estas variables aportaría un mayor nivel de evidencia y solidez para demostrar la intercambiabilidad entre infliximab innovador y biocomparable. Los resultados de NOR-SWITCH no son aún concluyentes para demostrar intercambiabilidad y es conveniente esperar los resultados en su fase de extensión.

Inmunogenicidad

El proceso de inmunogenicidad, es decir, la producción de anticuerpos antifármaco, es de relevancia clínica debido a que tienen el potencial de modificar la respuesta terapéutica o ciertos aspectos farmacocinéticos-farmacodinámicos. Por ahora, contamos con pruebas especiales de laboratorio para medir el nivel de anticuerpos antifármaco (por ejemplo, prueba de ELISA). Lamentablemente, es poco frecuente su medición rutinaria en la práctica clínica debido a la falta de esta tecnología en nuestros hospitales, además de la heterogeneidad en la estandarización de la metodología analítica por parte de los laboratorios, la baja sensibilidad en presencia del biofármaco y la gran variabilidad de resultados reportados en la literatura son factores que nos limitan el uso frecuente.

Se ha demostrado que la inmunogenicidad depende en gran parte del grado de «humanización» genética de la proteína recombinante²⁷, independientemente de si es innovadora o biocomparable, mientras los biofármacos sean semejantes en su estructura y conserven la calidad del medicamento de manera consistente entre lote y lote²⁸.

En teoría, los biocomparables no deberían producir mayor inmunogenicidad comparados con el innovador, debido a que conservan los mismos epítomos inmunodominantes, que son regiones de aminoácidos que actúan como determinantes antigénicos con la capacidad de producir anticuerpos. Ben-Horin et al. demostraron que los anticuerpos antiinfluximab sistémicos (policlonales) que circulan en el paciente no son diferentes y reconocen a la misma molécula, el infliximab²⁹.

También Baert et al. reportaron que la presencia sistémica de anticuerpos antiinfluximab aumenta el riesgo de reacciones adversas durante la infusión y se relaciona con la pérdida de la respuesta en pacientes con EII³⁰. Del mismo modo, Farrel et al. observaron que pacientes en remisión resultaron con menor concentración sérica de anticuerpos antiinfluximab, de manera similar a los inmunosuprimidos con premedicación, al contrario de aquellos que perdieron la respuesta clínica³¹.

En pacientes sensibilizados previamente con alguna terapia biotecnológica existe poca información. Bálint et al. hallaron que estos desarrollaron mayor frecuencia de reacciones adversas periinfusión y presentaron un aumento significativo en la concentración sérica de anticuerpos antiinfluximab comparados con pacientes *naïve*³². Estudios recientes han confirmado los mismos hallazgos y han sido descritos ampliamente por Hindryckx et al.³³.

Con base en lo anterior, proponemos que, en el caso excepcional de encontrar aumento en la inmunogenicidad con el intercambio de la terapia, debe existir algún mecanismo fisiopatológico, aún no entendido completamente, por el cual el sistema inmunológico «rompe su tolerancia» al medicamento biocomparable y, por ende, el cambio al biocomparable podría ser un factor de riesgo. Recomendamos, de ser posible, la medición de anticuerpos antifármaco antes y después del intercambio en un tiempo razonable con el propósito de descartar variables que afectarían la remisión clínica del tratamiento en pacientes previamente sensibilizados, además de tomar en cuenta las otras causas conocidas, tales como, la premedicación/comedicación inmunosupresora, la concomitancia de medicamentos no biotecnológicos, el esquema de optimización del tratamiento, el perfil de glicosilación heterogéneo del biocomparable con respecto al innovador y las posibles inconsistencias en la calidad de la fabricación del medicamento, entre otros factores.

Por otro lado, el tema de las infecciones oportunistas que aparecen por la inhibición del TNF α en el tratamiento a largo plazo también debe abordarse integralmente en los ensayos clínicos, debido a que han sido reportados problemas durante la infusión intravenosa o los derivados del uso del dispositivo médico para aplicar la dosis subcutánea³⁴. Sin embargo, los estudios del biocomparable abundan poco en este tema.

Finalmente, el perfil de seguridad a largo plazo puede ser un diferenciador clave al momento de la intercambiabilidad entre medicamentos biotecnológicos. Por ejemplo, en el estudio PLANETAS (espondilitis anquilosante) en su

fase de extensión a 102 semanas, se reportó que el tratamiento no fue inferior después del cambio al CT-P13, al igual que en la fase de extensión en el estudio PLANETRA (artritis reumatoide)^{35,36}. Cabe destacar que la frecuencia de eventos adversos en pacientes con espondilitis anquilosante cambiados al biocomparable fue de 71.4% mientras que en el grupo de pacientes *naïve* iniciados con CT-P13 fue de 48.9%. Se observa una diferencia del 22.5% entre grupos con el mismo CT-P13 y esto podría apoyar nuestra recomendación de generar evidencia específica en EII debido a que las variables clínicas en remisión y *naïve* son diferentes, no necesariamente extrapolables.

Extrapolación de indicaciones en enfermedad inflamatoria intestinal

Se ha definido como extrapolación de indicaciones el recurso regulatorio en el que se exenta de estudios clínicos al medicamento biotecnológico en determinadas indicaciones terapéuticas con el propósito de obtener un permiso de comercialización, tomando en cuenta el total de la evidencia demostrada por el fabricante durante el proceso de registro, en términos de calidad, eficacia y seguridad en las indicaciones principales⁸.

En México, la extrapolación se decide en el ámbito regulatorio después de una evaluación «caso por caso» de los factores relacionados con la estructura bioquímica y la función de un biocomparable con base en la opinión de comités de expertos de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios³⁷.

Los criterios técnico-científicos en que se basan las agencias sanitarias para conceder la extrapolación son: 1) que ambos biofármacos tengan el mismo mecanismo farmacológico; 2) que presenten la misma vía de administración y composición farmacéutica; 3) que la eliminación del biofármaco sea lineal (dosis dependiente); 4) que presenten estudios de bioequivalencia farmacocinética; 5) que presenten estudios clínicos en modelos suficientemente sensibles y 6) que se haya caracterizado de manera sólida el perfil de seguridad, no solo la inmunogenicidad, entre otros aspectos³⁸⁻⁴¹.

Sin embargo, la evidencia ha demostrado que el mecanismo de acción farmacológico y el comportamiento farmacocinético de los anti-TNF α no son lo mismo en todos ellos⁴², lo cual explicaría, al menos en parte, las diferencias clínicas que encontramos en la práctica médica. Esto nos lleva a reflexionar seriamente sobre el impacto clínico de la extrapolación de indicaciones en EII, debido a que el mecanismo no es estrictamente el mismo y en su momento no fue caracterizado de manera amplia por el fabricante del medicamento innovador.

No obstante, discutimos los potenciales beneficios de la extrapolación y concluimos que recaerían en varios aspectos: 1) el propósito de no exponer al paciente a riesgos innecesarios que podrían presentarse en un estudio redundante, lo cual implica un debate bioético respecto al beneficio de la investigación clínica; 2) la dificultad de realizar un estudio sólido, por el limitado tamaño de la muestra en EII; 3) su financiamiento, lo que aumentaría el costo del tratamiento y 4) estimular la competencia económica

para favorecer el acceso a un mayor número de pacientes mediante la aprobación expedita de biocomparables.

Concluimos que la extrapolación induce incertidumbre y se origina debido a que el recurso regulatorio subyace en la evaluación del medicamento y no en las variables clínicas asociadas a la enfermedad, que modifican la respuesta del medicamento de manera importante y no son consideradas en los estudios clínicos, necesarios para apoyar la prescripción. Esto implica una desventaja en la práctica médica, debido a que la toma de decisiones por parte del médico especialista siempre es basada en la evidencia clínica y en la experiencia generada con el medicamento previo.

La aceptación médica generalizada sobre la extrapolación de indicaciones como recurso regulatorio no será tarea fácil para los fabricantes de biocomparables en EII mientras no se procuren los canales de comunicación adecuados más allá de aspectos normativos de autorización de medicamentos, no siempre cercanos al prescriptor y al paciente.

Posicionamiento y recomendaciones

1. Apoyamos la introducción de los medicamentos biocomparables en la enfermedad inflamatoria intestinal en nuestro país.
2. Sin embargo, la biocomparabilidad sigue siendo un tema con poca difusión dentro de la comunidad médica especialista de la enfermedad.
3. Aunque no existe un registro epidemiológico sobre EII en México, los centros de referencia nacional han observado una tendencia al alza en el número de casos, lo cual implica un mayor requerimiento de terapias biotecnológicas o de nuevas opciones de tratamiento. Los medicamentos biocomparables son una alternativa terapéutica para lograr un mayor acceso en beneficio de los pacientes con EII.
4. Debido a que la EII tiene variables clínicas diferentes a otras enfermedades inflamatorias autoinmunes, recomendamos realizar estudios clínicos específicos en la indicación. Lo anterior tiene como propósito recomendar el uso de biocomparables con mayor certeza y con la máxima información a los pacientes que acuden a consulta médica.
5. En la actualidad, ningún medicamento biocomparable tiene definida claramente la evidencia específica para ser extrapolable de la enfermedad reumática a EII, por lo tanto, su recomendación no debe ser generalizada. Estaríamos de acuerdo con la extrapolación de indicaciones siempre y cuando la evidencia se haya definido previamente bajo un consenso oficial o exista difusión por parte de las agencias sanitarias o el fabricante del biocomparable sobre los criterios con los que sustentaron el permiso de comercialización.
6. México cuenta con una normativa líder en Latinoamérica para la evaluación de medicamentos biocomparables; no obstante, los criterios para la extrapolación de enfermedades reumáticas a EII son aspectos con poca claridad, por lo tanto, se necesita mayor evidencia para su recomendación.
7. La falta de una definición clara de intercambiabilidad entre biotecnológicos en México es un vacío legal y provoca que el concepto clínico se vea como un

tema administrativo, sin tomar en cuenta la evidencia médico-científica necesaria para establecer un pronóstico preciso del paciente.

8. Estamos a favor de la intercambiabilidad entre productos biotecnológicos, siempre y cuando la decisión sea consensuada entre el médico y el paciente, además de ser sustentada con el máximo nivel de evidencia científica.
9. No recomendamos la intercambiabilidad o sustitución automática por indicaciones no médicas debido al riesgo potencial de modificar la respuesta al tratamiento previo y a los dilemas bioéticos que se presentarían en la relación médico-paciente.
10. Recomendamos a los fabricantes de biocomparables que realicen estudios de intercambiabilidad específicos en EII desde el desarrollo clínico inicial.
11. Se invita a la comunidad médica gastroenterológica y especialista en EII, así como a los profesionales de la salud, a reportar todos los eventos adversos y la falta de eficacia de todos los medicamentos para impulsar la cultura de la farmacovigilancia dentro de la práctica clínica.

Financiación

Ninguno de los autores recibió financiamiento ni pago de ninguna especie para la realización del presente manuscrito.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

La postura expresada por los expertos es de carácter unánime y no refleja necesariamente la visión de la institución en que laboran cada uno.

Los Drs. C.M. del Real, B. Rubio y M. Rojas declaran haber recibido beca académica de Abbvie, Pfizer, Janssen y UCB para asistir al menos a un congreso médico. La Dra. Y. Gutiérrez declara haber recibido honorarios de Takeda por impartir conferencias y una beca académica de Abbvie para la asistencia, al menos, a un congreso médico. La Dra. X. Sánchez declara haber recibido beca académica de Janssen para la asistencia, al menos, a un congreso médico.

El Dr. A. Mayoral declara haber recibido honorarios de Abbvie, Pfizer y Janssen por impartir conferencias y una beca académica de Abbvie, Pfizer y UCB para la asistencia a congresos médicos así como por servicios de consultoría de marca por parte de Janssen. El Dr. A. Esquivel declara haber recibido honorarios profesionales de Abbvie y Pfizer por impartir conferencias y por consultoría de marca.

El Dr. J.L. Rocha declara haber recibido beca de Abbvie, Pfizer, Janssen y UCB para la asistencia, al menos, a un congreso médico y honorarios profesionales de Abbvie, Pfizer y Janssen por impartir conferencias. Finalmente, el Dr. J. Yamamoto declara haber recibido honorarios de Abbvie, Pfizer, Janssen y UCB por impartir conferencias y una beca académica de Abbvie para la asistencia, al menos, a un congreso médico así como honorarios profesionales por parte de Bristol por haber participado en un estudio clínico. El Dr. J. Ramos declara no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen la valiosa participación de la Dra. Azucena Casanova y del Dr. Alejandro García Martínez para la elaboración del manuscrito.

Referencias

- Gupta SK, Shukla P. Sophisticated cloning, fermentation, and purification technologies for an enhanced therapeutic protein production: A review. *Front Pharmacol.* 2017;8:419.
- Stryjewska A, Kiepusa K, Librowski T, et al. Biotechnology and genetic engineering in the new drug development. Part I. DNA technology and recombinant proteins. *Pharmacol Rep.* 2013;65:1075–85.
- Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. Anti-TNF-alpha inhibitors: A new therapeutic approach for inflammatory immune-mediated diseases: an update upon efficacy and adverse events. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22:557–65.
- Rinaudo Gaujous M, Paul S, Tedesco ED, et al. Review article: Biosimilars are the next generation of drugs for liver and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:914–24.
- Gabbani T, Deiana S, Annesse V. CT-P13: Design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1653–61.
- Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1605–12.
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: The PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1613–20.
- Ben-Horin S, Vande Castele N, Schreiber S, et al. Biosimilars in inflammatory bowel disease: Facts and fears of extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1685–96.
- Jorgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): A 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389:2304–16.
- Eberl A, Huoponen S, Pahikkala T, et al. Switching maintenance infliximab therapy to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:1378–453.
- Farkas K, Rutka M, Ferenci T, et al. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective and safe in maintaining remission in Crohn's disease and ulcerative colitis-experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17:1325–32.
- Smits LJ, Grelack A, Derix LA, et al. Long-term clinical outcomes after switching from Remicade® to biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease. 2017;62:3117–22.
- Jung YS, Park DI, Kim YH, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1705–12.
- Argüelles Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, et al. Effectiveness and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with inflammatory bowel disease in real life at 6 months. *Dig Dis Sci.* 2017;62:1305–12.
- Park SH, Kim YH, Lee JH, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9:35–44.
- Fiorino G, Manetti N, Armuzzi A, et al. The PROSIT-BIO cohort: A prospective observational study of patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab biosimilar. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:233–43.
- Guerrero Puente L, Iglesias Flores E, Benítez JM, et al. Evolution after switching to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients in clinical remission. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40:595–604.
- Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A, et al. Switching between infliximab originator and biosimilar in paediatric patients with inflammatory bowel disease. Preliminary observations. *J Crohn's Colitis.* 2016;10:127–32.
- Komaki Y, Yamada A, Komaki F, et al. Systematic review with meta-analysis: The efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1043–57.
- Ley General de Salud, art. 222 bis, título XII: Control sanitario de productos y servicios y de su importación y exportación. Capítulo IV: Medicamentos.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, instalación y operación de la farmacovigilancia.
- Kurki P, van Aerts L, Wolff Holz E, et al. Interchangeability of biosimilars: A European perspective. *BioDrugs.* 2017;31:83–91.
- Daller J. Biosimilars: A consideration of the regulations in the United States and European Union. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;76:199–208.
- US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product. Guidance for industry. Food and Drug Administration; 2017.
- Pecoraro V, De Santis E, Melegari A, et al. The impact of immunogenicity of TNF α inhibitors in autoimmune inflammatory disease. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017;16:564–75.
- Van Beers MM, Bardor M. Minimizing immunogenicity of biopharmaceuticals by controlling critical quality attributes of proteins. *Biotechnol J.* 2012;7:1473–84.
- Ben Horin S, Yavzori M, Benhar I, et al. Cross-immunogenicity: Antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut.* 2016;65:1132–8.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:601–8.
- Farrell RJ, Alshahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;124:917–24.
- Bálint A, Rutka M, Végh Z, et al. Frequency and characteristics of infusion reactions during biosimilar infliximab treatment

- in inflammatory bowel diseases: Results from Central European nationwide cohort. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:885–90.
33. Hindryckx P, Novak G, Vande Casteele N, et al. Incidence, prevention and management of anti-drug antibodies against therapeutic antibodies in inflammatory bowel disease: A practical overview. *Drugs.* 2017;77:363–77.
 34. Giezen TJ, Mantel Teeuwisse AK, Meyboom RH, et al. Mapping the safety profile of biologicals: A disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database VigiBase. *Drug Saf.* 2010;33:865–78.
 35. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:346–54.
 36. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:355–63.
 37. Ley General de Salud. Reglamento de insumos para la salud, título sexto: autorizaciones y avisos. Capítulo III: Registros. Art. 177 bis-2, bis-5.
 38. Chang S, Hanauer S. Extrapolation and interchangeability of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15:53–70.
 39. Schellekens H, Lietzan E, Faccin F, et al. Biosimilar monoclonal antibodies: The scientific basis for extrapolation. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15:1633–46.
 40. McConachie S, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Biosimilars in inflammatory bowel disease-accumulating clinical evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10:391–400.
 41. Ben Horin S, Vande Casteele N, Schreiber S, et al. Biosimilars in inflammatory bowel disease: Facts and fears of extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1685–96.
 42. Eder P, Linke K, Witowski J. Update on the mechanisms of action of anti-TNF- α antibodies and their clinical implications in inflammatory bowel disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126:772–80.



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad

M.E. Icaza-Chávez*

Titular de Gastroenterología, Universidad Anáhuac Mayab, Hospital Star Médica de Mérida, Mérida, Yucatán, México

Recibido el 25 de febrero de 2013; aceptado el 16 de abril de 2013

Disponible en Internet el 28 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Microbiota;
Disbiosis;
Obesidad;
Microbioma;
Intestino;
Síndrome de intestino irritable

KEYWORDS

Microbiota;
Dysbiosis;
Obesity;
Microbiome;
Intestine;
Irritable bowel syndrome

Resumen La microbiota intestinal es la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo. Muchos grupos de investigadores a nivel mundial trabajan descifrando el genoma de la microbiota. Las técnicas modernas de estudio de la microbiota nos han acercado al conocimiento de un número importante de bacterias que no son cultivables, y de la relación entre los microorganismos que nos habitan y nuestra homeostasis. La microbiota es indispensable para el correcto crecimiento corporal, el desarrollo de la inmunidad y la nutrición. Las alteraciones en la microbiota podrían explicar, por lo menos en parte, algunas epidemias de la humanidad como el asma y la obesidad. La disbiosis se ha asociado a una serie de trastornos gastrointestinales que incluyen el hígado graso no alcohólico, la enfermedad celíaca y el síndrome de intestino irritable. En el presente trabajo trataremos sobre la nomenclatura, las técnicas de estudio modernas, las funciones de la microbiota intestinal y la relación que tiene con la salud y la enfermedad.

© 2013 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Gut microbiota in health and disease

Abstract Gut microbiota is the community of live microorganisms residing in the digestive tract. There are many groups of researchers worldwide that are working at deciphering the collective genome of the human microbiota. Modern techniques for studying the microbiota have made us aware of an important number of nonculturable bacteria and of the relation between the microorganisms that live inside us and our homeostasis. The microbiota is essential for correct body growth, the development of immunity, and nutrition. Certain epidemics affecting humanity such as asthma and obesity may possibly be explained, at least partially, by alterations in the microbiota. Dysbiosis has been associated with a series of gastrointestinal disorders that include non-alcoholic fatty liver disease, celiac disease, and irritable bowel syndrome. The present article deals with the nomenclature, modern study techniques, and functions of gut microbiota, and its relation to health and disease.

© 2013 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

* Calle 26, No. 199 entre 15 y 7, Fraccionamiento Altabrisa, Mérida, Yucatán, México. Teléfono: 01(999)9435282.
Correo electrónico: maruicaza@gmail.com

Introducción

Lo que sabemos de la interesante relación entre el ser humano y los microorganismos que residen en él se ha multiplicado en los últimos años. Ya no denominamos a estos seres vivos «flora intestinal» ni los consideramos simplemente comensales. Los humanos somos, de hecho, «superorganismos» gobernados, en parte, por los microorganismos que hospedamos¹. Los objetivos de esta revisión son acercarnos a los términos empleados actualmente en el boyante campo de la microbiota humana, en particular de la microbiota intestinal, conocer las profundas implicaciones de la dieta y el medio ambiente en la microbiota normal y anormal, y por último, esbozar un panorama de la relación entre la microbiota y las enfermedades gastrointestinales.

Se realizó una revisión de la literatura por medio de la consulta de las bases de datos de PubMed de los últimos 15 años, así como de los estudios presentados en la Digestive Diseases Week en San Diego, California, en 2012, y en la United European Gastroenterology Week en Amsterdam, en el mismo año.

Microbiota y otros conceptos

Actualmente se utilizan una serie de términos con los cuales conviene que nos familiaricemos. El término *microbiota* hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. La microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas², incluso más que el suelo, el subsuelo y los océanos. En el intestino grueso de los mamíferos la cifra de microorganismos se eleva a 10^{12} - 10^{14} . Este número es mayor, incluso, que el de células humanas³. El ecosistema microbiano del intestino (microbiota intestinal) incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, y una serie variable de microorganismos que solo lo hacen de manera transitoria. Al conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos se le denomina *microbioma*. El microbioma humano se refiere a la población total de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano, incluyendo el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel⁴. El Proyecto del Microbioma Humano ha identificado aproximadamente al 30% de la microbiota intestinal⁵, y junto con el proyecto Metagenómica del Tracto Intestinal Humano en Europa, y muchos otros grupos, trabaja activamente para identificar a todos los genes de la microbiota.

A las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios se le ha denominado *disbiosis*. La disbiosis se ha asociado con afecciones tan disímiles como el asma, las enfermedades inflamatorias crónicas, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)⁶⁻⁸.

El estudio del microbioma ha presentado varios retos en el pasado: no todos los microorganismos son fáciles de cultivar. Sin embargo, las técnicas modernas de estudio del material genético han revolucionado nuestro conocimiento del microbioma. Algunos componentes de la microbiota requieren condiciones especiales para su cultivo, por lo que

Tabla 1 Conceptos sobre la microbiota

Microbiota	Comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado
Microbioma	Conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos
Microbioma humano	Microorganismos, genes y metabolitos del cuerpo humano: tracto gastrointestinal, genitourinario, tracto respiratorio y piel
Disbiosis	Alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero a estos cambios
Metagenoma	Complejo formado por el material genético del microbioma y del hospedero
Metagenómica	Análisis del material genético de las bacterias, directamente de una muestra del medio en estudio
Metatranscriptómica	Estudio del ARN total transcrito
Metaproteómica	Estudio de las proteínas
Metabolómica	Estudio de los perfiles metabólicos

tradicionalmente no eran detectados o no se conocían. Por ejemplo, la microbiota colónica tiene aproximadamente de 800 a 1.000 especies por individuo, pero el 62% de ellas no se conocían y el 80% de las bacterias identificadas por la metagenómica se consideran no cultivables⁹.

Los conceptos y avances en la «meta-ómica» aportan una ventana para comprender a la microbiota intestinal¹⁰ (tabla 1):

- La *metagenómica* es el análisis del material genético de las bacterias, directamente de una muestra del medio en estudio, con lo que se puede identificar a las bacterias que no se detectan con los cultivos.
- La *metatranscriptómica* estudia al ARN total transcrito.
- La *metaproteómica* se enfoca en los niveles de proteínas.
- La *metabolómica* estudia los perfiles metabólicos.
- El *metagenoma* es el complejo formado por los genes del hospedero y el microbioma.

Se han descrito varios sistemas de clasificación de los reinos biológicos (tabla 2). En 1990 Woese et al. introdujeron el término «dominio» para sustituir al de «reino» como

Tabla 2 Dos de las clasificaciones de los seres vivos

Woese et al. ¹¹		Whittaker ¹⁴	
Dominio	Reino	Imperio	Reino
<i>Archaea</i>	<i>Archaea</i>	<i>Prokaryota</i>	<i>Monera</i>
<i>Bacteria</i>	<i>Bacteria</i>	<i>Eukaryota</i>	<i>Fungi</i>
<i>Eukaria</i>	<i>Protista</i>		<i>Protista</i>
	<i>Plantae</i>		<i>Plantae</i>
	<i>Fungi</i>		<i>Animalia</i>
	<i>Animalia</i>		

orden taxonómico superior, dividiendo a todos los seres vivos en *Bacteria*, *Archaea* y *Eukarya*¹¹. Las arqueas, organismos unicelulares, antes agrupadas en el reino de las bacterias, tienen un material genético lo suficientemente distinto al de las bacterias como para clasificarlas en un dominio separado¹². Un descubrimiento reciente es la presencia en la microbiota intestinal de miembros del dominio *Archaea*, considerado actualmente distinto al dominio *Bacteria*. Un ejemplo de arqueas es el *Methanobrevibacter smithii*, productor de metano (CH₄), implicado en estudios recientes en el síndrome de intestino irritable (SII) con estreñimiento¹³.

El ARN ribosomal (ARNr) es la macromolécula más ampliamente usada en estudios de filogenia y taxonomía bacteriana¹⁵. La secuenciación de las regiones variables del gen que codifica para la subunidad 16S del ARNr (ARNr 16S) identifica el parecido filogenético de las bacterias y las arqueas, y permite clasificarlas sin el uso de cultivos. La información genética obtenida del microbioma por medio del ARNr 16S se agrupa en las llamadas unidades taxonómicas operacionales, de acuerdo con el porcentaje de semejanza de sus ARNr 16S. Cuando hay una semejanza en el ARNr 16S del 95% se habla de género, y cuando la semejanza es del 97%, se habla de especie¹⁶.

Alrededor del 50% de la masa fecal está constituida por bacterias. Esta población se compone de trillones de microorganismos pertenecientes, fundamentalmente, a 4 filas: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, con un predominio de las 2 primeras (90%)¹⁷.

Funciones de la microbiota

La microbiota intestinal ha pasado de considerarse un comensal acompañante, a considerarse un «órgano metabólico»¹⁸, con funciones en la nutrición, la regulación de la inmunidad y la inflamación sistémica¹⁹. Los mamíferos que crecen libres de gérmenes (LG) tienen un desarrollo corporal anormal, con pared intestinal atrófica, corazón, pulmones e hígado de bajo peso y sistema inmune inmaduro con niveles bajos de inmunoglobulinas²⁰. Backhed et al. demostraron que un grupo de ratones tenía un 40% más de grasa corporal que sus contrapartes LG sometidos a la misma dieta²¹, y que los ratones LG están protegidos de la obesidad ocasionada por dietas altas en grasa y azúcar²². Cuando a los ratones LG se les trasplanta microbiota obtenida del ciego de ratones normales («convencionalizar») ocurre un incremento significativo de su contenido de grasa corporal²¹. La microbiota intestinal tiene enzimas que transforman a los polisacáridos complejos de la dieta, que el intestino humano no puede digerir ni absorber, en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acético, propiónico y butírico. Los 2 primeros se absorben a la circulación portal y el tercero es empleado por los colonocitos como fuente de energía. Los AGCC pueden ser transportados al hígado para ser usados en la síntesis lipídica; de hecho, se estima que las calorías derivadas de esta digestión bacteriana constituyen alrededor del 10% de toda la energía que absorbemos²³. La cantidad de AGCC en el colon y en la sangre son importantes para la inmunorregulación del hospedero. Algunos estudios reportan efectos positivos de los AGCC en pacientes con alteraciones inflamatorias del intestino, de hecho, dichos individuos tienen concentraciones mucho menores de

AGCC²⁴⁻²⁶. Además, parece ser que la microbiota es capaz de modular los genes que afectan la disposición de la energía en los adipocitos². Los microbios y los vertebrados evolucionaron juntos a través de miles de años, y el funcionamiento normal del sistema digestivo e inmunológico depende de la presencia de la microbiota simbiótica²⁷.

Factores que influyen sobre la microbiota

Evolutivamente, en los mamíferos, los organismos que componen la microbiota son determinados por los tipos de fuentes nutricionales, siendo diferentes los perfiles de omnívoros, carnívoros y herbívoros²⁸. Las características de la dieta, junto con los factores genéticos, influyen en el predominio de unos microorganismos sobre otros²⁹. Después de tan solo un día de dieta de tipo occidental (alta en grasa y azúcar y baja en polisacáridos de las plantas), los ratones muestran cambios en su composición microbiana y en sus vías metabólicas, y en 2 semanas han desarrollado más adiposidad³⁰. La abundancia o escasez de alimento determinará la presencia o no de especies bacterianas que se reproducen bien cuando hay disponibilidad ilimitada de alimentos, o de especies más eficientes cuando los nutrientes son escasos^{29,31}. Los ratones sometidos a dietas de tipo occidental muestran un incremento de *Firmicutes* y una disminución de *Bacteroidetes*³⁰.

In utero, el ser humano carece de microbiota. Al nacer, el tracto gastrointestinal se coloniza inmediatamente. Hasta la vía de nacimiento (parto o cesárea) y el tipo de alimentación (seno materno o fórmula) ha demostrado producir diferencias en la microbiota intestinal³². Los perfiles fecales microbianos del lactante muestran un parecido marcado con los perfiles bacterianos del canal de parto y de la leche materna³³. Durante la infancia y a lo largo de la vida, la composición microbiana también cambia de acuerdo con la edad y la dieta³⁴. En los primeros 2 años de vida, la microbiota está dominada por las bifidobacterias³⁵. Posteriormente, la composición microbiana se diversifica y alcanza su máxima complejidad en el adulto, con cientos de filotipos dominados por *Bacteroidetes* y *Firmicutes*³⁶.

Aun cuando la microbiota intestinal cambia con el paso de los años, el medio ambiente y la microbiota materna durante el parto y la alimentación al seno parecen permanecer como factores muy importantes en el desarrollo de la microbiota en el futuro. Una vez establecida la microbiota en un individuo, es estable en el tiempo³⁷. En humanos, los miembros de la misma familia tuvieron comunidades bacterianas más parecidas entre ellos que en comparación con individuos no relacionados³⁸.

Arumugam et al. enunciaron recientemente el concepto de los enterotipos, con la idea de clasificar las distintas microbiotas de intestino humano, con base en la composición de sus comunidades bacterianas y de acuerdo con la abundancia de los diversos géneros bacterianos³⁹. Esto podrá facilitar la asociación de los distintos enterotipos con las diversas condiciones asociadas a la disbiosis. Estudios como este nos ayudarán a desenmarañar los datos con los que contamos, y poder correlacionar las distintas poblaciones microbianas con las entidades clínicas producto de la disbiosis.

Sin embargo, debemos tener cuidado al sacar conclusiones, y pensar que los cambios en la microbiota siempre son la causa y no la consecuencia de las modificaciones en la fisiología de los organismos. Por ejemplo, Purna et al. demostraron que los efectos en la microbiota asociados a la introducción de fibra en la dieta podrían estar relacionados con la velocidad del tránsito intestinal y no con la fibra misma, pues reprodujeron los mismos cambios en la microbiota al utilizar laxantes inertes⁴⁰.

Microbiota e inmunidad

La microbiota intestinal ejerce un importante efecto sobre la respuesta inmune del humano. En 1989, Strachan mostró que la disminución en la carga microbiana debida a la elevación de los estándares de higiene en los países desarrollados podría conducir a un incremento de las enfermedades autoinmunes⁴¹. La dieta y los efectos de esta en la microbiota intestinal y en la respuesta inmune se han postulado como posibles explicaciones para el incremento en la incidencia de enfermedades inflamatorias como el asma y la diabetes tipo 1 en los países desarrollados²⁷. Nuevos hallazgos sobre la microbiota intestinal y su capacidad inmunomoduladora coinciden con los datos epidemiológicos que conectan la obesidad y el asma o la obesidad y la diabetes tipo 1^{42,43}.

La mucosa intestinal ejerce funciones de inmunidad adaptativa ya que su sistema inmune tiene la capacidad de responder a una infinidad de antígenos, pero también existe la inmunidad innata que es el reconocimiento de determinados antígenos, y que es heredada filogenéticamente desde las plantas hasta los vertebrados. Estos antígenos se han llamado patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) e incluyen lípidos, lipopolisacáridos (LPS) y lipoproteínas. Los PMAP son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones. La interacción entre estos y los PMAP induce la producción de citocinas e interferones. Entre otros, los receptores de reconocimiento de patrones incluyen a los receptores tipo Toll (TLR), que son receptores transmembrana. Varios de los PMAP que son ligandos de los TLR contienen lípidos, indispensables para su actividad agonista, como los LPS bacterianos (endotoxinas bacterianas), ligandos de los TLR-4. Los LPS son componentes esenciales de la pared celular bacteriana. Aunque no son estrictamente factores de virulencia bacterianos, despiertan una intensa respuesta de la inmunidad innata. Los TLR se expresan en las células encargadas de la inmunidad innata, como macrófagos, células epiteliales, células endoteliales y adipocitos, y en el parénquima de algunos órganos⁴⁴, pero también en células de la inmunidad adaptativa, que incluyen a las células B, los mastocitos, las células T y las células dendríticas, las cuales son clave para el inicio de la inmunidad adaptativa⁴⁴. Las células dendríticas son un tipo de células presentadoras de antígenos, están ubicadas en la lámina propia, extienden sus apéndices entre las células epiteliales de la mucosa y muestran patrones moleculares de microorganismos patógenos y comensales⁴⁵. Las señales originadas en los TLR inducen a las células dendríticas a diferenciarse y a producir citocinas⁴⁶. Las células dendríticas presentan los antígenos a las células T y están implicadas tanto en funciones de defensa

como de tolerancia inmunológica a los alimentos y a los microorganismos⁴⁷.

Cuando los LPS se unen a los TLR-4 se produce una respuesta inflamatoria intensa con daño al tejido blanco. Los LPS se detectan en la circulación de individuos sanos y sus niveles se incrementan después de la ingestión de alimentos ricos en energía⁴⁸.

Hasta hace poco se consideraba al tejido adiposo como un mero compartimento de almacenaje, sin embargo, el adipocito es una célula endocrina activa productora de adipocinas⁴⁹. En la obesidad, además del incremento del volumen del adipocito, el tejido adiposo está infiltrado de macrófagos. Estos tienen 2 subpoblaciones: M_1 , que producen citocinas inflamatorias, y M_2 , que generan productos antiinflamatorios⁵⁰. Los TLR promueven el fenotipo M_1 , con el consiguiente incremento de citocinas proinflamatorias.

La «teoría de la higiene» supone que el exceso de limpieza y la disminución en la exposición a las bacterias a temprana edad impide el correcto desarrollo de los mecanismos inmunorreguladores, que previenen las respuestas inapropiadas de las células T y las enfermedades inflamatorias posteriores²⁷. Hansen et al. demostraron que los ratones LG que se «convencionalizan» a las 3 semanas de edad con contenido cecal de ratones normales modifican permanentemente la composición de su microbiota intestinal y desarrollan una respuesta inmune proinflamatoria, es decir, el corto periodo posnatal libre de gérmenes ejerció cambios adversos y permanentes en la inmunidad⁵¹. De manera interesante, si la convencionalización se realizaba en la primera semana de vida, no se reproducían estos efectos, lo que hace pensar que hay una ventana de tiempo en la cual se puede modificar permanentemente la inmunidad.

Hay diferencias radicales entre la microbiota intestinal de niños en África y la de niños en zonas urbanas de Europa. Los niños de Burkina Faso (África) tienen una dieta muy alta en fibra y su microbiota tiene grandes cantidades de *Bacteroidetes*, que hidrolizan los polisacáridos complejos de las plantas, y tienen mucha menor abundancia de *Firmicutes* que la microbiota de una cohorte europea⁵². Es interesante saber que las alergias y el asma son prácticamente inexistentes en las comunidades rurales de África.

La evidencia que apunta hacia una alteración de la microbiota intestinal en personas con alergia y asma se acumula²⁴. Los niños que viven en granjas tienen una incidencia menor de asma que los niños de la ciudad⁵³.

Microbiota y metabolismo

La obesidad resulta del incremento en el consumo de alimentos altos en energía, azúcares y grasas saturadas, sin embargo, parece ser que el simple incremento en la ingestión de calorías no explica completamente la actual epidemia de obesidad. Los ratones LG no aumentan su peso cuando se exponen a dietas altas en grasa y en hidratos de carbono, lo que hace suponer que la dieta no es suficiente para inducir la obesidad.

Se ha descrito una microbiota humana de «tipo obeso», asociada al exceso de peso y al síndrome metabólico, con un incremento de la razón *Firmicutes/Bacteroidetes*⁵⁴. Las *Bifidobacteria* y los *Bacteroides* spp. parecen ser protectores contra el desarrollo de obesidad⁵⁵. Esta podría tener un

componente microbiano, con probables implicaciones terapéuticas.

La colonización de ratones LG con la microbiota de ratones normales produce un incremento dramático de la grasa en 10-14 días, a pesar de una disminución en el consumo de alimentos. La capacidad para fermentar hidratos de carbono de la dieta varía ampliamente entre microorganismos y las evidencias apuntan hacia una mayor eficiencia de la microbiota intestinal de los individuos con sobrepeso para degradar los hidratos de carbono no digeribles de los vegetales²³. Turnbaugh et al.²³ demostraron que los ratones genéticamente obesos (ob/ob) tienen un 50% menos de *Bacteroidetes* y más *Firmicutes* que sus hermanos delgados. Comprobaron que la microbiota de los ratones obesos liberaba más calorías durante la digestión que la de los delgados. El fenotipo generador de obesidad puede ser transmisible: la implantación de la microbiota intestinal obesogénica en ratones LG trae como resultado una adiposidad incrementada en el ratón receptor²³.

Cuando se suministra a ratones con peso normal una dieta típica occidental elevada en calorías durante 8 semanas (aceptado mecanismo de generación de obesidad en ratones) se observa también una marcada reducción de *Bacteroidetes* y una manifiesta elevación de *Firmicutes*⁵⁶. Jumpertz et al. administraron a 12 personas delgadas y 9 obesas dietas variables en contenido calórico y compararon las calorías ingeridas con las calorías fecales. La modificación en la microbiota secundaria a la dieta, con un incremento del 20% de *Firmicutes* y la correspondiente disminución de *Bacteroidetes*, se asoció con un incremento en la recuperación de energía de aproximadamente 150 kcal⁵⁷.

Estos hallazgos han llevado a la hipótesis de que la microbiota de los individuos obesos puede ser más eficiente en la extracción de energía que la microbiota de los individuos delgados.

Se sabe que situaciones que ocurren alrededor del nacimiento incrementan el riesgo de desarrollar obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular en la etapa adulta⁵⁸, y la colonización inicial podría ser muy importante para determinar la composición final de la microbiota permanente en los adultos⁵⁹.

Algunos de los múltiples mecanismos metabólicos que asocian la microbiota con la obesidad y con sus trastornos relacionados, como la diabetes y el hígado graso, son los siguientes:

- La fermentación bacteriana de los polisacáridos de la dieta, que no pueden ser digeridos por el hospedero, con la consecuente producción de monosacáridos y AGCC. Los AGCC son sustratos de los colonocitos y precursores del colesterol y los ácidos grasos, son sustratos de la gluconeogénesis en el hígado, todo lo cual optimiza el aprovechamiento de la energía de la dieta.
- Los AGCC se unen a receptores específicos de células intestinales endocrinas (GRP43 y GRP41) que incrementan el péptido YY, el cual retarda el tránsito intestinal, aumentando la absorción de nutrientes⁶⁰, e incrementan los niveles de leptina, una hormona orexigénica⁶¹.
- La regulación microbiana de algunos genes del hospedero que promueven el depósito de lípidos en los adipocitos²¹.
- La disminución de la expresión intestinal del factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF), también conocido como

factor tipo IV parecido a la angiopoyetina, que es un inhibidor circulante de la lipasa lipoproteica, que favorece la captura de los ácidos grasos y la expansión del tejido adiposo. El FIAF también induce al coactivador 1 del receptor activado gamma de proliferación de peroxisomas, que regula la expresión de las enzimas encargadas de la oxidación de los ácidos grasos²². De hecho, los ratones LG que carecen de los 2 alelos de FIAF tienen la misma cantidad de grasa corporal que los ratones convencionales²¹, por lo que se piensa que FIAF puede ser un mediador de la regulación microbiana de las reservas periféricas de grasa⁶².

- Los ratones obesos tienen un incremento de las arqueas metanogénicas, lo que se asocia con una presión parcial de hidrógeno menor, que optimiza la velocidad de fermentación bacteriana^{63,64}.
- El incremento hepático de la captura de monosacáridos de la circulación portal activa factores transcripcionales clave como ChREBP, que regulan la lipogénesis⁶⁵.
- La microbiota incrementa la vascularización inducida por inflamación y el flujo sanguíneo de la mucosa, lo que aumenta la absorción de nutrientes⁶⁶.
- La microbiota intestinal es capaz de promover un estado de inflamación sistémica de bajo grado, resistencia a la insulina e incrementar el riesgo cardiovascular a través de mecanismos que incluyen la exposición a productos bacterianos, en particular, los LPS derivados de las bacterias gramnegativas. A esto se le ha llamado endotoxemia metabólica⁶⁷. Clemente-Postigo et al. demostraron recientemente una asociación entre los niveles de triglicéridos posprandiales y la elevación de endotoxinas bacterianas después de una dieta alta en grasa⁶⁸. Los cambios en la microbiota intestinal, el aumento de la permeabilidad intestinal y la endotoxemia posiblemente juegan un papel en el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el hospedero que contribuye al desarrollo de la obesidad y de enfermedades metabólicas crónicas, como el hígado graso no alcohólico (HGNA)^{67,69}.
- En años recientes, se ha restado importancia al IMC como predictor del síndrome metabólico y ha ganado fuerza el concepto de que la grasa visceral es la responsable de este problema. La grasa visceral secreta cerca de 250 proteínas², como el factor de crecimiento visceral, la IL-6, el inhibidor del activador de plasminógeno, el TNF- α y la proteína c reactiva, todos implicados en la inflamación⁷⁰. Esto hace pensar que la obesidad, con sus consecuencias metabólicas y enfermedades acompañantes, podría tener un importante componente microbiano, con probables implicaciones terapéuticas.

Microbiota y enfermedades gastrointestinales

Síndrome de intestino irritable

Estudios recientes empiezan a perfilar la asociación entre la disbiosis y las enfermedades gastrointestinales. Se han demostrado diferencias importantes en la microbiota de los pacientes con SII en comparación con los controles sanos; en los pacientes se demostró un incremento de 2 veces en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes* ($P < .0002$)⁷¹. Los pacientes con SII tienen menos *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* spp. que los controles sanos⁷². Las bacterias antes

mencionadas se unen a las células epiteliales e inhiben la adherencia de bacterias patógenas, no producen gas al fermentar los hidratos de carbono e inhiben a los *Clostridia* spp.⁷³. Los probióticos modifican la fermentación colónica y estabilizan la microbiota colónica. Varios estudios con probióticos han demostrado una mejoría en la flatulencia y la distensión abdominal⁷⁴. Hay interesantes hallazgos en estudios recientes sobre SII en adultos y en niños. Saulnier et al. encontraron un porcentaje significativamente mayor de proteobacterias en niños con SII. Pudieron clasificar los subtipos de SII con base en una serie limitada de bacterias. De manera interesante, un nuevo microbio parecido a *Ruminococcus* se asoció con el SII⁷⁵.

Estudios realizados en la década pasada identificaron una asociación entre el SII y la sobrepoblación bacteriana detectada por medio de pruebas de aliento con administración de lactulosa o glucosa por vía oral. Pimentel et al. demostraron, en pacientes con SII, un 35% de mejoría de los síntomas al administrar un antibiótico no absorbible (neomicina), en comparación con un 11.4% de mejoría al administrar placebo. Cuando tomaron en cuenta solamente a los pacientes en quienes se demostró la eliminación de la sobrepoblación bacteriana después del uso del antibiótico, la mejoría ocurrió en el 75% de ellos⁷⁶. Esta línea de investigación ha sido tomada con cautela, debido a las dificultades para diagnosticar la sobrepoblación bacteriana por medio de pruebas de aliento. Además, el uso de antibióticos con poca absorción, como la neomicina, no está exento de efectos secundarios. Más recientemente, se reportaron 2 estudios fase 3, doble ciego y controlados con placebo (TARGET 1 y TARGET 2) en pacientes con SII sin estreñimiento tratados con rifaximina, un antibiótico no absorbible, a dosis de 550 mg 3 veces al día por 2 semanas, para investigar la mejoría de los síntomas del SII. Significativamente más pacientes en el grupo de rifaximina tuvieron una mejoría global de los síntomas de SII, 40.7 contra 31.7% ($P = .01$), y mejoría en la sensación de distensión abdominal, 40.2 contra 30.3% ($P = .001$)⁷⁷.

Son sorprendentes los estudios que demuestran que existe un eje intestino-cerebro-microbiota⁷⁸. Se ha demostrado que el contenido microbiano del tracto gastrointestinal posnatal en ratones es crítico para el desarrollo de respuestas adecuadas al estrés en etapas posteriores de la vida. También se ha demostrado que existe una ventana crítica en las etapas tempranas de la vida en la que debe ocurrir la colonización para asegurar un desarrollo normal del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal⁷⁹.

El CH₄ es uno de los gases presentes en el intestino humano y es producido por la fermentación bacteriana anaerobia. Se ha descrito que el CH₄ puede afectar la velocidad del tránsito intestinal, reducir la secreción de serotonina y se ha asociado con el SII, la diverticulosis y el cáncer de colon⁸⁰. El principal microorganismo productor de CH₄ es *Methanobrevibacter smithii*, perteneciente al dominio *Archaea*⁸¹. Se han demostrado tiempos de tránsito intestinal prolongados en adultos productores de CH₄⁸². Un estudio reciente evaluó la producción de CH₄ en 629 pacientes con síntomas intestinales por medio de una prueba de aliento con glucosa. El 32.3% de los pacientes eran productores de CH₄. La excreción de este gas se pudo correlacionar significativamente con el estreñimiento crónico y fue más alta en pacientes con estreñimiento en comparación con los

individuos sanos, y mucho mayor que la de los pacientes con diarrea⁸³.

Enfermedad de Crohn

Muchos estudios han mostrado la presencia de disbiosis en el intestino de pacientes con enfermedad de Crohn en comparación con los individuos sanos⁸⁴. Los gemelos sanos suelen tener una microbiota intestinal muy parecida, pero cuando uno de los gemelos tiene enfermedad de Crohn, la composición intestinal cambia mucho, sobre todo en pacientes con inflamación ileal⁸⁵.

Enfermedad celíaca

Un marcador de la enfermedad celíaca activa es la producción de citocinas por los linfocitos T intestinales en individuos acarreadores de ciertos alelos del MHC clase II. Se ha propuesto que la disbiosis es otro factor de riesgo para la enfermedad celíaca. De hecho, se describió una «epidemia sueca de enfermedad celíaca»⁸⁶, y se han aislado bacterias candidatas como factores etiológicos, que posteriormente se han podido aislar en pacientes nacidos durante la epidemia. La disbiosis y las bacterias asociadas a la enfermedad celíaca pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo del padecimiento, ya sea por influencia directa en las respuestas inmunes de la mucosa o al incrementar la respuesta inflamatoria al gluten⁸⁷.

Esteatohepatitis no alcohólica/hígado graso no alcohólico

Al convencionalizar ratones LG a partir del ciego de ratones normales, Backhed et al. demostraron que aumenta la grasa hepática²¹. La EHNA y el HGNA se han asociado con la sobrepoblación bacteriana y el incremento de la permeabilidad intestinal, aunque no todos los estudios son concordantes⁶².

Varios productos bacterianos pueden ser potencialmente hepatotóxicos: fenoles, amoniaco, etanol y otros⁸⁸. Se ha descrito un incremento en la producción de etanol en pacientes obesos⁸⁹. Se piensa que el principal producto bacteriano implicado en la EHNA y el HGNA es el LPS, componente activo de las endotoxinas de la pared bacteriana, liberado con la muerte bacteriana en el intestino. El LPS sufre traslocación capilar por medio de un mecanismo dependiente de TLR-4 y es absorbido junto con los lípidos de la dieta⁹⁰. La absorción del LPS activa a su vez la producción de TNF- α , IL-1 e IL-6. Las señales que despierta el TLR-4 promueven la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática, la inflamación y la fibrogénesis⁸⁸.

La infusión crónica de dosis bajas de LPS en ratones provoca obesidad y un incremento en el porcentaje de grasa corporal, resistencia a la insulina, infiltración de macrófagos en el tejido adiposo y esteatosis hepática⁹¹. Estudios en humanos también han demostrado que la endotoxemia es un factor de riesgo para el desarrollo de EHNA/HGNA. Dos estudios con pacientes con HGNA diagnosticado con biopsia demostraron aumento de la endotoxemia en comparación con individuos sanos^{92,93}.

En conclusión, el análisis moderno del genoma bacteriano es sumamente interesante, y ha abierto un campo de investigación que puede explicarnos la relación cercana entre el microbioma y el ser humano y puede ayudar a resolver cuestionamientos sobre las «epidemias» modernas: enfermedades autoinmunes, alérgicas y metabólicas, pero, sobre todo, nos ofrece la posibilidad de intentar revertirlas por medio de la manipulación de los componentes de la microbiota. La evidencia demuestra que la microbiota es estable durante el tiempo, y que algunos efectos de la colonización del ser humano en etapas tempranas no son reversibles. Algunas preguntas: ¿tendremos la capacidad de evitar las alteraciones en la microbiota debidas al exceso de higiene y la falta de contacto con los microorganismos saludables?, ¿podemos manipular la microbiota de un individuo de manera permanente o por lo menos a largo plazo?

Financiación

No hubo financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

La autora no tiene conflicto de interés en relación con el artículo que se remite para publicación.

Bibliografía

- Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: Scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol.* 2012;4:9367.
- Ruiz Alvarez V, Puig Peña Y, Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana Invest Biomed.* 2012;29.
- Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: The unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:6578–83.
- Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, et al. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem.* 2009;55:856–66.
- Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al., NIH HMP Working Group. The NIH human microbiome project. *Genome Res.* 2009;19:2317–23.
- Dumas ME, Barton RH, Toye A, et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:12511–6.
- Wlasiuk G, Vercelli D. The farm effect, or: When, what and how a farming environment protects from asthma and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:461–6.
- Loh G, Blaut M. Role of commensal gut bacteria in inflammatory bowel diseases. *Gut Microbes.* 2012;3:544–55.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308:1635–8.
- Ottman N, Smidt H, de Vos WM, et al. The function of our microbiota: Who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;104.
- Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: Proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eukarya. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:4576–9.
- Graham DE, Overbeek R, Olsen GJ, et al. An archaeal genomic signature. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:3304–8.
- Kim G, Deepinder F, Morales W, et al. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. *Dig Dis Sci.* 2012;57:3213–8.
- Whittaker RH. New concepts of kingdoms or organisms. Evolutionary relations are better represented by new classifications than by the traditional two kingdoms. *Science.* 1969;163:150–60.
- Olsen GJ, Woese CR. Ribosomal ARN: A key to phylogeny. *FASEB J.* 1993;7:113–23.
- Peterson DA, Frank DN, Pace NR, et al. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe.* 2008;12:417–27.
- Draganov PV. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol.* 2009;15:81–5.
- Frazier TH, DiBaise JK, McClain CJ. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation and liver injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35 5 Suppl:145–205.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO J.* 2006;7:688–93.
- Macpherson AJ, Hunziker L, McCoy K, et al. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. *Microbes Infect.* 2001;3:1021–35.
- Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:15718–23.
- Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:979–84.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444:1027–31.
- Muller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:1–10.
- Wolever TM, Spadafora P, Eshuis H. Interaction between colonic acetate and propionate in humans. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:681–7.
- Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut.* 1994;35 1 Suppl:S35–8.
- Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol.* 2011;12:5–9.
- Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science.* 2008;320:1647–51.
- Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes.* 2008;32:1720–4.
- Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, et al. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med.* 2009;1:6ra14.
- Mai V. Dietary modification of the intestinal microbiota. *Nutr Rev.* 2004;62 6 Pt 1:235–42.
- Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006;118:511–21.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334:105–8.
- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;108 Suppl 1:4578–85.
- Rajilic-Stojanovic M, Heilig HG, Molenaar D, et al. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: Analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environ Microbiol.* 2009;11:1736–51.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;326:1694–7.

38. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480–4.
39. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174–80.
40. Purna C, Kashyap C, Higginbottom S, et al. Diet-induced change in gastrointestinal transit significantly alters distal gut microbial communities. Sesión de carteles presentada en: DDW, abril 19-22 de 2012, San Diego, Ca. Domingo P8255.
41. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259–60.
42. Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax*. 2008;63:1018–23.
43. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: A multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:2027–33.
44. Wolowczuk I, Verwaerde C, Viltart O, et al. Feeding our immune system: Impact on metabolism. *Clin Dev Immunol*. 2008;2008:639803.
45. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*. 2001;2:361–7.
46. Watts C, Zaru R, Prescott AR, et al. Proximal effects of Toll-like receptor activation in dendritic cells. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:73–8.
47. Rescigno M, Sabatino AD. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest*. 2009;119:2441–50.
48. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1219–23.
49. Desruisseaux MS, Nagajyothi F, Trujillo ME, et al. Adipocyte, adipose tissue, and infectious disease. *Infect Immun*. 2007;75:1066–78.
50. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nature Rev Immunol*. 2003;3:23–35.
51. Hansen CH, Nielsen DS, Kverka M, et al. Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PLoS One*. 2012;7:e34043.
52. De Filippo C, Cavalieri D, di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:14691–6.
53. Genuneit J, Büchele G, Waser M, et al. The GABRIEL Advanced Surveys: Study design, participation and evaluation of bias. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25:436–47.
54. Raouf D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:631–4.
55. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022–3.
56. Duncan SH, Belongue A, Holtrop G, et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73:1073–8.
57. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:58–65.
58. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev*. 2010;31:817–44.
59. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361:512–9.
60. Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: Relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2011;31:15–31.
61. Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:1045–50.
62. Machado MV, Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2012;11:440–9.
63. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:11070–5.
64. Murphy EF, Cotter PD, Healy S, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: Relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut*. 2010;59:1635–42.
65. Poupeau A, Postic C. Cross-regulation of hepatic glucose metabolism via ChREBP and nuclear receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:995–1006.
66. Ding S, Chi MM, Scull BP, et al. High-fat diet: Bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One*. 2010;5:e12191.
67. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E740–7.
68. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuño MI, Murri M, et al. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. *J Lipid Res*. 2012;53:973–8.
69. Fontana L, Eagton C, Trujillo ME, et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56:1010–3.
70. Alvarez-Llamas G, Szalowska E, de Vries MP. Characterization of the human visceral adipose tissue secretome. *Mol Cell Proteomics*. 2007;6:589–600.
71. Rajilic-Stojanovic M, Biagi E, Heilig HGHJ, et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141:1792–801.
72. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Makivuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007;133:24–33.
73. Spiller R. Review article: Probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:385–96.
74. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1033–49.
75. Saulnier DM, Riele K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141:1782–91.
76. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:412–9.
77. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364:22–32.
78. Grenham S, Clarke G, Cryan J, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*. 2011;2:94.
79. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2011;558:263–75.
80. Sahakian AB, Jee SR, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2135–43.
81. Pochart P, Lemann F, Flourie B, et al. Pyxigraphic sampling to enumerate methanogens and anaerobes in the right colon of healthy humans. *Gastroenterology*. 1993;105:1281–5.
82. Stephen AM, Wiggins HS, Englyst HN, et al. The effect of age, sex and level of dietary fibre from wheat on large-bowel function in thirty healthy subjects. *Br J Nutr*. 1986;56:349–61.
83. Furnari M, Savarino E, Bruzzone L, et al. Reassessment of the role of methane production between irritable bowel syndrome and functional constipation. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:157–63.

84. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60:631–7.
85. Dicksved J, Halfvarson J, Rosenquist M, et al. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease. *ISME J*. 2008;2:716–27.
86. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2000;89:165–71.
87. Sjöberg V, Sandström O, Hedberg M, et al. Intestinal T-cell responses in celiac disease - Impact of celiac disease associated bacteria. *PLoS One*. 2013;8:e53414.
88. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:691–701.
89. Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: Potential implications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1200–4.
90. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res*. 2009;50:90–7.
91. Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2007;47:571–9.
92. Thuy S, Ladurner R, Volynets V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr*. 2008;138:1452–5.
93. Harte AL, da Silva NF, Creely SJ, et al. Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:15.

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/28320700>

Nanotecnología avances y expectativas en urología

Article · January 2009

Source: OAI

CITATION

1

READS

67

3 authors, including:



Juan Guillermo Cataño Cataño
Pontificia Universidad Javeriana

43 PUBLICATIONS 52 CITATIONS

SEE PROFILE



Jeffer David Alvarez Villarraga

2 PUBLICATIONS 1 CITATION

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Book of medical semiology [View project](#)

Nanotecnología avances y expectativas en Urología

Álvarez Villarraga, Jeffer David; Hernández, Carlos⁽²⁾ y Cataño, Juan Guillermo⁽³⁾
Unidad de Urología. Hospital San Ignacio. davidalvarez1986@hotmail.com⁽¹⁾
Unidad de Urología. Hospital San Ignacio. ceduardoher@yahoo.com⁽²⁾
Unidad de Urología. Hospital San Ignacio. juan.catano@javeriana.edu.co⁽³⁾

Resumen

Nanotecnología es la ciencia que estudia, diseña, sintetiza, manipula y controla la materia en escala nanométrica. Esto incluye los conceptos de nanoelementos, nanomateriales, nanosensores y nanotrazadores como elementos de entrega de medicamentos a blancos específicos, elementos de detección temprana de lesiones tumorales, su uso en imágenes diagnósticas y en procesos terapéuticos para el tratamiento de distintas patologías urológicas.

Palabras clave: Nanotecnología, Nanopartícula, Liposoma, Nanomedicina

Nanotechnology advance and expectative in urology

Abstract

Nanotechnology is the science that studies, designs, synthesizes, manipulates and controls matter in a nanometric scale. This includes concepts such as nonelements, nanomaterials, nanosensors and nanoarrisers as elements that deliver medications to specific targets, elements used in the early detection of tumor lesions, in diagnostic imaging and in therapeutic processes used in the treatment of various urologic pathologies.

Key Words: Nanotechnology, Nanoparticle, Liposome, Nanomedicine.

Introducción

Con el acelerado avance de los procesos tecnológicos, se considera que actualmente hemos entrado en una nueva etapa de la historia científica considerada como la era de la "nanotecnología". El persistente interés del ser humano por desarrollar elementos que sean cada vez más efectivos, específicos y menos

deletéreos para las actividades de la vida diaria, ha permitido que se introduzca este nuevo e interesante concepto tecnológico en el campo médico, lo que ha generado el desarrollado de investigaciones en detección temprana de tumores, desarrollo de nuevos blancos terapéuticos y en el pronóstico y monitoreo de terapias farmacológicas entre muchas otras de sus aplicaciones.

En esta revisión se busca dar un enfoque global de este envolvente tema, iniciando por

Recibido: 2 de junio de 2008
Aceptado: 18 de julio de 2008

explicar en que consiste y como funciona, para posteriormente evaluar sus potenciales aplicaciones en el campo de la Urología y valorar el impacto de estas nuevas tecnologías en el futuro de esta rama de la medicina.

Materiales y Métodos:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en medline de publicaciones que incluyeran los términos (Nanomedicine Nanoparticles Nanotechnology, Nanoscale). Se revisaron importantes y diversas publicaciones siendo seleccionadas, analizadas y referenciadas en esta publicación.

¿Qué es la nanotecnología?

Una definición formal de nanotecnología fue proporcionada y reportada por la "Agencia de trabajo en nanociencia, ingeniería y tecnología" en 1999, donde se definió como "aquellos materiales y elementos cuyas estructuras y componentes exhiben nuevas propiedades físicas, químicas y biológicas, producto de su tamaño a nanoescala"⁽¹⁾.

La nanoescala es un rango de medida que oscila entre 1 y 100 nanómetros, todo elemento que se encuentre en este rango de medida se considerara como un elemento nanotecnológico, ahora bien debe entenderse que la unidad representativa de esta nueva escala es el nanómetro, que corresponde a la mil millonésima parte de un metro (10^{-9} metros), que es equivalente a decir que en 1 milímetro hay 1.000.000 de nanómetros.⁽¹⁾

Para comprender la magnitud de este concepto, basta con conocer que el tamaño de un pelo humano es de aproximadamente 150.000 nm y que esta es una de las estructuras de menor tamaño que el ojo humano es capaz de percibir. Es importante saber que las propiedades físicas y químicas de la materia cambian a escala nanométrica, esto traduce en comportamientos diferentes en cuanto a conductividad eléctrica, térmica, resistencia y elasticidad, con respecto a las escalas convencionales conocidas. Este tipo de tecnología permite cambiar la percepción del concepto de materia existente en la actualidad.

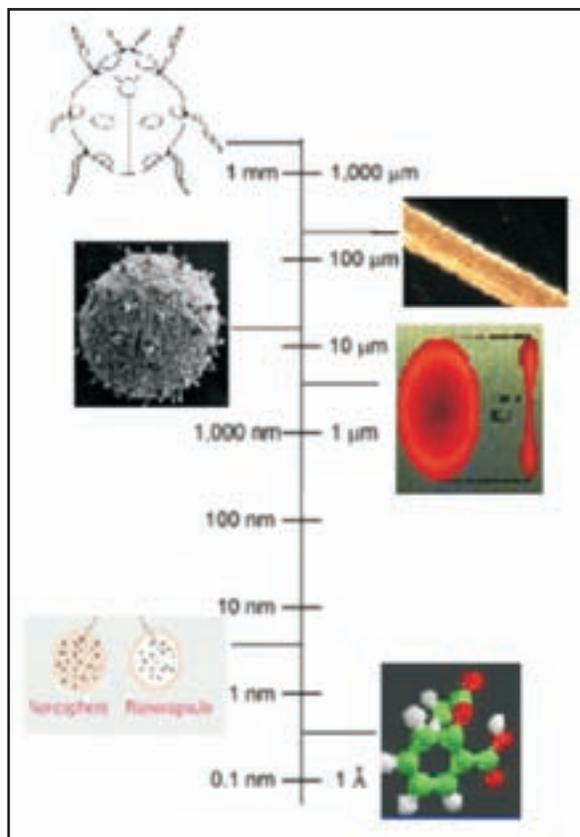


Figura 1. Tamaño relativo de objetos pequeños: (A) Mariquita. (B) Pelo Humano (C) Grano de Polen. (D) Eritrocitos. (E) Nanopartícula (f) Molécula de Aspirina . Modificado de Toward the emergence of nanoneuromedicine. Neurosurgery 57:606-634,2005

Estructuras y componentes esenciales en nanotecnología:

1) Nanopartícula: hace referencia a partículas con un diámetro entre 1 a 100 nm. Están compuestas por polímeros biodegradables y tienen la capacidad de cargar medicamentos o diferentes elementos en su interior.

- La ventaja de este desarrollo está dada por tres elementos fundamentales:
- Penetración directa en redes capilares.
- Mayor acumulación del elemento en los sitios blancos debido a su recubrimiento polimérico.
- Menor degradación por los sistemas metabólicos específicamente sistema reticuloendotelial.

2) Micelios poliméricos: Son estructuras nanométricas formadas por agregados de polímeros, cuyo centro es hidrofóbico y su

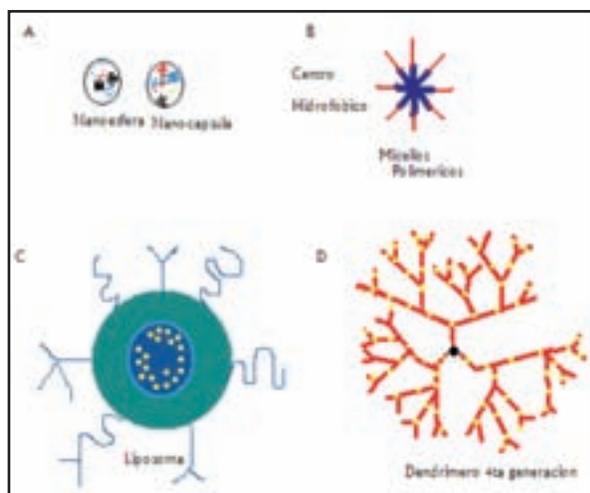


Figura 2. Dibujo esquemático de nanopartículas poliméricas diseñadas como sistema de administración de medicamentos (A) Nanoesferas y nanocápsulas con carga de medicamentos en su interior (B) Mielios (C) Liposoma con medicamentos y anticuerpo de búsqueda en su superficie (D) Dendrimeros. Modificado de Sahoo SK, Labhassetwar V: Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Disc Today* 8:1112–1120, 2003.

periferia es un manto hidrofílico. El centro de esta estructura constituye el punto de unión de sustancias hidrofóbicas, que normalmente serían insolubles en el agua, como algunos medicamentos. La porción hidrofílica permite que los medicamentos cargados en ellas recirculen y duren más, ya que minimizan la eliminación por el sistema reticuloendotelial. Esta aplicación es interesante para su uso, por ejemplo, en el tratamiento de tumores; estos al poseer un muy elevado porcentaje de vascularización, facilitarían que dichos elementos, que poseen una propiedad innata de liposolubilidad, traspasen en mayor cantidad y con más facilidad hacia blancos terapéuticos.

3) Liposomas: Estructuras en escala nanométrica producida por hidratación de fosfolípidos. Esta hidratación permite la creación de una cavidad en su interior en donde se localizan los medicamentos o elementos a transportar, que a comparación de otras nanopartículas, permite el transporte de mayores cantidades. Este sistema ya tiene varios años en utilización; un ejemplo de esto son el Doxil (Liposoma cargado de doxorubicina), Ambisome (Anfotericina liposomal) o el leuprolide liposomal, elemento terapéutico en cáncer de próstata estadio avanzado.⁽²⁾

4) Dendrimeros: Es una estructura similar a los micelios pero a diferencia de estos, tienen una capacidad de carga mayor y sus unidades de transporte no se encuentran en su centro, si no incluidas en cada una de las ramificaciones, lo cual multiplica exponencialmente su capacidad de carga. Dada esta característica no solo se ha explorado su campo de uso en oncología si no que además se potencia como elemento de transporte de medio de contraste y otros elementos radioterapéuticos.

5) Nanotubos: Consisten en la unión de átomos de carbono dispuestos de forma regular y simétrica, que constituyen macromoléculas. La manipulación de estos átomos y su configuración permite que este elemento simple genere la creación de estructuras de mayor dureza y flexibilidad, a comparación de los materiales conocidos actualmente. Es así como un nanotubo puede tener mayor dureza y resistencia que un diamante a pesar de tener la misma composición química. La unión de dos nanotubos que se someten a cambios de voltaje genera modificación estructural, que según su disposición, dan movimientos de apertura o cierre, dando origen a las nanopinzas que permiten manipular partículas a nanoescala. Los nanotubos han permitido el desarrollo de materiales como mallas y materiales quirúrgicos de alta resistencia que empiezan a ser utilizados en el campo medico-quirúrgico.

6) Quantum Dots: Son cristales fluorescentes a nanoescala compuesto por unos cientos de átomos. Los electrones contenidos en los Qdots cuando son excitados producen luz. Esta característica la hace especialmente útil como un marcador biológico.

Aplicaciones de la nanotecnología en urología

La nanotecnología a generado un cambio en las diferentes áreas del conocimiento científico. Es así como los nuevos nanoelementos han influenciado, mejorado y evolucionado conceptos que hasta el momento eran considerados inmutables.

Nanoelementos para la entrega de medicamentos en cáncer

Los nanoelementos expresan grandes ventajas frente a las formas convencionales

de entrega de medicamentos conocidas hasta el momento. Los sistemas de vascularización tumoral expresan cambios importantes a los observados en células normales. Los procesos de angiogenesis generan que el entramado vascular sea mucho mayor, la calidad del endotelio y los poros endoteliales sean aberrantes, y el drenaje venosos y linfático, minoritario para los requerimientos previstos. Esto traduce en una dificultad para el accionar de los medicamentos clásicos; primero su tamaño en escalas convencionales dificulta el paso a través de las fenestraciones endoteliales aberrantes; las características químicas hacen que sean en mayor número degradados por el sistema reticuloendotelial (su mayor tamaño facilita su identificación, marcación y depuración), además de no poseer selectividad únicamente hacia las células tumorales. Las nanopartículas debido a su tamaño a nanoescala tienen paso directo a las redes capilares aberrantes de la vasculatura tumoral, ya que se ha demostrado que las partículas que tienen la capacidad de paso directo por los poros endoteliales malformados deben tener tamaños menores a 200 nm, escala imposible para los fármacos convencionales. Esto traduce en una mayor acumulación del fármaco en el blanco terapéutico.⁽³⁾

Otra enorme ventaja es la de poseer selectividad hacia los conglomerados de células tumorales, básicamente por dos mecanismos:

- PASIVO: Acumulación en los lechos hipervascularizados.
- ACTIVO: Unión directa al blanco por reconocimiento molecular: (receptores, Ligandos, anticuerpos, virus etc.)

Tabla

Nanopartícula	Descripción	Aplicación
Oxido de Hierro	Superparamagnético y de momento	Agentes de medio de contraste para tumores en SAC, inflamación, transporte de medicamentos
Dendrímeros	Nanopartículas conjugadas con moléculas blancas	Almacenamiento de medicamentos a través
Micelas	Partículas con centros hidrofóbico y superficie hidrofílica	Almacenamiento de medicamentos a través
Liposomas	Vesículas compuestas por fosfolípidos	Transporte de medicamentos y genes
Nanofibras	Matriz polimérica de tamaño nanométrico	Transporte de medicamentos, quimioterapia, agente de contraste
Nanocapsulas	Estructura nanométrica recubriendo centro activo	Transporte de medicamentos
"Buckyballs"	Molécula de 60 carbonos organizada esféricamente	Neuroprotección
Quantum dots	Partículas capaces de contener una pequeña cantidad de electrones	Ensayos biomoleculares, microscopia fluorescente
Nanotubos	Partículas de carbono dispuestas en forma de tubo	Compositos; Matrices, nanoprotesis, chips, etc.

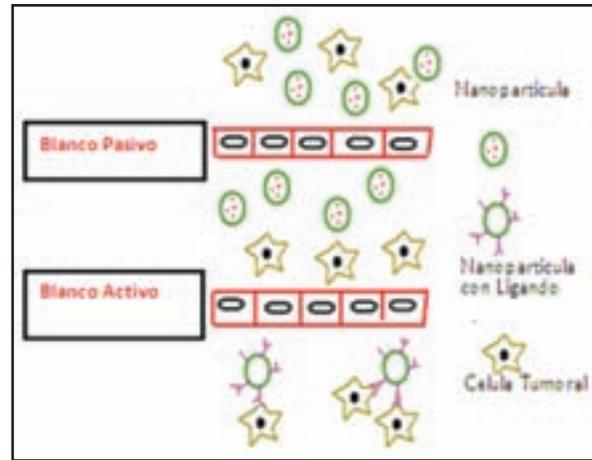


Figura 3. Representación esquemática del accionar de las nanopartículas mediante difusión simple (paso pasivo) y Unión Activa (Unión ligando receptor) Modificado de nuevas fronteras en el tratamiento del cáncer Urology Oncology Frank Alexis 26 (2008) 74:85.

El sistema reticuloendotelial es uno de los elementos principales en la de de los fármacos antitumorales, es por ello que se ha generado la creación de recubrimientos nanométricos que eviten la identificación de la molécula y su posterior destrucción. Así se crearon las nanopartículas con recubrimiento de Poliethylen Glicol, elemento que al recubrir la superficie del nanofármaco genera invisibilidad para el macrófago, traduciendo en una disminución en la depuración del fármaco. Otra razón por la cual el (SRE) es engañado es la creación de fármacos con recubrimiento hidrofílico lo que reduce su opsonización pues las proteínas plasmáticas encargadas de esta función son repelidas.

La FDA a aprobado tratamientos nano como terapias antitumorales. Las antraciclinas (doxorubicina y daunorubicin) en su presentación farmacológica convencional, exhiben una alta toxicidad a altas dosis y efecto acumulativo, lo que generaba un importante incremento del riesgo de cardiomiopatía. Estos problemas son superados al encapsular las moléculas en liposomas, dando origen a los primeros medicamentos nano aprobados que son la Doxorubicina Pegylada liposomal (Doxil), la Daunorubicina Liposomal llamada (Daunoxome), las cuales contrarrestan las desventajas de entrega de los sistemas convencionales.

Estos dos medicamentos ya poseen estudios de fase III para cáncer de seno entre muchos otros.

Los taxanes (paclitaxel y docetaxel) son agentes quimioterapéuticos que son usados principalmente para el tratamiento de tumores sólidos entre ellos los urológicos, poseen grandes efectos adversos, dado su carácter hidrofóbico que genera dificultades para su administración y la necesidad de adicionar solventes que producen daño tisular. Esta dificultad se ve superada con la creación de nanofarmacos con manto hidrofílico. Se evidencia además que al unirle albumina y generar un complejo albumina-taxane, este exhibía alta afinidad por el receptor de albumina (GP60) de la membrana del endotelio, que a su vez está unido al receptor caveolin 1 que al activarse induce la formación de caveolae el cual es el principal transportador del fármaco del espacio intravascular al extravascular sin lesionar los tejidos adyacentes, contrarrestando los efectos adversos antes descritos.⁽⁴⁾

La tecnología de polímeros nanotecnológicos PLA y PLGA generó el desarrollo de docetaxel encapsulado cuyo blanco es el antígeno prostático de membrana (PSMA) que se expone en las células tumorales, las cuales lo incorporan efectivamente. Al aplicar una inyección de este polímero intratumoral en ratones de laboratorio se evidenció una erradicación de 5/7 y los dos restantes sufrieron una citoreducción importante.⁽⁵⁾

Los tumores sólidos entre ellos los de vejiga y próstata exhiben una alta expresión de la proteína ácida rica en cisteína (SPARC) o también conocida como osteonectina, que tiene la habilidad de ligar a la albumina aumentando la concentración del fármaco en el blanco tumoral.⁽⁴⁾

Basado en esto se ha demostrado mayor acumulación de los fármacos en el tumor con menores dosis sistémicas pero mayores concentraciones intratumorales.

En el momento no existen medicamentos aprobados por la FDA para uso urológico a pesar de que ya lo están para cáncer de seno, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario entre otros, pero como conocemos que los taxanes han demostrado eficacia en el tratamiento del cáncer de próstata hormono refractario se adelantan estudios de fase I y II entre muchos

otros, siendo el tiempo el único limitante para contar con nuevos arsenales terapéuticos.

Nanotecnología en Imágenes diagnósticas:

El diseño de este nuevo tipo de tecnología ha permitido un gran desarrollo en el campo de las imágenes diagnósticas, que han generado una modificación en el abordaje, concepto y tratamiento de algunas patologías principalmente las oncológicas. Por ejemplo: el uso convencional de medios de contraste para realizar diferentes procedimientos diagnósticos posee grandes limitantes en cuanto al realce y a la penetración errática del mismo en los diferentes tejidos, además de poseer efectos potencialmente deletéreos en la función renal de los individuos a los que se le suministran. En el momento han surgido elementos nano que permiten obviar los efectos erráticos de los elementos imagenológicos actuales. Así ha surgido la Resonancia Nuclear Magnética con medio de contraste nanotecnológicos, a base de partículas supermagnéticas de hierro conocida como USPIOs por sus siglas en inglés (ultrasmall superparamagnetic iron oxide). Estas moléculas por su tamaño a nano escala presentan una facilidad de extravasación al espacio intersticial con una óptima distribución a nivel de los ganglios linfáticos; su composición de hierro les confiere la característica magnética necesaria para contrastar en la RNM. Además, dicho componente es reconocido como un elemento extraño y fagocitado por los macrófagos en este centro de defensa inmunológica primaria; todo ganglio que se encontrara infiltrado por células tumorales, no presentaría este comportamiento de inclusión celular de las USPIOs, lo cual se traduce en un defecto de llenamiento imagenológico en el ganglio afectado. Esto ha permitido modificar el abordaje del cáncer, principalmente de próstata, ya que mejora la sensibilidad para la detección de metástasis linfáticas ocultas.⁽⁶⁾

En el 2003, Harisinghani y cols. utilizaron como técnica la inyección intravenosa de USPIOs con resonancia magnética, en pacientes con cáncer de próstata con nódulos linfáticos positivos después de linfadenectomía retroperitoneal. Al comparar los pacientes con hallazgos

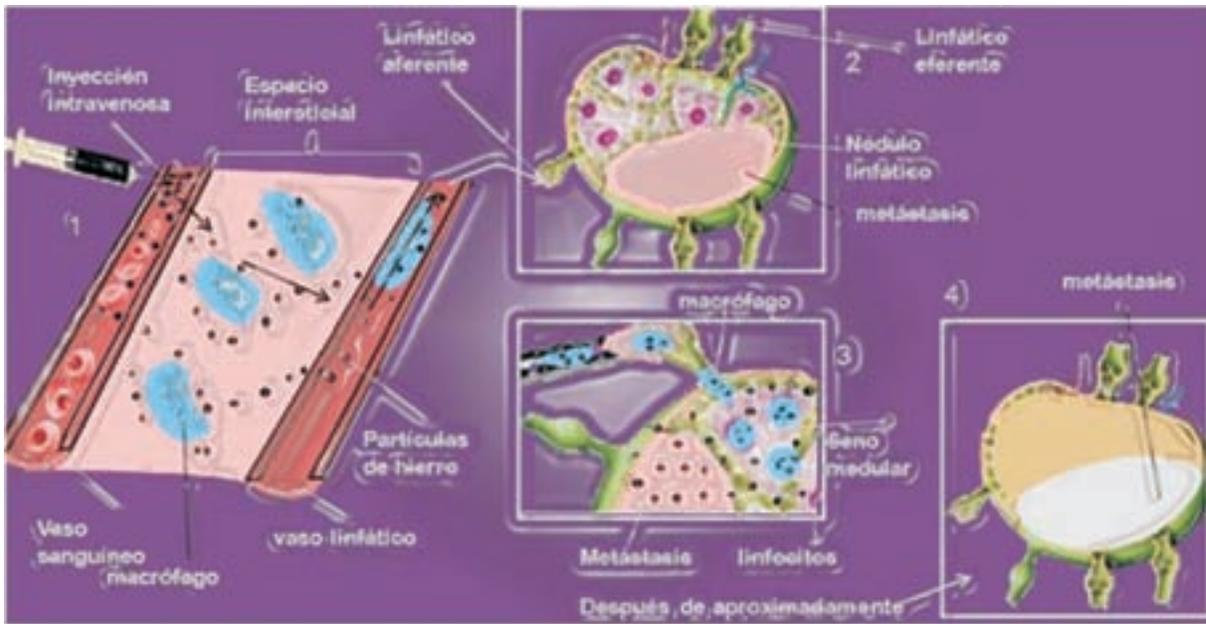


Figura 4. Esta imagen muestra el mecanismo de acción de las SPIOs linfotrópicas. Muestra como son inyectadas de forma intravenosa, su extravasación, el posterior transporte a los vasos linfáticos, y dentro de los ganglios linfáticos son internalizadas por los macrófagos, para ser detectados por la RNM. Modificado de de European Journal of Radiology 63 (2007) 369–372.

patológicos positivos para malignidad, fueron detectadas el 100% con el uso de las USPIOS, comparado con tan solo el 45.4% usando la resonancia magnética simple.⁽⁷⁾ En contraste este tipo de técnicas de imágenes están siendo utilizadas en distintos tumores urológicos, como cáncer de pene y cáncer de vejiga. Es así como en 32 nódulos linfáticos positivos en casos de cistectomía, 26 (81%) fue detectado por nanotecnología, resultando en un 19% en falsos positivos.

El uso de los Quantum Dots como marcadores biológicos esta siendo estudiado con gran interés, la posibilidad de unión a diferentes biomoléculas (Peptidos, enzimas oligonucleótidos, anticuerpos), que a diferencia de los sistemas de marcación convencionales permite que estos sean los elementos de emisión del impulso espectral que al traducirse es reconocido como imágenes, además de poseer la posibilidad de marcación multicolor en tiempo real. Se adelantan diferentes estudios en donde se utiliza estos marcadores en la delimitación de márgenes quirúrgicos, reconocimiento de metástasis ocultas, y compromiso linfático asociado, estudios adelantados para diferentes cánceres urológicos (renal, próstata, vejiga, pene) que están pendiente de arrojar los primeros resultados.⁽⁸⁾

Este tipo de elementos pronostican cambios importantes en estadificación y en los abordajes terapéuticos de distintas patologías tumorales, brindando mejores y más sensibles técnicas de detección tumoral.

Terapias Ablativas para patología Tumoral basada en Nanotecnología

Se han desarrollado nuevas tecnologías basadas en calor o marcación tumoral para el tratamiento de cáncer de próstata y riñón localizado, como la tecnología térmica ablativa, Crioterapia, Ultrasonido de alta intensidad o Ablación por radiofrecuencia, aprovechando a las ventajas que ofrece la tecnología Nano.

El grupo de la Universidad de Rice desarrollaron NanoshellGold, que son partículas nano que al ser estimuladas con haces de luz infrarroja de alta intensidad, generaban la sobre excitación de los electrones del nanoelemento, produciendo energía térmica, lo que inducía la lesión de la célula que la hubiese incorporado. En un estudio de Hirsch et al⁽⁹⁾, demostraron que al inyectar Nanoshellsgold intratumoral y estimularla con el espectro infrarrojo, se activaban la nanomoléculas alcanzando altas temperaturas, lesionando

solamente a las células que incorporaron el trazador.

Otra forma de activación de nanoelementos es la activación por diferentes espectros de onda laser, O Neal y cols, usando un modelo de cáncer de colon de un Murino, demostraron la necrosis del tumor 10 días después de la activación del laser. Este mismo modelo se ha utilizado para modelos tumorales de cáncer de próstata y vejiga con resultados prometedores.⁽¹⁰⁾

El sayed y colaboradores utilizo nanoparticulas conjugadas con anticuerpos Anti EGFR receptor sobreexpresado en carcinoma de células escamosas, lo que genera la captación de este nanofarmaco por la células tumorales, al ser estimulado con un laser de argón, con alta especificidad.⁽¹¹⁾

Derycke y Witte investigan el uso de pentilocalina tetrasulfonato de aluminio conocido elemento fotosintentizador; al ser encapsulado en un liposoma marcado con transferrina, este se une de manera ávida con las células tumorales del cáncer de vejiga pues estas expresan una gran afinidad por la transferrina, ya que incrementan los requerimientos de hierro como parte de proceso de replicación tumoral. Al estimular las células que captaron esta partícula nano con un gama de luz específica, dicho elemento se activa y reacciona con moléculas de oxígeno emitiendo radicales libres y agentes superóxido, generando un gran estrés oxidativo que lesiona a la célula tumoral que captó la molécula. Esta terapia fotodinámica con liposomas conjugados mostro mayor efectividad comparada con los controles no conjugados en estudios en animales de laboratorio.

Estos nuevos tipos de terapia permiten ampliar el arsenal terapéutico y ser mucho mas específicos y menos deletéreos con los tejidos circundantes a la enfermedad tumoral, es así como este gran numero de ensayos aportaran en pocos años avances relevantes en el tratamiento de patología urológica.

Otra opción terapéutica es la terapia génica nanotecnológica que aprovecha el pequeño tamaño de las partículas nanos al utilizar dendrímeros que transportan oligonucleotidos o plasmidos que codifican elemento que inhiben

la transcripción de oncogenes. Este tipo de terapia se encuentra en estudio para el cáncer de próstata y aportara resultados esperanzadores importantes.

Nanotecnología en ingeniería de tejidos

El desarrollo de la ingeniería de tejidos del tracto urinario a revolucionado, el tratamiento de diferentes lesiones urinarias; es así como han surgido la aparición de los nano andamios, que son compuestos nano que contienen factores de crecimiento de musculo liso de vejiga, embebidos en estructuras poliméricas que permiten una pronta reparación y cohesión de los tejidos, mejorando los tiempos de reparación, y solucionando teóricamente los extensos defectos generados por las cirugías reconstructivas.

Conclusión

Esta revisión fue realizada para introducir el Nuevo concepto de la nanotecnología en el campo urológico así como sus aplicaciones en el campo de la urología. En el futuro reciente este tipo de tecnología tendrá un enorme impacto en distintas áreas de la medicina en especial en el campo urológico permitiendo a los urólogos intervenir las distintas enfermedades desde el campo molecular con enormes ventajas y beneficios frente a las terapéuticas actuales. Esta tecnología revolucionara el accionar del urólogo de manera significativa en poco tiempo.

Referencias

1. Leary SP, Liu CY, Apuzzo ML: Toward the emergence of nanoneurosurgery: Part I—nanomedicine: Diagnostics and imaging at the nanoscale level. *Neurosurgery* 57:606-634, 2005
2. Phase I study of weekly liposome-encapsulated doxorubicin in patients with advanced, androgen-independent prostate cancer. Flaherty KT, Malkowicz SB, Vaughn DJ *American Journal of clinical Oncology*.
3. New frontiers in nanotechnology for cancer treatment, Frank Alexis, June Wha Urologic Oncology: seminars and original Investigations 26 (2008) 74-85
4. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment Barbara Haley, Eugene Frenkel, *Seminars and Original Investigations* 26 (2008) 57-64
5. Farokhzad OC, Jon S Et. Al targeted nanoparticles aptamer bioconjugated for cancer chemotherapy in vivo *Proc. Natl Acad Usa* 2006; 103 6315. 20

6. Jelle O. Barentsz ¹, Jurgen J. Fütterer, Satoru Takahashi European Journal of Radiology 63 (2007) 369–372 Use of ultrasmall superparamagnetic iron oxide in lymph node MR imaging in prostate cancer patients.
7. Harisinghani MG.; Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med 348:2491–2499, 2003; Sensitive, Noninvasive Detection of Lymph Node Metastases. PLoS Med 1:e66, 2004; MR Lymphangiography for detection of minimal nodal disease in patients with renal cancer. Supplement to Radiology 225:441, 2002
8. Chunmeng Shi Ph.d Ying Zhu: Quantum Dots: emerging applications in urologic oncology. Urology oncology: seminars and original investigations 26 (2008) 86–92
9. Hirsh Lr Stafford Rj bankson Ja et.al Nanoshells Mediated Thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. Proc Natl Acad Sci usa 2003: 100:13549
10. O Neal Dp, Hirsch Lr halas NJ et. Al Photothermal tumor ablation in mice using near infrared absorbing nanoparticles. Cancer Lett 2004:209:171
11. El sayed IH Huang X, selective laser photo' Thermal therapy of epithelial carcinoma using EGFR antibody conjugated gold nanoparticles Cancer Lett 2006:239:129
12. Whitesides GM: The “right” size in nanobiotechnology. Nat Biotechnol 21:1161–1165, 2003
13. Curtis JE, Koss BA, Grier DG: Dynamic holographic optical tweezers. OptCommun 207:169–175, 2002.
14. Sahoo SK, Labhasetwar V: Nanotech approaches to drug delivery and imaging. Drug Disc Today 8:1112–1120, 2003.
15. Kircher MF, Mahmood U, King RS, Weissleder R, Josephson L: A multimodal nanoparticle for preoperative magnetic resonance imaging and intraoperative optical brain tumor delineation. Cancer Res 63:8122–8125, 2003.
16. Baughman RH, Zakhidov AA, de Heer WA: Carbon nanotubes—the route toward applications. Science 297:787–792, 2002.
17. Kim P, Lieber CM: Nanotube nanotweezers. Science 286:2148–2150, 1999.
18. Phase I study of weekly liposome-encapsulated doxorubicin in patients with advanced, androgen-independent prostate cancer. Flaherty KT, Malkowicz SB, Vaughn DJ American Journal of clinical Oncology.

Insuficiencia renal aguda

P. Monedero^{a,1}, N. García-Fernández^{b,2}, J. R. Pérez-Valdivieso^{a,2}, M. Vives^{a,2}, J. Lavilla^{b,1}

^aDepartamento de Anestesiología y Reanimación de la Universidad de Navarra. ^bServicio de Nefrología de la Clínica Universidad de Navarra.

Acute kidney injury

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is defined as an abrupt decline in the glomerular filtration rate with accumulation of nitrogenous waste products and the inability to maintain fluid and electrolyte homeostasis. Occurring in 7% of all hospitalized patients and 28% to 35% of those in intensive care units, AKI increases hospital mortality. Early evaluation should include differentiating prerenal and postrenal components from intrinsic renal disease. Biological markers can give early warning of AKI and assist with differential diagnosis and assessment of prognosis. The most effective preventive measure is to maintain adequate circulation and cardiac output, avoiding ischemia- or nephrotoxin-induced injury. To that end, patients and situations of risk must be identified, hemodynamics and diuresis monitored, hypovolemia reversed, and nephrotoxins avoided. Protective agents such as sodium bicarbonate, mannitol, prostaglandins, calcium channel blockers, N-acetyl-L-cysteine, sodium deoxycholate, allopurinol, and pentoxifylline should be used. Treatment includes the elimination of prerenal and postrenal causes of AKI; adjustment of doses according to renal function; avoidance of both overhydration and low arterial pressure; maintenance of electrolytic balance, avoiding hyperkalemia and correcting hyperglycemia; and nutritional support, assuring adequate protein intake. For severe AKI, several modalities of renal replacement therapy, differentiated by mechanism and duration, are available. Timing—neither the best moment to start dialysis nor the optimal duration—has been not established. Early detection of AKI is necessary for preventing progression and starting renal replacement therapy at adjusted doses that reflect metabolic requirements.

Keywords: *Acute kidney injury. Kidney failure, prevention. Biological markers, renal. Renal replacement therapy.*

Resumen

La insuficiencia renal aguda se define como una disminución brusca en el filtrado glomerular con acúmulo de productos nitrogenados e incapacidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica. Ocurre en un 7% de los pacientes hospitalizados y en un 28-35% de los ingresados en cuidados intensivos, aumentando la mortalidad hospitalaria. En la evaluación inicial es importante diferenciar los componentes prerrenales y postrenales de los propiamente renales. Los biomarcadores permiten su detección precoz, el diagnóstico diferencial y evaluar el pronóstico. La medida de prevención más efectiva es garantizar un volumen intravascular y gasto cardíaco adecuados, y la eliminación de los desencadenantes isquémicos o nefrotóxicos. Para ello hay que identificar a los pacientes y situaciones de riesgo renal, monitorizar la hemodinámica y la diuresis, corregir la hipovolemia, evitar los nefrotóxicos, y usar fármacos protectores como el bicarbonato, manitol, prostaglandinas, antagonistas del calcio, N-acetilcisteína, deoxicolato sódico, alopurinol y pentoxifilina. El tratamiento incluye la exclusión de causas prerrenales y postrenales, ajustar las dosis de fármacos según la función renal, evitar la hipotensión arterial y sobrehidratación, hacer un balance electrolítico evitando la hiperkalemia, corregir la hiperglicemia y administrar un aporte calórico y proteico adecuado. Las técnicas de depuración extrarrenal son el tratamiento avanzado y existen diferentes modalidades que se diferencian por el mecanismo utilizado y por su duración. No está definido ni el momento de inicio ni la dosis adecuada para cada técnica. Es necesario detectar el daño inicial para evitar su progresión e iniciar en el momento oportuno las técnicas de depuración extrarrenal ajustándolas a las necesidades metabólicas.

Palabras clave: *Insuficiencia renal aguda. Prevención del fallo renal. Biomarcadores renales. Técnicas de depuración extrarrenal.*

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) se define como una brusca disminución en el filtrado glomerular (FG), con acúmulo de productos de degradación nitrogenada (azotemia) e incapacidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica¹⁻⁶. La IRA se define por la presencia de oliguria y/o azotemia. Sin embargo, la diuresis depende de muchos factores independientes del daño renal, como la ingesta de líquidos, los cambios hormonales como por ejemplo la hormona antidiurética (ADH), las pérdidas de líquidos y los

cambios osmóticos como por ejemplo con hiperglicemia. Podemos ver oliguria como una respuesta fisiológica a la depleción del volumen extracelular o a la disminución del flujo sanguíneo renal. También existe daño renal no oligúrico. Por tanto, aunque para diagnosticar la afectación renal no es ni necesaria ni suficiente *per se* la alteración de la diuresis o de la creatinina, no disponemos todavía de marcadores fiables de daño renal que sustituyan estos dos elementos diagnósticos².

Hasta hace pocos años no existía un consenso en los criterios diagnósticos o clasificación de la disfunción renal.

¹Consultor Clínico. ²Médico Adjunto.

Aceptado para su publicación en junio de 2011.

Correspondencia: P. Monedero. Clínica Universidad de Navarra. Pio XII, 36. 31008 Pamplona. E-mail: pmonedero@unav.es

Tabla 1
Clasificación del daño renal agudo con los criterios de RIFLE

Categoría	Criterios de filtrado glomerular	Criterios de diuresis
Risk-Riesgo	Creatinina x 1, 5	Diuresis < 0,5 mg/kg/h x 6 h
Injury-Daño	Creatinina x 2	Diuresis < 0,5 mg/kg/h x 12 h
Failure-Fallo	Creatinina x 3 o > 4 mg/dL	Diuresis < 0,3 mg/kg/h x 24 h o anuria x 12 h
Loss-Pérdida	Fallo > 4 semanas	
ESRD-Terminal	Estado terminal renal > 3 meses	

Los aumentos de creatinina son respecto al valor basal.

Los criterios de RIFLE (acrónimo de *Risk-Injury-Failure-Loss-End_Stage*, riesgo-daño-fallo-pérdida-terminal) fueron desarrollados para estandarizar el diagnóstico de la disfunción renal. Simultáneamente se introdujo el término IRA para incluir el amplio espectro de disfunción renal desde cambios menores (daño renal sin oliguria ni azotemia) a la necesidad de diálisis^{2,7-9}. Los criterios de RIFLE han sido validados en numerosos estudios y se muestran en la Tabla 1.

Una nueva clasificación de la IRA, basado en los criterios de RIFLE, ha sido propuesta por la *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) que define la IRA como el aumento de creatinina > 0,3 mg/dL en 48 horas y establece 3 estadios (Tabla 2).

La clasificación de RIFLE y AKIN tienen usos equivalentes y aunque AKIN es más sensible no varía la capacidad predictiva de muerte⁷⁻⁹.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA¹⁰⁻²⁰

En la evaluación inicial del paciente con IRA es importante diferenciar los componentes prerrenales y postrenales de los propiamente renales.

La insuficiencia prerrenal se produce cuando la perfusión renal está comprometida: por una disminución absoluta en el volumen intravascular, como por ejemplo en hemorragia, pérdidas hídricas gastrointestinales o renales y quemaduras; por una disminución en el volumen circulatorio efectivo como en el fallo cardiaco, cirrosis/ascitis y PEEP; o por la acumulación de líquido en un tercer espacio como por ejemplo en pancreatitis, abdomen agudo, cirugía intestinal, traumatismo muscular o hipoalbuminemia grave. La insuficiencia prerrenal no reconocida o no tratada puede evolucionar a mayor daño renal. La corrección del volumen intravascular mejora la perfusión renal y corrige la insuficiencia.

La insuficiencia postrenal es también reversible si se corrige la obstrucción al flujo urinario, siempre que sea relativamente reciente, de días o semanas, y que la creatinina plasmática sea relativamente baja, inferior a 5 mg/dL.

Aunque el signo característico de IRA es una reducción en el FG, en la mayoría de los pacientes no existe glomerulopatía, sino lesión túbulo-intersticial con reducción secundaria del FG. De hecho, la necrosis tubular aguda (NTA) es la causa más frecuente, 80%, de IRA adquirida en el hospital, asociada a cirugía mayor, politraumatismo, sepsis, hipotensión arterial, reacciones hemolíticas e intoxicaciones. La causa más frecuente de IRA en cuidados intensivos es la sepsis, hasta en el 50% de los casos, seguido de la cirugía mayor, el bajo gasto cardiaco, la hipovolemia y la medicación nefrotóxica en un 20%.

Las causas de IRA se pueden clasificar en los siguientes grupos⁶:

1. Necrosis tubular aguda: de causa isquémica por hipovolemia absoluta o relativa mantenida en el tiempo, como en hemorragia, hipotensión, *shock*, sepsis¹⁷⁻¹⁸, cirugía mayor^{13,19,20}, síndrome compartimental abdominal, etc.; de causa tóxica endógena, como bilirrubina, mioglobina¹³, hemoglobina-estroma eritrocitario, ácido úrico, calcio, etc.; o de causa tóxica exógena, como contraste radiográfico^{15,16}, aminoglucósidos, cisplatino, ciclosporina A, tracolimus, anfotericina B, solventes como etilenglicol, dextranos de bajo peso molecular, fluoruros de anestésicos inhalatorios, etc.

2. Glomerulonefritis: tanto las primarias como las secundarias a enfermedades autoinmunes, infecciones como endocarditis bacteriana, tumores, etc., y en especial las proliferativas.

3. Alteración de la hemodinámica glomerular: síndrome hepatorenal²¹, sepsis y estados inflamatorios graves no infecciosos, administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) en determinadas situaciones.

4. Nefritis intersticial: infecciosa, alérgica, tóxica, alteraciones metabólicas por ácido úrico o nefrocalcinosis, enfermedades hematológicas como mieloma, linfoma, leucemia; y sarcoidosis.

5. Enfermedad vascular: hipertensión maligna, trombosis/tromboembolismo renal (ateroembolia), vasculitis como

Tabla 2
Clasificación del daño renal agudo con los criterios de AKIN

Estadio	Criterios de filtrado glomerular	Criterios de diuresis
1	Creatinina x 1, 5 o aumento > 0,3 mg/dL	Diuresis < 0,5 mg/kg/h x 6 h
2	Creatinina x 2	Diuresis < 0,5 mg/kg/h x 12 h
3	Creatinina x 3 o > 4 mg/dL (con aumento > 0,5)	Diuresis < 0,3 mg/kg/h x 24 h o anuria x 12 h

enfermedad de Wegener, panarteritis nodosa, etc.; o microangiopatía en el síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome HELLP en embarazo, entre otras.

Para evitar la IRA, la prevención es lo más eficaz, por lo que hay que conocer su fisiopatología y las medidas preventivas de que disponemos.

FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO RENAL ISQUÉMICO

Los riñones reciben el 20-25% del gasto cardiaco, que es el factor determinante del flujo sanguíneo renal (FSR). Existe una marcada discrepancia entre el flujo sanguíneo medular y el cortical. El córtex recibe más del 90% del FSR, para la filtración glomerular y la reabsorción de solutos, pero extrae sólo un 18% del oxígeno de la sangre arterial. En contraste, la médula extrae el 79% del oxígeno de la sangre arterial y mantiene una presión parcial de oxígeno tisular muy baja de 8 mmHg. El túbulo renal tiene dos áreas con función metabólica extremadamente activa: el túbulo proximal y la porción gruesa del asa ascendente de Henle (PGAHH). El principal determinante de los requerimientos de oxígeno en la médula es la reabsorción activa de solutos en la PGAHH. Se puede mejorar la oxigenación medular inhibiendo el transporte activo o reduciendo el filtrado glomerular. Los mecanismos reguladores del flujo sanguíneo y del transporte tubular en la médula incluyen la vasoconstricción neurohumoral, mediada por estímulos simpáticos, vasopresina o angiotensina II, al que se opone en la médula la actividad paracrina local de las prostaglandinas, adenosina, óxido nítrico y dopamina. La autorregulación túbulo-glomerular juega un papel en la protección renal modificando el FG a través del eje renina-angiotensina-aldosterona, que determina cambios específicos en el tono vascular de la arteriola aferente y eferente.

La autorregulación túbulo-glomerular juega también un papel en la protección renal: la renina-angiotensina constriñe la arteria aferente del glomérulo, reduciendo el FG y por lo tanto el aporte de solutos a los túbulos renales.

Para que se produzca lesión medular es necesario que queden incapacitados varios de los mecanismos protectores o que la agresión, si es única, sea intensa. El daño isquémico se inicia por un FSR inadecuado debido a la disminución del gasto cardiaco, estenosis u oclusión de la arteria renal, o lesiones intrarrenales de los pequeños vasos como arteriosclerosis, ateroembolos o vasculitis¹². La lesión renal es directamente proporcional a la gravedad y duración de la isquemia. La necrosis tubular se caracteriza por la conservación de la arquitectura renal con desprendimiento de células tubulares hacia la luz que forman cilindros, obstruyen la luz tubular y aumentan la presión tubular con marcada reducción del filtrado glomerular. Además, el edema de las células tubulares produce congestión medular, con reducción del flujo sanguíneo medular y más isquemia y lesión tubular. Generalmente la necrosis tubular es una forma aguda reversible de daño renal, con oliguria y uremia, que se produce con la disminución de un 40-50% en el FSR y se resuelve en 10-20 días. Sin embargo, periodos

prolongados de isquemia inducen necrosis cortical con infarto, pérdida de la arquitectura renal e IRA irreversible.

En la génesis de la IRA es frecuente la sinergia entre hipoperfusión renal y agresiones tóxicas. La lesión medular se produce al aumentar la concentración renal de toxinas cuando la concentración urinaria y la reabsorción de sodio están elevadas y el aporte de oxígeno es reducido. Las nefrotoxinas aumentan la demanda de oxígeno causando lesión en las membranas y disfunción mitocondrial. El deterioro en la vasodilatación en pacientes con diabetes mellitus, hipertensión y arteriosclerosis origina hipoxia regional. La interferencia de fármacos, como por ejemplo AINEs, con los mecanismos de protección renal y la precipitación intraluminal de cristales, como por ejemplo ácido úrico, o de toxinas, con las proteínas de Tamm-Horsfall contribuyen a la IRA ante una agresión tóxica y/o hipóxica.

La presencia de disfunción renal produce una alteración de la homeostasis corporal, denominada síndrome urémico agudo, y de la cinética de los fármacos con eliminación renal. Las principales consecuencias fisiopatológicas de la IRA son:

1. Alteración de la homeostasis hidroelectrolítica con aumento del líquido extracelular, edema, hiponatremia dilucional, hiperkaliemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipermagnesemia y acidosis metabólica hiperclorémica.
2. Alteración cardiovascular con hipertensión arterial y/o insuficiencia cardiaca congestiva por exceso de volemia y mayor riesgo de pericarditis y arritmias.
3. Alteración respiratoria con edema pulmonar e hiperventilación, siendo además este fallo orgánico uno de los principales factores pronósticos en el paciente con IRA.
4. Alteración neurológica en forma de encefalopatía urémica con letargia, somnolencia, cambio del ritmo sueño-vigilia y/o deterioro cognitivo.
5. Alteración gastrointestinal con anorexia, náuseas y vómitos, hemorragia digestiva y/o elevación de amilasa.
6. Alteración hematológica con anemia, disfunción plaquetaria y desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina.
7. Alteración inmunitaria con defectos en la inmunidad celular y humoral, aumentando el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas.
8. Alteración endocrina-metabólica con intolerancia a la glucosa.

En los pacientes con hiperkaliemia deben tenerse en cuenta los factores que pueden exacerbar el cuadro, como son el aumento de entradas por ingesta de potasio, fármacos con sales de potasio, transfusión sanguínea, hemorragia digestiva, etc., la liberación de depósitos intracelulares en hipermetabolismo, sepsis, acidosis metabólica, beta-bloqueantes, intoxicación digitalica, déficit insulina, succinilcolina, y otros; o la disminución de excreción por estreñimiento, diuréticos ahorradores de potasio, IECA, heparina, disminución del filtrado glomerular,...

Los principales fármacos que se afectan por la disfunción renal son aquéllos que se eliminan de forma inalterada por la orina como algunos antibióticos, digoxina, bloqueantes neuromusculares no-despolarizantes y anticolinesterásicos. También los fármacos que se fijan a proteínas aumentan sus

efectos clínicos en la uremia por una disminución de su fijación a proteínas que aumenta la fracción libre de fármaco. El aumento de volumen de distribución en la IRA prolonga la vida media de eliminación de algunos fármacos.

EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO²²⁻³³

La IRA ocurre en aproximadamente un 7% de todos los pacientes hospitalizados y en un 28-35% de los pacientes ingresados en cuidados intensivos²⁴. Un 5-6% de los pacientes con IRA van a requerir técnicas de depuración extrarrenal (TDE), algunos de forma permanente³¹.

La presencia de IRA aumenta la mortalidad (36% de mortalidad en cuidados intensivos en presencia de IRA frente a 16% en su ausencia)³. La mortalidad de la IRA perioperatoria y post-traumática sigue siendo elevada, mayor del 50%, en gran parte debido a su asociación con sepsis y fracaso multiorgánico. La IRA es considerada por algunos como un epifenómeno que se observa frecuentemente en pacientes que no se van a recuperar de su enfermedad crítica. Los pacientes que desarrollan IRA suponen además un gran gasto sanitario porque con frecuencia precisan cuidados intensivos y TDE.

La mortalidad hospitalaria en los pacientes con IRA que requieren TDE está entre el 50-70%. Las variables predictivas de mortalidad son edad avanzada, alteración previa del estado de salud con disfunción orgánica, hospitalización previa al ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), IRA de comienzo después del ingreso en UCI, sepsis, oliguria y gravedad de la enfermedad al ingreso, valorada mediante SAPS o APACHE.

La supervivencia del paciente tiene más relación con la enfermedad de base y su gravedad que con la presencia de disfunción renal.

DIAGNÓSTICO Y MARCADORES³⁴⁻⁴⁰

La presentación clínica de la IRA es variable. Algunos pacientes debutan con oliguria, definida como diuresis < 400 ml/d, mientras que otros sufren un deterioro de la función renal con diuresis mantenida. Los pasos en la evaluación y diagnóstico incluyen la diferenciación entre daño agudo o crónico, y funcional o prerrenal, parenquimatoso u obstructivo³⁴. Para ello revisaremos la historia clínica para poder diferenciar la disfunción crónica de la aguda y detectar factores de riesgo, como hipertensión arterial o patologías previas, consumo crónico de tóxicos, entre otras. Haremos un examen físico para valorar el estado de volumen del paciente y detectar cambios crónicos, además de incluir un examen prostático y rectal para descartar causas postrenales. El laboratorio nos ayuda en el diagnóstico diferencial evaluando el sedimento urinario, electrolitos, osmolaridad y creatinina en sangre y en orina, con la fracción de excreción de sodio (FENa). En las Tablas 3 y 4 se muestran los principales cambios en la analítica renal y el sedimento de orina con interés en el diagnóstico diferencial de la causa de IRA. El uso de diuréticos puede alterar la utilidad de las mediciones urinarias de sodio, aunque la frac-

Tabla 3
Diagnóstico diferencial de oliguria renal o prerrenal

Índice	Causa prerrenal	Causa renal
Na orina (mmol/L)	< 20	> 40
Densidad orina	> 1.020	< 1.010
FE Na (%)	< 1	> 2
FE urea (%)	< 35	> 35
Creatinina O/P	> 40	< 20
Osmolalidad urinaria (mOsm/kg)	> 500	< 400
Osmolaridad O/P	> 1,5	< 1,1

ción de excreción de urea mantiene en estos casos su interés diagnóstico. También se debe tener en cuenta las limitaciones de la urea y creatinina en determinadas circunstancias: la creatinina depende de la masa muscular, dieta y características del paciente (sexo, edad, peso), pudiendo haber variaciones importantes en el FG con escasos cambios en el nivel de creatinina. La urea sufre incrementos no relacionados con una caída del FG en situaciones de aumento de aporte proteico externo, como en la hemorragia digestiva, catabolismo aumentado como con el uso de corticoides, y reabsorción tubular.

En pacientes con IRA, una ecografía renal y un catéter urinario son pasos diagnósticos imprescindibles para descartar las principales causas obstructivas.

Están surgiendo nuevas técnicas para el estudio de la causa de IRA, como los biomarcadores³⁵⁻⁴⁰ y los estudios con resonancia nuclear magnética con nuevos contrastes que identifican alteraciones en la hemodinámica intrarrenal, el nivel y extensión de la disfunción tubular proximal y la presencia de inflamación renal. Los biomarcadores tienen 3 funciones de interés: la detección precoz de la IRA, el diagnóstico diferencial entre IRA funcional o parenquimatoso, por ejemplo para diferenciar el síndrome hepatorenal de la necrosis tubular; y el pronóstico, para predecir la necesidad de TDE o la mortalidad. Los principales biomarcadores de daño renal son la cistatina C plasmática y urinaria, la NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) y la KIM-1 (*kidney injury molecule-1*) que son marcadores precoces de daño tubular. La cistatina C es una proteína básica no glicosilada sintetizada a ritmo constante por células nucleadas, con libre filtración y catabolizada en tubulo proximal, más precoz y sensible que la creatinina, aunque con limitaciones en pacientes con toma de esteroides y otras situaciones. La KIM-1 es una proteína transmembrana que no se detecta en riñón normal y se expresa tras isquemia o toxicidad en túbulo proximal. La excreción de otras enzimas urinarias (fosfatasa alcalina, gamma glutamil transaminasa,

Tabla 4
Diagnóstico diferencial de AKI parenquimatoso

Causa AKI	Sedimento orina	FE Na %	Proteinuria
NTA/Vasomotor	Cilindros granulosos, epitelio renal	> 3	+
Nefritis intersticial	Leucocitos, eosinófilos	> 3	+
Vasculitis	Hematies, cilindros hemáticos	Variable	++
Glomerulonefritis	Hematies, cilindros hemáticos, cuerpo grasos	< 1	++
Hepatorrenal	Bilirrubina	< 1	-

N-acetil-beta-d-glucosamina), enzimas transportadores (isoforma 3 del intercambiador sodio-hidrógeno) y citoquinas (IL-6, IL-8 y IL-18) pueden ser también útiles para la identificación precoz de la IRA.

La IRA pasa por diferentes fases: inicial, extensión, mantenimiento y recuperación. Las medidas terapéuticas actúan a distinto nivel, en la prevención antes del inicio o extensión del daño, limitando la extensión del daño ya iniciado y/o tratando el daño renal ya establecido. Las intervenciones que pudiendo ser útiles en fases precoces han demostrado su ineficacia, o incluso que aumentan el daño, en la IRA ya establecida son: los diuréticos de asa y osmóticos, la dopamina en dosis renales, los péptidos natriuréticos atriales, el IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina) y los antagonistas de los receptores de endotelina. Por eso, es importante diferenciar las terapéuticas con interés preventivo de aquéllas utilizadas en IRA ya establecido.

PREVENCIÓN Y MEDIDAS GENERALES DE PROTECCIÓN RENAL^{41-52,95}

El factor más importante para la prevención de la IRA es la eliminación de los desencadenantes isquémicos o nefrotóxicos en pacientes y situaciones de riesgo. El medio de prevención más efectivo es asegurar un volumen intravascular y gasto cardíaco adecuado⁴¹, ya que la deshidratación y la hipoperfusión renal son los principales estímulos de la concentración urinaria que predisponen a la lesión medular hipóxica. Por ello, la estrategia general preventiva básica de la IRA consiste en identificar los pacientes y situaciones de riesgo renal, monitorizar la hemodinámica y la diuresis, corregir la hipovolemia con reposición hidroelectrolítica, evitar los nefrotóxicos y usar fármacos protectores con efecto preventivo.

A) Identificar pacientes de riesgo¹⁰: Los principales factores de riesgo de IRA son la disfunción renal previa, la anemia a través de su papel en el transporte de oxígeno, la hipovolemia absoluta o relativa, la insuficiencia cardíaca con bajo gasto que produce hipoperfusión renal, la edad avanzada, la presencia de diabetes mellitus, hipertensión o arteriosclerosis, la cirrosis hepática⁴⁵⁻⁴⁶, la ictericia, la sepsis y los estados inflamatorios agudos y crónicos, el síndrome nefrótico, la presencia de mio/hemoglobinuria, la hiperuricemia, la hipercalcemia, el mieloma y la exposición a nefrotóxicos como AINE, contrastes radiográficos, antibióticos especialmente aminoglucósidos, vancomicina y anfotericina B, quimioterapia o inmunosupresores como cisplatino, ciclosporina A, etc.

B) Identificar situaciones de riesgo aumentado de IRA, como son el *shock* hemorrágico, séptico o cardiogénico; el paciente politraumatizado, quemado o con rhabdomiolisis; el postoperatorio de cirugía cardiovascular u otras mayores como trasplantes o cirugía oncológica⁴⁴, la lisis tumoral y el uso de contrastes radiográficos o ingesta de fármacos nefrotóxicos. La corrección de una presión intraabdominal elevada es otra medida preventiva eficaz de la IRA.

C) Evitar nefrotóxicos y corregir hipovolemia: la hidratación⁴⁷⁻⁴⁹ y el aporte de sodio reducen el trabajo de concentración urinaria y estimulan los sistemas de protección intra-

renales, como la síntesis de prostaglandinas y de dopamina. La IRA puede ser también atenuada o evitada con el uso de contrastes radiológicos isoosmolares no-iónicos, valorando en todo momento la menor dosis posible que no limite la utilidad diagnóstica de la prueba. También con formulaciones lipídicas de anfotericina B y con una adecuada monitorización de fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos, anticalcineurínicos, cuando su uso es imprescindible.

D) Monitorización hemodinámica, respiratoria (oxigenación) y de diuresis, para optimizar el aporte de oxígeno, central o tisular (hemoglobina), y la perfusión con una presión arterial media "adecuada" con inotropos y/o vasoactivos⁴¹.

Si la hipoperfusión renal no puede ser corregida (por bajo gasto cardíaco o ateromatosis), se deben evitar los fármacos nefrotóxicos. Dado que las agresiones tienen sinergismo, es crucial evitar la asociación de factores de riesgo, como depleción de volumen con uso de AINE y/o contrastes radiográficos.

E) Profilaxis específica con fármacos protectores con efecto preventivo de la IRA, como la diuresis forzada con bicarbonato o suero fisiológico, manitol, prostaglandinas, antagonistas del calcio, antioxidantes como N-acetilcisteína⁵¹, hipotermia, deoxicolato sódico en hiperbilirrubinemia, alopurinol y rasburicasa en lisis tumoral, y pentoxifilina en síndrome heparorrenal secundario a hepatitis alcohólica. La administración de insulina para lograr normoglicemia ha demostrado también su eficacia en la disminución de complicaciones sépticas postoperatorias con disminución de la IRA secundaria. La dopamina y los diuréticos de asa no afectan el pronóstico ni la evolución de la IRA establecida en pacientes críticos.

Algunas de las situaciones donde se han demostrado medidas eficaces en la prevención del daño renal son:

a) Con los tóxicos renales⁴⁹⁻⁵¹. Para evitar el daño renal por tóxicos como el contraste radiológico, cisplatino, ciclosporina, anfotericina B, AINE, rhabdomiolisis/mioglobina, mieloma múltiple e hipercalcemia, la mejor protección es la hidratación profiláctica con bicarbonato o salino. La administración del antioxidante N-acetilcisteína podría, asociado a hidratación, aumentar la protección frente al contraste radiológico aunque el beneficio no está demostrado en todos los estudios. El manitol no presenta ventaja alguna sobre las soluciones de cristaloides y puede ser perjudicial a grandes dosis, aunque ha mostrado beneficio clínico en la toxicidad renal por bilirrubina, hemoglobina y mioglobina. El alopurinol, rasburicasa, hidratación y bicarbonato son beneficiosos cuando se espera sobrecarga de ácido úrico. La toxicidad por aminoglucósidos puede ser reducida utilizando pautas de dosis diaria única y monitorizando los niveles del fármaco.

b) En el *shock* hemorrágico y cardiogénico. La lesión renal en el *shock* es directamente proporcional a la gravedad y duración de la isquemia. Por tanto, la detección precoz del *shock* y la intervención hemodinámica agresiva pueden disminuir la morbilidad y mortalidad de la IRA. Una presión arterial media > 65 mmHg se considera adecuada para mantener presión de perfusión renal en pacientes no hipertensos.

c) En el *shock séptico*. Una estrategia para proteger la función renal en los pacientes sépticos debe incluir la eliminación del foco séptico, el mantenimiento de un volumen intravascular normal, la monitorización invasiva para el uso adecuado precoz de fármacos vasoactivos como la noradrenalina que aumenta el FG y el débito urinario, y evitar los fármacos nefrotóxicos. En pacientes con hipotensión arterial refractaria a noradrenalina la administración de vasopresina mejora la hemodinámica y la diuresis.

d) En la cirugía aórtica. La medida profiláctica más importante para proteger la función renal en el pinzamiento aórtico es la disminución del tiempo de isquemia, el mantenimiento de la euvolemia y de la función cardiaca postoperatorias.

e) En la cirugía con circulación extracorpórea. Aunque la medida profiláctica más importante para proteger la función renal en la derivación cardiopulmonar es el mantenimiento de la función cardiaca postoperatoria, se han utilizado con éxito algunas medidas farmacológicas como bicarbonato⁹³, fenoldopam⁹², manitol y péptidos natriuréticos atriales⁹⁴.

f) En los trasplantes. Las medidas de prevención de IRA en pacientes trasplantados incluyen una valoración del receptor antes y durante su permanencia en lista de espera, así como prequirúrgica, una esmerada técnica quirúrgica que limite la duración de la intervención con normalidad hemodinámica y prevención de la hipovolemia, un manejo adecuado de la inmunosupresión y antibióticos, especialmente de los fármacos nefrotóxicos como anticalcineurínicos o aminoglicósidos, y evitar las interacciones farmacológicas nefrotóxicas. Las prostaglandinas han mostrado su eficacia en la prevención del daño renal postoperatorio en trasplante hepático de pacientes con disfunción renal preoperatoria. El uso de manitol y de antagonistas del calcio mantiene el FG y reducen la necesidad de diálisis en el trasplante renal. La dopamina, usada en el donante de riñón, puede mejorar la función precoz del injerto trasplantado⁹².

g) En la ictericia. El manitol probablemente no es más efectivo que la expansión de volumen con bicarbonato o suero salino. El uso de deoxicolato sódico preoperatorio disminuye la disfunción renal en pacientes ictericos.

g) En el síndrome hepatorenal. La albúmina disminuye el riesgo de IRA en peritonitis espontánea, en paracentesis de alto volumen y en síndrome hepatorenal, asociada a terlipresina o noradrenalina⁴¹⁻⁴².

TRATAMIENTO NO DIALÍTICO DE LA IRA^{53-64,95}

Una vez que la IRA se ha establecido el tratamiento se reduce a medidas de soporte general y a la institución en el momento adecuado de TDE para normalizar el volumen extracelular y la concentración de electrolitos, especialmente la hiperkaliemia y la acidosis metabólica. Las medidas generales son útiles para disminuir la morbimortalidad y facilitar la recuperación de la función renal. Estas medidas generales incluyen⁵³⁻⁵⁵: la exclusión de causas prerenales y postrenales, ajustar las dosis de los fármacos según la función renal, evitar sobrehidratación que puede producir edema pulmonar con insuficiencia respiratoria, sobre todo en

pacientes oligúricos y con cuadros inflamatorios agudos especialmente pulmonares, evitar la hipotensión con una hidratación adecuada y vasoactivos si es necesario⁶⁰⁻⁶², hacer un balance electrolítico evitando la hiperkaliemia por entradas a través de dieta o fluidoterapia, corregir la hiperglicemia y administrar un adecuado aporte calórico y proteico por vía enteral, necesario para la recuperación de la función renal^{63,64}. Un balance nitrogenado negativo puede conducir a malnutrición con alteración de la función inmunitaria y un aumento de la morbimortalidad. Las recomendaciones nutricionales^{63,64} para pacientes con IRA son un aporte calórico de 20-30 Kcal/kg/d con un aporte proteico de 1,5 g/kg/d. En pacientes sometidos a TDE conviene aumentar el aporte proteico a 2-2,5 g/kg/d¹ y suplementar con selenio y tiamina.

La conversión de la oliguria a IRA no-oligúrica con diuréticos se considera beneficiosa por facilitar el manejo del paciente, así como por proteger al riñón frente a la lesión por isquemia, y permitir retrasar el inicio de las TDE, aunque no ha mostrado ningún impacto en la mortalidad ni tampoco mejora la recuperación de la función renal⁵⁶⁻⁵⁹. El diurético de elección en la disfunción renal es un diurético de asa. La máxima natriuresis se consigue con 160-200 mg i.v. de furosemida o la dosis i.v. equivalente de torasemida, 80-100 mg, o bumetanida, 8-10 mg, aunque el tratamiento se inicia con dosis inferiores y crecientes, 40 mg/h, valorando respuesta. Si la respuesta es adecuada se puede mantener una perfusión continua, dosificada según la función renal. Si la respuesta es inadecuada tras alcanzar la dosis máxima, se puede valorar respuesta al añadir una tiazida. Si a pesar de ello la diuresis persiste inadecuada el único recurso son las TDE. Esta práctica del uso de diuréticos en pacientes críticos con IRA ha sido cuestionada por existir una mayor mortalidad en aquéllos con respuesta diurética pobre, atribuyéndolo al retraso en el inicio de las TDE.

TRATAMIENTO CON DEPURACIÓN EXTRARRENAL⁶⁵⁻⁹¹

Las TDE son el tratamiento avanzado de los pacientes con IRA⁶⁵⁻⁶⁶. Un 85% de pacientes oligúricos con IRA requieren TDE, mientras que sólo el 30-40% de los pacientes con IRA no oligúrica las necesitan. Las indicaciones "absolutas" de las TDE en IRA son⁶⁷: las cifras eleva-

Tabla 5
Comparación de las diferentes modalidades de depuración extrarrenal continuas

Modalidad	Dializado (D) Reposición (R)	Aclaramiento urea (L/d)	Aclaramiento moléc. medias
SCUF	-	1-4	+
CVVHF	R	22-24	+++
CVVHD	D	24-30	-
CVVHDF	D + R	36-38	+++

SCUF = ultrafiltración lenta continua, CVVHF = hemofiltración venovenosa continua, CVVHD = hemodiálisis venovenosa continua, CVVHDF = hemodiafiltración venovenosa continua.

Tabla 6
Anticoagulación para las técnicas de depuración extrarrenal continua

Anticoagulación	Ventajas	Problemas	Eficacia	Monitorización
Heparina	Buena anticoag.	Hemorr, trombocitp	Buena	PTT/ACT
HBPM	Menos trombopenia	Hemorragia	Buena	Actividad antiXa
Heparina+Protamin	Menos hemorragia	Complejo	Buena	PTT/ACT
Citrato	Menos hemorragia	Alt. metabólica	Excelente	PTT/ACT
Prostaciclina +(hep)	Menos hemorragia	Hipotensión	Insuficiente	Tromboelastograma
Salino	No hemorragia	Filtro coagulado	Insuficiente	

HBPM = heparina de bajo peso molecular, PTT/ACT= tiempo parcial de tromboplastina/ tiempo de coagulación activado.

das de urea, ≥ 1 g/L, con signos clínicos de pericarditis, confusión o convulsiones, hemorragias por disfunción plaquetaria; hiperpotasemia grave con $K^+ \geq 6$ mEq/L; acidosis metabólica grave con $pH \leq 7,15$; sobrecarga de líquidos⁷⁰ con edema pulmonar resistente a diuréticos, complicado con hipoxemia o *shock* cardiogénico; y alteraciones electrolíticas graves como hiponatremia, hipercalcemia e hiperfosfatemia.

Existen diferentes modalidades de TDE diferenciándose por el mecanismo utilizado, difusión o convección, y por su duración, técnicas continuas o intermitentes⁶⁸⁻⁶⁹. Las TDE continuas mediante circuitos venovenosos han ido extendiéndose y reemplazando a las técnicas intermitentes, aunque ambas son compatibles. Los estudios comparativos entre técnicas continuas e intermitentes no han demostrado superioridad en cuanto a la mortalidad⁷³⁻⁷⁵. Las ventajas de las TDE continuas, comparadas con las intermitentes, son que evitan fluctuaciones hidroelectrolíticas y de urea, producen cambios lentos de osmolaridad con mayor estabilidad hemodinámica, logran un balance líquido óptimo y nutrición ilimitada, logran la eliminación de mediadores sépticos y no aumenta la presión intracraneal. La comparación de las distintas técnicas continuas se establece en la Tabla 5.

La selección de las membranas de diálisis tiene interés pronóstico en el tratamiento de la IRA⁷¹. El uso de membranas biocompatibles, como polimetilmetacrilato o polisulfona, parece reducir la incidencia de infecciones y mejorar el pronóstico.

Las TDE continuas modifican de forma importante la cinética de muchos fármacos utilizados en cuidados intensivos⁹⁰, por lo que es necesario ajustar su dosificación y monitorizar sus niveles plasmáticos si el rango terapéutico es estrecho. Además, otros inconvenientes de estas técnicas son la necesidad de encamamiento, el mayor costo y la necesidad de utilizar anticoagulación con riesgo de hemorragia y de plaquetopenia⁸⁹. Las características de la anticoagulación^{87,88} en las técnicas continuas se recogen en la Tabla 6.

No está definido ni el momento de inicio ni la dosis adecuada para cada técnica⁶⁷. Los factores que influyen en la decisión de iniciar las TDE son: dependientes del paciente como la gravedad y evolución de la IRA, diagnóstico etiológico y comorbilidades; dependientes del médico como prácticas locales, umbrales de inicio y objetivos de la TDE; y dependientes de la organización como la disponibilidad y costes⁷². Siempre es necesario valorar los riesgos⁸⁹ comparados con los beneficios a obtener. Adjuntamos en Anexo

el protocolo utilizado en la UCI de la Clínica de la Universidad de Navarra.

El inicio y la dosis-intensidad de las TDE pueden afectar al pronóstico de los pacientes⁷⁶⁻⁸⁶. El inicio precoz de las TDE parece mejorar el pronóstico pero hacen falta mejores estudios para guiar al clínico en el momento óptimo de inicio⁷⁶⁻⁷⁹. Las cifras elevadas de urea empeoran el pronóstico de los pacientes¹. Estudios recientes han puesto en duda que el tipo de TDE y la dosis "estandarizada" de diálisis tenga beneficio sobre la mortalidad^{80,83,85}, sino que hay que ajustarla a las necesidades del paciente. El mayor beneficio se puede obtener en aquellos pacientes con menor gravedad, y en pacientes con catabolismo aumentado como sépticos y con rabdomiolisis.

Se está investigando el uso de eritropoyetina y de riñones bioartificiales con células tubulares renales para mejorar el pronóstico y la evolución de estos pacientes⁸⁵.

En conclusión, las nuevas definiciones de IRA nos permiten usar un lenguaje común. Es necesario identificar precozmente los pacientes con riesgo de sufrir daño renal para poder instaurar medidas preventivas, así como detectar la IRA inicial para evitar su progresión e iniciar en el momento oportuno las TDE ajustándolas a las necesidades metabólicas de cada paciente.

Anexo

Protocolo provisional de terapia de sustitución renal de la unidad de cuidados intensivos de la Clínica de la Universidad de Navarra

Modalidades

Continuas:

Hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC), hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC) y hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC).

Intermitentes:

Hemodiálisis intermitente (HDI), hemoperfusión con polimixina y hemodiálisis con albúmina (*Molecular Adsorbent Recycling System-MARS*) (protocolo independiente).

Dosis e Indicaciones de cada modalidad

HDFVVC: 25 ml/kg/h (Qf) y 20 ml/kg/h (Qd)

Inicio en las 1^{as} 12 h del cuadro simultáneo a tratamiento médico

- Daño renal agudo-AKI (RIFLE = "Injury": Creat x 2 o diur < 6 ml/kg/12 h) + otro fallo orgánico.
- Sepsis grave o *shock* séptico: En 1^{as} 24 h si no hay respuesta al tratamiento (volumen, antibióticos e inotrópicos). Valorar Qf 50 ml/kg/h si no mejoría en 12 h.
- Postoperatorio de cirugía extracorpórea con AKI (RIFLE = "Injury") con IRC previa.
- Estados hipercatabólicos (rabdomiolisis y quemados).
- Fallo multiorgánico (FMO).

HDVVC: 25-30 ml/kg/h (Qd)

Inicio inmediato tras el diagnóstico

- AKI aislado (RIFLE = "Failure": Creat x 3 o > 4 o anuria 12 h o diur < 7 ml/kg/24 h).
- Uremia (Urea > 1 g/L o complicaciones urémicas: encefalopatía, pericarditis, hemorragia).
- Intoxicaciones: litio, metanol, etilenglicol, salicilatos.
- Distermia (hipotermia/hipertermia) sin respuesta a medidas físicas o riesgo vital.
- Hiperamonemia (tiempo entre sesiones MARS).
- Síndrome de lisis tumoral (válido tb HDI) con K+ ≥ 6 y/o alteraciones ECG.
- Hipermagnesemia (Mg+ ≥ 4 y/o anuria/ausencia reflejos tendinosos).
- Acidosis grave (pH ≤ 7,15) que no responde a tampones o riesgo vital.

HFVVC: 35 ml/kg/h (Qd)

- Insuficiencia cardiaca descompensada con SIRS sin respuesta a tratamiento en 24 h.
- Edema pulmonar/sobrecarga hídrica sin respuesta a diuréticos.

Hemoperfusión con polimixina: 2 h x 2 d consecutivos. Flujo bomba 60-100 ml/minEn las 1^{as} 24 h si no hay respuesta al tratamiento médico (volumen, anti-bióticos e inotrópicos)

- Sepsis grave o shock séptico por gérmenes Gram (-).

Extracción volumen

Según situación del paciente (intubación, edema pulmonar y vasopresores) y se revisa al menos cada 8 h.

1. Paciente no intubado

1.a. Sin clínica de sobrecarga pulmonar (SaO₂ y Rx) usar PVC –en ausencia de HTP, ICC o restrictivos (hipertrofia, isquemia,...)–:

- ≤ 3: NO extraer.
- 4-12: variable, para compensar entradas (si oliguria o anuria).
- > 12: 70-150 ml/h (1-2 ml/kg/h).

1.b. Con clínica de sobrecarga pulmonar:

- Extracciones superiores a 2-3 ml/kg/h y revisando indicación cada 6 h.

2. Paciente intubado

2.a. Con vasoactivos: Monitorización invasiva (PICCO):

- GEDI ≤ 700/ ITBI ≤ 850: NO extracción
- (GEDI > 700/ ITBI > 850) + EVLWI > 10 → 70-150 ml/h (1-2 ml/kg/h).

2.b. Sin fármacos vasoactivos:

- PVC < 12 con PEEP y mejoría hemodinámica con elevación EEII: NO extraer.
- PVC 12-15 (valorar uso de bioimpedancia): probar respuesta a extracción.
- PVC > 15 con PEEP: extracción 1-2 ml/kg/h.

Nota: Valorar introducir bioimpedancia en UCI: no se puede hacer a pacientes con marcapasos o DAI ni parapléjicos o amputados. Valorar su utilidad.

CONEXIÓN

En paciente hemodinámicamente inestable: vasopresores o PAM < 70 mmHg:

- Infundir inmediatamente antes de la conexión al paciente 100-200 mL de coloides o el suero del cebado del circuito (si no existe contraindicación).
- Subir 10-15% los fármacos vasopresores (si lleva).
- Comenzar a un máximo de extracción 50 mL/h al menos los primeros 60 min.

Catéter

Según duración prevista de la TDE.

Si duración previsible ≤ 3 semanas: Catéter Temporal*.

13 French y diseño coaxial (Prismaccess BILUMEN o similar).

Yugular derecha: 15-16 cm.

Femoral y yugular izquierda: 19-20 cm (en yugular izquierda no introducir todo el de 20 cm si no es una persona corpulenta).

Referencias: Yugular derecha (1315)/Yugular izquierdo o femoral (1320).

Si duración previsible > 3 semanas: Catéter tunelizado con profilaxis anti-biótica (cefazolina previa).

***Evitar especialmente coger VÍA TRILUMEN (menor calibre):**

- Para HFVVC: 35 ml/kg/h (Qd).
- Perímetro abdominal elevado con aumento de presión intrabdominal (si se canula femoral).
- Técnicas sin posibilidad de anticoagular.

Anticoagulación

A. Sin riesgo de sangrado o contraindicación

– Heparina sódica en perfusión continua con control de TTPA.

Dosis: Heparina sódica: Bolus inicial 2.000 IU (30 IU/kg) e infusión continua 5-10 IU/kg/h para TTPA x 1,5-2,0 veces el valor normal. Control c/12 h.

B. Si riesgo de hemorragia (Plaquetas < 50.000 o T° protrombina < 50% o Cirugía cardiovascular o abdominal < 24 horas o hemorragia activa > 2 CH en 24 horas).

- Citrato (*) (no más de 24 h por la alcalosis. Contraindicado en hepatopatía severa).
- Heparina de bajo peso molecular (2500 U HIBOR/8 h).
- Heparina sódica (dosis bajas) y prostaciclina.
- Hepáticos: prostaciclina si no lo contraindica la plaquetopenia.

(*) Citrato trisódico 46,7%: 3 viales (de 25 mL) en 1.000 mL glucosado 5% a 200 mL/h + Cloruro cálcico 10%: 5 viales (de 10 mL) en 100 mL de S. fisiológico a 20 mL/h.

El citrato se infunde en la rama arterial del circuito y el calcio en la rama venosa. Controles:

- eficacia: Ca iónico en circuito 0,3-0,4 mmol/L, TTPA < 60 s.
- seguridad: Ca iónico del paciente (0,95-1,35 mmol/L).

Limitación: El citrato lo convierte el hígado en bicarbonato y con las horas se puede producir alcalosis. Solución parcial: Cuando se utilice citrato utilizar soluciones de reposición sin bicarbonato.

En pacientes que han estado anticoagulados con Sintrom y que se les suspende dicha medicación cuando se va a iniciar la técnica, puede requerirse de forma inicial una mayor cantidad de heparina (incluso una perfusión de 1.000 U/h) por cierto efecto rebote que se puede presentar al suspender esa medicación.

RESUMEN de pauta general TDE continuas:

- Iniciar las primeras 12-24 h de evolución del cuadro.
- Ajustar filtración al peso (ml/kg/h).
- Recambio de filtro a las 72 h.
- Heparinización: 8 UI/kg/h con control de TTPA cada 12 h (30-40% por encima del valor normal).
- Lavados circuito: Cada 12 horas. Con 150 ml de bicarbonato 1/6 M o salino. En caso de menor heparinización se aumentará la frecuencia c/4-6 horas sustituyendo el bicarbonato por glucosalino al 5% (totalmente o parcialmente –alternándolos–) si sobrecarga de sodio.
- Ajustar todos los fármacos de acuerdo con las pautas más actuales.
- Establecer aporte nutricional, vitaminas y oligoelementos.
- Monitorización:
 - Anticoagulación: cada 12 h las 1^{as} 24 h y luego cada 24 h.
 - Ionograma: c/6 h 1^o día y luego c/8 h (por turno). Individualizar (si estable y sin poliuria puede bastar c/12h).
 - Extracción de volumen: cada 8 h y cada 4 (si extracción elevada).
 - Evolución clínica:
 - a. Fallos orgánicos principales o proceso de base tras 72 h y luego cada 48 h con SOFA.
 - b. Indicación (mantener CRRT o pasar a HDI o retirar) a las 72 h y cada 48 h.
 - c. Índices pronóstico: Basal, 72 h y luego cada 48 h: SOFA y si asocia AKI: Liaño NTA-ISSN (0,032 (décadas de edad) - 0,086 (sexo) - 0,109 (nefrotóxicos) + 0,109 (oliguria) + 0,116 (hipotensión) + 0,122 (ictericia) + 0,150 (coma) - 0,154 (consciencia) + 0,182 (respiración asistida) + 0,21). NTA-ISSN (> 0,5) peor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. *Crit Care Med.* 2010;38:261-75.
2. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36(4 Suppl):S141-5.
3. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN-time for reappraisal. *Crit Care.* 2009;13: 211.
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
5. Bell M. Acute kidney injury: new concepts, renal recovery. *Nephron Clin Pract.* 2008;109:224-8.
6. Lameire N, van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005;365:417-30.
7. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, et al. Acute kidney injury in critically ill patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care.* 2008;12:R110.
8. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med.* 2009;35:1692-702.
9. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1569-74.
10. Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11:533-6.
11. Tumlin JA. Impaired blood flow in acute kidney injury: pathophysiology and potential efficacy of intrarenal vasodilator therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15:514-9.
12. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med.* 2007;357:797-805.
13. Stafford-Smith M, Shaw A, Swaminathan M. Cardiac surgery and acute kidney injury: emerging concepts. *Curr Opin Crit Care.* 2009;15:498-502.
14. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009;361:62-72.
15. Palevsky PM. Defining contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1151-3.
16. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1419-28.
17. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med.* 2004;351:159-69.
18. Reynvoet E, Vandijck DM, Blot SI, Dhondt AW, De Waele JJ, Claus S, et al. Epidemiology of infection in critically ill patients with acute renal failure. *Crit Care Med.* 2009;37:2203-9.
19. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth.* 2005;95:20-32.
20. Abelha FJ, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinants of postoperative acute kidney injury. *Crit Care.* 2009;13:R79.
21. Cardenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:460-7.
22. Cerda J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:881-6.
23. Pisoni R, Wille KM, Tolwani AJ. The epidemiology of severe acute kidney injury: from BEST to PICARD, in acute kidney injury: new concepts. *Nephron Clin Pract.* 2008;109:c188-91.
24. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294:813-8.
25. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med.* 2008;36(4 Suppl):S146-51.
26. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med.* 2009;37:2552-8.
27. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2008;28:436-46.
28. Cuhaci B. More data on epidemiology and outcome of acute kidney injury with AKIN criteria: benefits of standardized definitions, AKIN and RIFLE classifications. *Crit Care Med.* 2009;37:2659-61.
29. Ostermann M, Chang R; Riyadh ICU Program Users Group. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care.* 2008;12:R144.
30. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36:1397-403.
31. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, Ray JG; University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA.* 2009;302:1179-85.
32. Lin YF, Ko WJ, Chu TS, Chen YS, Wu VC, Chen YM, et al. The 90-day mortality and the subsequent renal recovery in critically ill surgical patients requiring acute renal replacement therapy. *Am J Surg.* 2009;198:325-32.
33. Tian J, Barrantes F, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Rapid reversal of acute kidney injury and hospital outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:974-81.
34. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:962-7.
35. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008;73:1008-16.
36. Bagshaw SM, Gibney RT. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med.* 2008;36:S152-8.
37. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36:S159-65.
38. Dennen P, Parikh CR. Biomarkers of acute kidney injury: can we replace serum creatinine? *Clin Nephrol.* 2007;68:269-78.
39. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma O, Bennett MR, Mackel M, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:124-30.
40. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devajaran P, Story D, Matalanis G, Dragun D, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—A prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2009;37:553-60.
41. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med.* 2009;37:2079-90.
42. Venkataraman R, Kellum JA. Prevention of acute renal failure. *Chest.* 2007;131:300-8.
43. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med.* 2008;36:S166-71.
44. Jones DR, Lee HT. Perioperative renal protection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22:193-208.
45. Slack AJ, Wendon J. The liver and kidney in critically ill patients. *Blood Purif.* 2009;28:124-34.
46. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48:2064-77.
47. Kellum JA, Ronco C, Mehta RL. Fluid management in acute kidney injury. *Int J Artif Organs.* 2008;31:94-5.
48. Kellum JA, Cerda J, Kaplan LJ, Nadim MK, Palevsky PM. Fluids for prevention and management of acute kidney injury. *Int J Artif Organs.* 2008;31:96-110.
49. Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Gurm HS. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *BMC Med.* 2009;7:23-34.
50. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:12-24.
51. Fishbane S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:281-7.
52. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, Bove T, Fochi O, Maj G, et al. Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22:27-33.
53. Yalavarthy R, Edelman CL. Therapeutic and predictive targets of AKI. *Clin Nephrol.* 2008;70:453-63.
54. Yohannes S, Chawla LS. Evolving practices in the management of acute kidney injury in the ICU. *Clin Nephrol.* 2009;71:602-7.

55. Zyga S, Sarafis P, Stathoulis J, Kolovos P, Theophilopoulos D. Acute renal failure: methods of treatment in the intensive care unit. *J Ren Care.* 2009;35:60-6.
56. Bagshaw SM, Bellomo R, Kellum JA. Oliguria, volume overload, and loop diuretics. *Crit Care Med.* 2008;36:S172-8.
57. Townsend DR, Bagshaw SM. New insights on intravenous fluids, diuretics and acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2008;109:c206-16.
58. Sampath S, Moran JL, Graham PL, Rockliff S, Bersten AD, Abrams KR. The efficacy of loop diuretics in acute renal failure: assessment using Bayesian evidence synthesis techniques. *Crit Care Med.* 2007;35:2516-24.
59. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc.* 2007;9:60-8.
60. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36(4 Suppl):S179-86.
61. Nigwekar SU, Hix JK. The role of natriuretic peptide administration in cardiovascular surgery-associated renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:151-60.
62. Brienza N, Malcangi V, Dalfino L, Trerotoli P, Guagliardi C, Bortone D, et al. A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34:707-14.
63. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr.* 2009;28:401-14.
64. Chan LN. Nutritional support in acute renal failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:207-12.
65. Fieghen H, Wald R, Jaber BL. Renal replacement therapy for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2009;112:c222-9.
66. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA.* 2008;299:793-805.
67. Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RTN, Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care.* 2009;13:317-25.
68. Cerda J, Ronco C. Modalities of continuous renal replacement therapy: technical and clinical considerations. *Semin Dial.* 2009;22:114-22.
69. Antoun TA, Palevsky PM. Selection of modality of renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2009;22:108-13.
70. Bouchard J, Mehta RL. Volume management in continuous renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2009;22:146-50.
71. Alonso A, Lau J, Jaber BL. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD005283.
72. Desai AA, Baras J, Berk BB, Nakajima A, Garber AM, Owens D, et al. Management of acute kidney injury in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis of daily vs alternate-day hemodialysis. *Arch Intern Med.* 2008;168:1761-7.
73. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD003773.
74. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:512-8.
75. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2008;36:610-7.
76. Palevsky PM. Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36(4 Suppl):S224-8.
77. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care.* 2009;24:129-40.
78. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:272-84.
79. Elahi M, Asopa S, Pflueger A, Hakim N, Matata B. Acute kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:854-63.
80. Renal Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;361:1627-38.
81. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med.* 2009;37:2576-82.
82. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2179-86.
83. Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, Kindgen-Milles D, Monti G, Maninho A, et al. DOse REsponse Multicentre International collaborative Initiative (DO-RE-MI Study Group). Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care.* 2009;13:R57.
84. Palevsky PM. Intensity of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial.* 2009;22:151-4.
85. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008;359:7-20.
86. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1233-8.
87. Tolwani AJ, Wille KM. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2009;22:141-5.
88. Duraõ MS, Monte JC, Batista MC, Oliveira M, Izuka IJ, Santos BF, et al. The use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration in acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36:3024-9.
89. Finkel KW, Podoll AS. Complications of continuous renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2009;22:155-9.
90. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med.* 2009;37:2268-82.
91. Joannidis M. Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. *Semin Dial.* 2009;22:160-4.
92. Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, Boesebeck D, Lauchart W, Weiss C, et al. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302:1067-75.
93. Haase M, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, et al. Sodium bicarbonate to prevent increases in serum creatinine after cardiac surgery: a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009;37:39-47.
94. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld AB, Honore P, Oudemans-van Straaten HM, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2010;36:392-411.
95. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1128-55.