

Calidad de vida profesional de los médicos residentes

Professional quality of life of the residents physicians

Autores: Fernández Martínez, Odile ¹. Moreno Suárez, Sara ¹. Hidalgo Cabrera, Carmen ¹. García del Río García, Beatriz ¹. Martín Tapia, Alberto ¹.

¹ Residentes de Medicina de Familia. Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves. Granada.

Email: e-mail: odilefm@gmail.com

Resumen

Objetivos: medir la calidad de vida profesional de los médicos residentes de un hospital general y los factores asociados.

Material y métodos: Diseño: estudio descriptivo transversal.

Sujetos: los 82 residentes que realizan guardias médicas.

Mediciones: cuestionario anónimo autoadministrado que recoge variables sociodemográficas, laborales, y el cuestionario de calidad de vida profesional (cvp-35). Consta de 35 ítems que valoran 3 dimensiones: apoyo directivo (ad), cargas en el trabajo(ct), motivación intrínseca(mi) y la calidad de vida profesional percibida. Cada ítem es valorado de 1 a 10.

Resultados:

Se recogieron 58 cuestionarios cumplimentados (70.73%).

El 48.3% de los encuestados eran residentes de primer año (r1), el 36.2% r2, y el 15.5% r3. el 50% residentes de medicina familiar y comunitaria. La edad media 26.43años±1.464; el 72.4% mujeres.

El 94.83% libraban (finalizaban la jornada laboral cuando terminaba la guardia) las guardias. De media los residentes de primer año (r1) realizan de 5 guardias de policlínica al mes, los de segundo año (r2) 2 guardias, y los de tercer año (r3) 3 guardias.

El valor medio de la calidad de vida profesional percibida fue 3.57±3.39.

Los valores medios obtenidos para el resto de ítems fueron ct: 7.271±1.98, ad: 4.625±1.82, mi:5.824±1.87. la percepción de la calidad de vida es significativamente mejor en los residentes de familia. Para el resto de dimensiones no se detectaron diferencias significativas respecto al sexo, edad, número de guardias/mes, libranza de las guardias, especialidad ni año de residencia.

Como sugerencias para mejorar la calidad de vida destaca la petición de mejoras en las condiciones laborales.

Conclusiones: Los residentes perciben una mala calidad de vida profesional, y un bajo apoyo por parte de los directivos. Tienen una motivación

intrínseca media para afrontar una alta carga en el trabajo.

Palabras clave: calidad de vida. Internado y residencia. Satisfacción personal.

Abstract:

Objectives: to assess "the professional quality of life perceived" (pql) by the resident physicians of a general hospital and linked factors.

Material and methods:

Design: transversal, descriptive study.

Participants: 82 medicine residents who make work shifts in emergency.

Main measurements: self-administered anonymous questionnaires with personal and social variables, work data, suggestions, and the pql-35. The instrument consists of 35 items that evaluate three dimensions: perception of demands (pd), management support (ms), intrinsic motivation (im) and the perceived professional quality of life. The pql of life each item was scored on a scale of 1 to 10.

Results: 58 valid questionnaires were returned (response rate 70.73%) mean age was 26.43years old ± 1.464 ; 72.4% were women.

48.3% were residents in their first year of job (r1), 36.2% residents in their second year of job, 15.5% r3. 50% were resident physicians in family practice. 94.83% did not work after a

shift. Residents in their first year of job (r1) made 5 shifts per month, residents in their second year of job (r2) 2, and residents in their third year (r3) 3 shifts.

Mean professional quality of life perceived was 3.57 ± 3.39

Mean values in the other dimensions were: pd: 7.271 ± 1.98 , ms: 4.625 ± 1.82 , mi 5.824 ± 1.87 .

The perception of professional quality of life was significantly higher in resident physicians in family practice.

We found no significant differences in the others dimensions in relation with sex, age, year of residency, medical speciality and number of work shifts.

Among suggestions to improve the quality of life were demands to support improvements in working conditions.

Conclusions: medical residents perceive a low quality of life, a low degree of management support, and a moderate motivation to cope with high demands at the workplace.

Keywords: quality of life. Internship and residency. Personal satisfaction

Introducción

La satisfacción de los individuos en su trabajo es una de las variables más importantes relacionadas con el comportamiento organizacional y la calidad de vida¹.

La Administración sanitaria tiene un gran interés por mejorar la calidad de los servicios prestados a la población y por el grado de satisfacción del paciente², sin embargo hace poco hincapié en conocer la satisfacción de sus trabajadores y la calidad de vida profesional, a pesar de que el bienestar laboral de los profesionales influye en la efectividad de su trabajo³

García Sánchez⁴ define el concepto de «calidad de vida profesional» como la «experiencia de bienestar derivada del equilibrio que percibe el individuo entre las demandas o carga de trabajo desafiante, intenso y complejo, y los recursos (psicológicos, organizacionales y relacionales) de que dispone para afrontar esas demandas».

Hasta la actualidad en España hay un solo estudio que evalúe la calidad de vida de los residentes⁵. Sin embargo en otros países de Europa y América se

han llevado a cabo estudios para conocer tanto aspectos relacionados con la calidad de vida profesional de los residentes como la calidad asistencial que estos prestan⁶⁻⁸. Estos dos aspectos se ven influenciados de forma inequívoca por la realización de guardias. Las guardias implican una privación de sueño que va en detrimento de la calidad de vida de los residentes⁹⁻¹⁴, sobre todo cuando el residente se ve obligado a continuar su interminable jornada laboral tras 24 horas de asistencia médica continuada¹⁵⁻¹⁶. Las guardias realizadas en los servicios de urgencias son las que más merman la calidad de vida de los residentes y la calidad de su labor asistencial, dado que los servicios de urgencias son lugares generadores de estrés por excelencia, y es precisamente en los servicios de urgencias donde el residente desarrolla gran parte de su labor asistencial, sobre todo los primeros años de la formación médica especializada.

Nuestro objetivo es medir la calidad de vida profesional de los médicos residentes del complejo hospitalario

Virgen de las Nieves de Granada y conocer las propuestas de los propios residentes para mejorar su calidad de vida.

Material y Métodos

Realizamos un estudio descriptivo transversal en los 82 médicos residentes que realizan guardias médicas en las urgencias generales del Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves, mediante una encuesta anónima autoadministrada entregada personalmente a todos los residentes durante los meses de Diciembre 2005 y Febrero de 2006.

En nuestro complejo hospitalario los residentes realizan guardias en ambos hospitales, como norma general la mitad de las guardias en HMQ y la otra mitad en HRT. Los Residentes de primer año (R1) realizan sólo guardias en urgencias y los residentes de segundo y tercer años (R2 y R3) además de guardias en urgencias realizan guardias de su especialidad. Los R1 realizan 5 guardias de urgencias de media al mes (4.96 ± 0.5), los R2 realizan de media 2 guardias de urgencias (2.33 ± 1.15) y 3 0 4

(3.55 ± 0.67) de su especialidad, y los R3 3 guardias de urgencias (2.89 ± 0.6) y 2 de atención primaria (2.13 ± 1.02). Los únicos R3 que realizan guardias de urgencias son los residentes de medicina de familia.

Se entregaron dos cuestionarios:

-Cuestionario de Calidad de Vida Profesional (CVP-35) validado para nuestro medio ¹⁷⁻¹⁸ que consta de 35 ítems. Cada ítem es valorado en una escala cuantitativa de 1 a 10, a la que superponen las categorías: "Nada" (Valores 1 y 2), "Algo" (Valores 3, 4,5) "Bastante" (Valores 6, 7,8) "Mucho" (Valores 9 y 10).

Valora 3 dimensiones: Apoyo directivo (AD), Cargas en el trabajo (CT) y Motivación Intrínseca (MI). Además consta de 2 ítems que valoran la Calidad de Vida Profesional percibida y la Capacidad para desconectar tras la jornada de trabajo.

Las Cargas en el trabajo se valoran mediante 11 ítems referentes a la percepción que el trabajador tiene de las demandas del puesto de trabajo.

El Apoyo directivo se valora mediante 12 ítems.

Y por último la Motivación Intrínseca se valora mediante 10 ítems.

Las subescalas de cada dimensión presentan una consistencia interna alta (α de Cronbach entre 0.75 y 0.86)

-Cuestionario general que consistía en un bloque de preguntas precodificadas para recoger variables demográficas (edad y sexo) y relacionadas con el trabajo (especialidad, año de residencia, número de guardias/mes, especialidad y libranza o no de las guardias).

-Pregunta abierta sobre las posibles medidas para mejorar la calidad de vida de los residentes.

Se ubicó un buzón accesible a todos los residentes donde entregar los cuestionarios una vez cumplimentados. Se les indicó que los cuestionarios debían ser rellenados cuando no estuviesen realizando una guardia de policlínica ni en las 24 horas posteriores.

Los datos se introdujeron y analizaron en SPSS (v.12.0). Se calcularon las tablas de frecuencias para todas las variables de los 2 cuestionarios. Se realizó un análisis estadístico

descriptivo calculando porcentajes, medias (con su correspondiente IC del 95%), desviación estándar y cuartiles. Para la comparación de medias se utilizó la prueba t de Student y ANOVA. El nivel de significación elegido para todo el estudio fue el de $p < 0.05$.

Resultados

Se entregaron 82 cuestionarios, recogiendo un total de 58 cuestionarios válidos (tasa de respuesta del 70.73%). En la tabla 1 se recogen las características de la población estudiada.

La edad de los residentes encuestados oscila entre 25 y 28 años (media 26.43 años ± 1.464). Destaca la prevalencia de mujeres en nuestro hospital. En cuanto al año de residencia el 48.3% son residentes de primer años (R1), el 36.2% están en el segundo año de formación (R2), y el 15.5% en el tercer año.

Los únicos R3 que realizan guardias médicas son los residentes de medicina de familia (Mfyc). Por especialidades, el 50% son residentes de medicina de familia y el 50% de otras especialidades.

En la tabla 2 se exponen los resultados obtenidos en el CPV-35.

El valor medio de la calidad de vida profesional percibida fue 3.57 (IC del 95%, 2.99-4.15). La percepción de la calidad de vida es significativamente mejor en los residentes de familia respecto al resto de especialidades y en los residentes que libran las guardias (Ver tabla 3).

Para la dimensión "Cargas en el trabajo" las puntuaciones medias obtenidas fueron altas (7.271; IC del 95%, 7.01-7.53). El Apoyo de los directivos alcanza una baja puntuación (4.625; IC del 95%, 4.40-4.84) mientras que la Motivación Intrínseca (5.82; IC del 95%, 5.60-6.04), y la capacidad para Desconectar (5.68; IC del 95% 5.03-6.62) alcanzan una puntuación media.

No se encontraron diferencias significativas en las 3 dimensiones estudiadas ni en la capacidad para desconectar del trabajo respecto al sexo, la edad, el número de guardias de policlínica/mes, la especialidad y la libranza de las guardias tal y como se puede apreciar en la tabla 3. Los

residentes de medicina de familia se encuentran más motivados, acusan una menor repercusión de su labor asistencial sobre su salud, y están más satisfechos con el sueldo que el resto de sus compañeros.

Los residentes que realizan menos de 3 guardias al mes se sienten más orgullosos de su trabajo y tienen menos conflictos. Los R1 reciben más apoyo por parte de sus compañeros. Los R1 y R3 tienen más conflictos con el resto de personal sanitario que los R2. Los R2 se sienten más orgullosos de su trabajo que el resto de residentes.

En la tabla 3 se recogen las Diferencias en la valoración de los distintos ítems y dimensiones en función de las variables control.

Por último destacar que el 75% de los profesionales aportaron propuestas para mejorar la calidad de vida profesional recogiendo un total de 8 propuestas.

4 propuestas hacen referencia a mejoras laborales en la atención continuada en urgencias: Disminuir el número de guardias; Guardias tuteladas; Libranza obligatoria de las

guardias; Turnos obligatorios de descanso nocturno.

2 propuestas hacen referencia a facilitar la formación e investigación: Fomentar la investigación; Facilitar la asistencia a cursos de formación.

1 propuesta hace referencia a mejoras económicas: Aumento del sueldo.

1 propuesta hace referencia a un mayor reconocimiento de la labor realizada por los residentes: Reconocimiento del trabajo realizado.

Discusión

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio los residentes perciben una mala calidad de vida profesional, dato que coincide con un estudio realizado con residentes de toda España que mide la percepción de la calidad de vida de los residentes ⁵.

Hasta la actualidad no existen otros estudios en nuestro país que midan mediante una herramienta validada, como el CVP-35, la calidad de vida profesional de los residentes, por lo que no poseemos estudios de referencia y nos vemos obligados a comparar nuestros datos con los resultados obtenidos con médicos especialistas de

atención primaria y del ámbito hospitalario.

El ítem que recibió mayor puntuación fue "Cantidad de trabajo que tengo", siendo este ítem el segundo más puntuado en un estudio previo. El segundo ítem más valorado fue la "Falta de tiempo para la vida personal".

Ambos resultados reflejan la sobrecarga laboral a la que se ven sometidos los residentes.

El ítem menos valorado fue "Mi empresa trata de mejorar la calidad de vida de mi puesto", siendo este ítem uno de los menos valorados en otros estudios¹⁹⁻²¹.

En relación con la dimensión que valora el apoyo emocional recibido por parte de los directivos hay que destacar que es en este apartado donde se registran las puntuaciones más bajas del cuestionario tal y como ocurre en otros estudios¹⁹⁻²¹. Estas bajas puntuaciones reflejan que los residentes no perciben que la administración sanitaria se aproxime a sus necesidades profesionales, se encuentran insatisfechos con la retribución económica que reciben y

solicitan tanto el reconocimiento de su esfuerzo como información de los resultados de su trabajo.

En relación con la dimensión de las cargas en el trabajo, los residentes se sienten agobiados por la gran sobrecarga laboral a la que son sometidos y la importante responsabilidad que se les concede a diario. Existe una clara relación entre la presión asistencial y el riesgo de desarrollar burnout²².

En cuanto a la motivación los residentes tienen una motivación intrínseca media, siendo los residentes de mfyC los que más motivados se sienten. Los recursos para afrontar las demandas laborales se basan en el apoyo familiar y en el caso de los R1 en el apoyo de sus compañeros. El compañerismo y el fuerte lazo de unión entre los residentes de primer año surgen al tener que enfrentarse juntos y sin contar con experiencia previa a las temidas guardias de policlínica. La puntuación media obtenida en motivación intrínseca es más baja que en estudios previos realizados con médicos especialistas¹⁹⁻²¹

Los residentes no se encuentran capacitados para realizar el trabajo que se les exige, al contrario de lo que ocurre con los médicos especialistas¹⁹⁻²¹. En nuestro hospital desde el segundo mes de formación los residentes atienden las urgencias generales.

Los residentes de medicina de familia además de estar más motivados que el resto de sus compañeros, perciben una mejor calidad de vida. Sin embargo en estudios realizados con médicos especialistas aquellos profesionales que trabajan en el ámbito hospitalario perciben una mejor calidad de vida que los que trabajan en atención primaria^{19-21,23}. Los residentes de mfyC están más satisfechos con el sueldo y perciben que su trabajo tiene menos consecuencias negativas para su salud.

Los residentes de segundo año que son los que menos guardias de urgencias hacen al mes son los que más orgullosos se sienten de su trabajo y los que menos conflictos tienen con el resto del personal sanitario, lo que viene a corroborar que cuantas menos guardias y menor demanda asistencial se

soporta más se rinde en el trabajo. Los residentes que libran las guardias perciben una mejor calidad de vida que los que no las libran lo que aboga a favor de establecer como obligatoria la libranza de las guardias.

Conclusiones

Como conclusión cabe señalar que los residentes perciben una mala calidad de vida profesional, y un bajo apoyo por parte de los directivos. Tienen una motivación intrínseca media para afrontar una alta carga en el trabajo.

Este tipo de cuestionarios deberían de ser una herramienta usada de manera habitual para conocer la calidad de vida de los residentes para así poder crear iniciativas que prevengan el agotamiento profesional desde el inicio de la vida laboral de los futuros especialistas y secundariamente mejorar la calidad de la asistencia a los usuarios.

Bibliografía:

1. Fernández Sanmartín MI, Villagrasa Ferrer JR, Fe Gamo M, Vázquez Gallego J, Cruz Canas E, Aguirre Trigo MV, et al. Estudio de la satisfacción laboral y sus determinantes en los trabajadores sanitarios de un área de Madrid. *Rev Esp Salud Pública*.1995;69:487-97.
2. Reyes Rodríguez JF. La mejora continua de la atención al usuario desde su perspectiva. Una condición necesaria. *Cuadernos de Gestión*. 1999;5:194-5.
3. Grol R, Mokkin H, Smiths A. Work satisfaction of general practitioner and the quality of patient care. *Fam Pract*. 1985;2:128.
4. García Sánchez S. La qualitat de vida professional com a avantatge competitiu. *Revista de Qualitat*.1993;11:4-9.
5. Menéndez-González M, Ryan Murúa P, García Salaverri B. Efecto subjetivo de las guardias sobre la salud, calidad de vida y calidad asistencial de los médicos residentes de España. *Arch Med*. 2005; 1(1).
6. Albanesi de Nasetta S, Nasetta P. Medical residents and quality of life. *Vertex*. 2005 Jul-Agost;16 (62):245-50.
7. Buddeberg-Fischer B, Klaghofer R, Buddeberg C. Stress at work and well-being in junior residents. *Z Psychosom Med Psychother*. 2005;51(2):163-78.
8. Cohen JS, Patten S. Well-being in residency training: a survey examining resident physician satisfaction both within and outside of residency training and mental health in Alberta. *BMC Med Educ*. 2005;5:21.
9. Bailit JL, Weisberger A, Knotek J. Resident job satisfaction and quality of life before and after work hour reform. *J Reprod Med*. 2005 Sep;50(9):649-52.
10. Tov N, Rubin AH, Lavie P. Effects of workload on residents' sleep duration: objective documentation. *Isr J Med Sci*. 1995 Jul.;31(7):417-23.
11. Samkoff JS, Jacques CH. A review of studies concerning effects of sleep deprivation and fatigue on residents' performance. *Acad Med*. 1991;66:687-93.

12. Asken MJ, Raham DC. Resident performance and sleep deprivation: a review. *J Med Educ.* 1983;58:382-88.
13. Bartle EJ, Sun JH, Thompson L, Light AI, McCool C, Heaton S. The effects of acute sleep deprivation during residency training. *Surgery.* 1988;104(2):311-6.
14. Butterfield PS. The stress of residency. A review of the literature. *Arch Intern Med.* 1988;148(6):1428-35
15. Halbach MM, Spann CO, Egan G. Effect of sleep deprivation on medical resident and student cognitive function: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1198-201.
16. Howard SK, Gaba DM, Rosekind MR, Zarcone VP. The risks and implications of excessive daytime sleepiness in resident physicians. *Acad Med.* 2002;77:1019-25.
17. Cabezas, C. La calidad de vida de los profesionales. *FMC.* 2000;7 (Supl 7):53-68.
18. Martín J et al. Características métricas del Cuestionario Calidad de Vida Profesional (CVP-35). *Gac Sanit.* 2004; 18(2): 129-36.
19. Sánchez González R, Álvarez Nido R, Lorenzo Borda S. Calidad de vida profesional de los trabajadores de Atención Primaria del Área 10 de Madrid. *MEDIFAM.* 2003; 13: 291-96.
20. Alonso Fernández M, Iglesias Carbajo AI, Franco Vidal A. Percepción de la calidad de vida profesional en una área sanitaria de Asturias. *Aten Primaria.* 2002; 30(8): 483-89.
21. Juvete Vázquez MT, Lacalle Rodríguez-Labajo M, Riesgo Fuertes R, Cortés Rubio JA, Mateo Ruiz C. Estudio de la calidad de vida profesional en los trabajadores de atención primaria del Área 1 de Madrid. *Aten Primaria.* 2005; 36(2): 110-12.
22. Jorge Rodríguez F, Blanco Ramos MA, Isa Pérez S, Romero García L, Gayoso Diz P. Relación de la calidad de vida profesional y el burnout en atención primaria. *Aten Primaria.* 2005; 36(8): 442-7.
23. Galobart Roca A, Grau Amorós J, Sicras Mainar A, García Parés G. Satisfacción profesional. *Med Clin (Barc).* 1995; 105:76.

	Nº Individuos	Porcentaje
Sexo		
Mujeres	42	72.41 %
Hombres	16	27.59 %
Edad		
<26 años	35	60.34 %
>26 años	23	39.65 %
Guardias policlínica		
≤3	21	36.2%
>3	37	63.8%
Especialidad		
MFYC	29	50 %
No MFYC	29	50 %
Año Residencia		
R1	28	48.27%
R2	21	36.2%
R3	9	15.5%
Libra guardias		
SI	55	94.83 %
NO	3	5.17 %

Tabla 1. Características de la población estudiada. *MFYC*: Medicina Familiar y Comunitaria. *R1*: Residentes de primer año. *R2*: Residentes de segundo año. *R3*: Residentes de tercer año

Propuesta	Media \pm DE	p25	p50	p75
1. CARGAS EN EL TRABAJO	7,27 \pm 1,98	6,79	7,45	7,84
Cantidad de trabajo que tengo	9,21 \pm 1,85	9	9	10
Prisas y agobios por falta de tiempo para realizar mi trabajo	9,12 \pm 2,18	9	9	10
Presión que recibo para realizar la cantidad de trabajo que tengo	6,21 \pm 2,44	7	8	9
Presión recibida para mantener la calidad de mi trabajo	7,33 \pm 3,21	5,75	8	9
Tengo conflictos con otras personas de mi trabajo	2,72 \pm 2,77	1,75	2	3
Falta de tiempo para mi vida personal	6,22 \pm 3,27	5	6	8
Incomodidad física en el trabajo	6,71 \pm 3,25	5	7	9
Carga de responsabilidad	8,91 \pm 2,40	8	9	10
Interrupciones molestas	6,55 \pm 3,59	4,75	7	9
Estrés (esfuerzo emocional)	8,64 \pm 2,53	8	9	10
Mi trabajo tiene consecuencias negativas para mi salud	6,36 \pm 3,39	5	6	8
2.MOTIVACION INTRINSECA	5,82 \pm 1,87	5,37	5,85	6,5
Satisfacción con el tipo de trabajo	5,21 \pm 2,76	4.75	6	6.25
Motivación (gananzas de esforzarme)	6,64 \pm 3,24	5,75	7	8
Se exige capacitación para realizar mi trabajo	1,9 \pm 1,94	1	2	2.25
Apoyo de mi familia	9,03 \pm 2,36	9	9,5	10
Ganas de ser creativo	5,45 \pm 3,65	3	6	8
Estoy capacitado para hacer mi trabajo actual	5,43 \pm 2,83	5	6	7
Mi trabajo es importante para la vida de otras personas	7,90 \pm 2,81	6,75	8	10
Me siento orgulloso de mi trabajo	6,47 \pm 2,87	5	6	8
Lo que tengo que hacer queda claro	4,98 \pm 3,21	3	5	6
Apoyo de mi equipo (enfermería y auxiliar enfermería)	5,24 \pm 2,10	3	5	7
3.APOYO DIRECTIVO	4,62 \pm 1,82	3,97	4,58	5,25
Posibilidad de expresar lo que siento y necesito	4,09 \pm 3,06	2	4	5,25
Satisfacción con el sueldo	3,28 \pm 2,94	2	3	5
Reconocimiento de mi esfuerzo	3,19 \pm 2,86	2	3	5
Posibilidad de promoción	2,48 \pm 2,80	1	2	4
Apoyo de mis jefes o adjuntos	4,6 2 \pm ,83	3	5	6
Apoyo de mis compañeros	8,53 \pm 2,48	8	9	10
Recibo información de los resultados de mi trabajo	2,19 \pm 2,37	1	2	3
Mi empresa trata de mejorar la calidad de vida de mi puesto	1,41 \pm 1,62	1	1	2
Tengo autonomía o libertad de decisión	6,24 \pm 3,16	5	7	8
Variedad en mi trabajo	6,43 \pm 3,20	5	7	8
Posibilidad de ser creativo	8,57 \pm 2,48	8	9	10
Si hago propuesta es posible que sea escuchada	4,48 \pm 3,23	3	4	6
4.CALIDAD DE VIDA PERCIBIDA	3,57 \pm 3,39	2	3	5,25
5. DESCONECTO AL ACABAR LA GUARDIA	5,78 \pm 3,87	3	6	8,25

Tabla 2. Puntuaciones del Cuestionario de Calidad de Vida Profesional (CVP-35). Valoración media, desviación estándar (DE) y cuartiles de cada ítem y dimensión.

Variables control				
	Especialidad			p
	MFYC	No MFYC		
CARGAS EN EL TRABAJO	7,18 ±2,027	7,35±1,95		0,57
MOTIVACIÓN INTRÍNSECA	5,84±1,61	5,8±2,00		0,3
APOYO DIRECTIVO	4,8±1,8	4,44±1,81		0,42
Desconecto al acabar la guardia	5,93±3,71	5,62±4,01		0,41
Satisfacción con el sueldo	4,00±2,9	2,55±2,72		0,004
Recibo información de los resultados de mi trabajo	2,5 ±2,45	0,77±2,17		0,026
Calidad de vida percibida	4,21±2,25	2,93±2,98		0,026
Mi trabajo tiene consecuencias negativas para mi salud	5,76±3,33	6,97±3,35		0,005
Motivación	7,34±2,54	5,93±3,61		0,001
	Año residencia			p
	R1	R2	R3	
CARGAS EN EL TRABAJO	7,37±2	7,11±2	7,32±1,94	0,67
MOTIVACIÓN INTRÍNSECA	5,82±1,86	5,98±1,84	5,44±1,56	0,26
APOYO DIRECTIVO	4,66±1,99	4,58±1,64	4,60±1,69	0,94
Desconecto al acabar la guardia	6,29±3,70	5,43±3,97	5,00±4	0,39
Calidad de vida percibida	3,54±3,41	3,43±2,77	2,67±2,65	0,55
Apoyo de mis compañeros	9,2±1,63	8,52±2,03	7,11±2,05	0,003
Me siento orgulloso de mi trabajo	6,25±3,15	7,29±2,3	5,22±2,2	0,01
	Guardias-mes			p
	<3	≥3		
CARGAS EN EL TRABAJO	7,28±2,1	7,24±1,8		0,22
MOTIVACIÓN INTRÍNSECA	5,91±1,83	5,68±1,81		0,82
APOYO DIRECTIVO	4,69±1,91	4,52±1,67		0,14
Desconecto al acabar la guardia	5,86±3,88	5,65±3,85		0,86
Calidad de vida percibida	3,46±2,65	3,35±2,42		0,23
Tengo conflictos con otras personas de mi trabajo	2,05±2,07	3,11±2,98		0,027
Me siento orgulloso de mi trabajo	7,14±1,38	6,08±3,01		0,037
El Servicio Andaluz de Salud trata de mejorar la calidad de vida de mi puesto	1,14±1,47	1,57±1,64		0,011
	Sexo			p
	Mujer	Hombre		
CARGAS EN EL TRABAJO	7,18±2,02	7,35±1,95		0,37
MOTIVACIÓN INTRÍNSECA	5,84±1,61	5,8±2		0,3
APOYO DIRECTIVO	4,80±1,80	4,44±1,81		0,42
Desconecto al acabar la guardia	5,93±3,71	5,62±4,01		0,41
Calidad de vida percibida	3,64±3,21	3,38±3,21		0,89
	Edad			p
	<26 años	>26 años		
CARGAS EN EL TRABAJO	7,28±2,1	7,24±1,8		0,22
MOTIVACIÓN INTRÍNSECA	5,91±1,83	5,68±1,81		0,82
APOYO DIRECTIVO	4,69±1,91	4,52±1,67		0,14
Desconecto al acabar la guardia	5,86±3,88	5,65±3,65		0,86
Calidad de vida percibida	3,66±3,22	3,43±3,21		0,78
	Libra guardias			p
	SI	NO		
CARGAS EN EL TRABAJO	7,25±2	7,57±1,4		0,26
MOTIVACIÓN INTRÍNSECA	5,87±1,83	5,86±1,68		0,51
APOYO DIRECTIVO	4,68±1,86	3,97±1,29		0,12
Desconecto al acabar la guardia	5,78±3,85	5,67±4,21		0,96
Calidad de vida percibida	3,62±3,24	2,97±1,57		0,02

Tabla 3. Diferencias en la valoración de los distintos ítems y dimensiones en función de las variables control. Prueba T student.

Microalbuminuria en diabetes tipo 2: signo de riesgo y oportunidad terapéutica

Microalbuminuria in type 2 diabetes: a risk sign and therapeutic opportunity

Autores: Enrique Majul, Diego Camps

Cátedra de Química III – Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba

Email: diecamps@gmail.com

Resumen

La Diabetes Mellitus es la causa más común de enfermedad renal terminal y uno de los mayores factores para desarrollar enfermedad cardiovascular. Cerca del 50% de los diabéticos tipo 2 desarrollarán microalbuminuria durante los primeros 10 años posteriores al diagnóstico de su enfermedad, y sin una intervención específica, un 20 al 40% progresarán a nefropatía y enfermedad renal terminal. La presencia de microalbuminuria es la señal predictiva más importante de daño renal y cardiovascular. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de angiotensina II han mostrado efectos nefroprotectores, por lo que debemos considerarlos para mantener la tensión arterial en valores normales y atenuar la proteinuria.

Palabras clave: Diabetes; microalbuminuria; hipertensión; enfermedad renal terminal

Abstract

Diabetes Mellitus is the most common cause of end-stage renal disease and the major risk factor for cardiovascular disease. Near 50% of the diabetics type 2 will develop microalbuminuria during the first 10 years from the diagnosis of disease, and without a specific intervention, 20 to 40% will progress to nephropathy and ultimately end-stage renal disease. The presence of microalbuminuria is the most important predictive signal of renal and cardiovascular damage. The angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptors blockers have shown nephroprotectors properties, we must consider them to maintain arterial pressures in normal values and to aminorate the proteinuria.

Keywords: Diabetes; microalbuminuria; hipertensión; end-stage renal disease

Introducción

La Diabetes Mellitus no sólo es la causa más común de enfermedad renal terminal, sino uno de los mayores factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), al menos 150 millones de personas padecen diabetes en todo el mundo y dos tercios de ellas viven en países en desarrollo. Se ha estimado que el número de personas con diabetes en latinoamérica se incrementará en más de un 83% en los próximos 25 años (1).

Sin una intervención específica, de un 20 al 40% de los pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria progresarán a nefropatía y enfermedad renal terminal (2). La presencia de albúmina en orina es la señal predictiva más importante de daño renal y también cardiovascular (3). Por ello, la detección temprana y el manejo terapéutico adecuado son de gran importancia en la práctica clínica.

Marcador de riesgo cardiovascular

En los pacientes con diabetes tipo 2, la microalbuminuria es un signo precoz que indica un daño vascular en el glomérulo, que refleja la enfermedad vascular en todo el organismo. La evidencia epidemiológica indica que la albuminuria es predictiva de un aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular (4). Hay una relación directa entre la excreción de proteínas e infarto de miocardio o

accidente vascular encefálico (5-7). Gerstein y cols (6) resaltaron que la microalbuminuria es un poderoso predictor de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente vascular encefálico y muerte) en pacientes diabéticos y no diabéticos.

El rol predictivo de la albuminuria en la población en general, en especial en aquellos con enfermedad coronaria, todavía no ha sido bien estudiado, aunque el estudio EPIC-Norfolk detectó un incremento del riesgo vascular en la población general frente a microalbuminuria (8).

Indicador precoz de daño renal

Podemos definir la microalbuminuria como la excreción urinaria de albúmina de ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{minuto}$ a < 200 $\mu\text{g}/\text{minuto}$; o razón albúmina/creatinina de ≥ 2.5 mg/mmol a < 25 mg/mmol ; o la excreción urinaria de albúmina, en orina de 24 horas, de ≥ 30 $\text{mg}/24$ horas a < 300 $\text{mg}/24$ horas; o concentración urinaria de albúmina de ≥ 30 mg/litro a < 300 mg/litro (8-9). De acuerdo a la Asociación Canadiense de Diabetes, luego de 2 o 3 muestras anormales en un período de 6 meses, podemos considerar que existe albuminuria (3).

La detección de microalbuminuria nos proporciona una posibilidad única de evitar la progresión del daño renal, ya que es una señal clínica temprana de nefropatía diabética (10). Casi el 50% de los diabéticos tipo 2 desarrollarán microalbuminuria durante los primeros 10

años posteriores al diagnóstico de su enfermedad, y un 20 al 40% de ellos progresarán a nefropatía y enfermedad renal terminal (2).

Los factores de riesgo que contribuyen a la progresión de la enfermedad renal son la hiperglucemia, la hipertensión y el tabaquismo (10).

¿Manejo farmacológico de la proteinuria?

Se justifica la reducción de la proteinuria en base a los riesgos cardiovasculares ya conocidos y en la pérdida progresiva de la función renal. La severidad de la proteinuria va en relación directa con el avance del deterioro renal. Entonces, son necesarias estrategias antiproteinúricas y antihipertensivas (10-12).

Los agentes antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, como los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) o los bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRAII), demostraron que poseen un efecto antiproteinúrico mayor con similar descenso de la tensión arterial que otros antihipertensivos (13-19).

Descender la tensión arterial disminuye el filtrado glomerular, lo que sería el factor más importante para la reducción de la proteinuria. Sin embargo, estos fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina interrumpen otros mecanismos, más complejos, que involucran factores hemodinámicas que disminuyen la presión intraglomerular (20-21). Además, disminuyen la

formación de colágeno y la sobreexpresión de proteínas de la matriz extracelular, ya que atenúan la estimulación del factor de crecimiento transformante beta (Transforming Growth Factor β) por parte de la angiotensina, con lo que se atenúa el daño tubular y glomerular (22-24).

El beneficio de bloquear el sistema renina-angiotensina fue demostrado en varios ensayos clínicos (15-18). Viberti y cols (13) demostraron que el IECA Captopril, versus placebo, luego de 2 años de tratamiento redujo un 50% la proteinuria y la tensión arterial en forma significativa. Ravid y col (25) estudiaron el IECA Enalapril, versus placebo, y luego de 5 años los tratados con Enalapril no tuvieron incremento en la microalbuminuria, mientras que los del grupo placebo desarrollaron proteinuria clínica.

Lewis y cols (18) estudiaron un BRAII, Ibesartan, frente a Amlodipina y placebo, en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos, con nefropatía, durante 2 años. Encontraron que Ibesartan protege de la progresión del daño renal más que el antagonista cálcico, independientemente de la reducción de la tensión arterial. Brenner y cols (17) estudiaron el BRAII Losartan solo y junto a medicación antihipertensiva habitual (diuréticos, betabloqueantes, alfabloqueantes, antagonistas cálcicos, agentes de acción central), frente a placebo, en diabéticos tipo 2 hipertensos

con nefropatía, demostrando un significativo efecto protector renal.

Consideraciones finales

La identificación temprana y el manejo de los pacientes con microalbuminuria o proteinuria clínica es fundamental. La microalbuminuria es mucho más fácil de tratar que la macroalbuminuria, ya que la tensión arterial suele ser más baja y la función renal todavía está conservada.

Los IECA y BRAII han demostrado sus efectos nefroprotectores. Se disponen de estudios que comparen IECA y BRAII (26-27), donde se registra que la administración conjunta de dos drogas de este grupo (enalapril y losartan) mejoran la proteinuria más que ambas administradas por separado, y sobre todo se ven beneficiados aquellos pacientes con nefropatía diabética ya diagnosticada. Ya que los efectos de cada una por separado son similares, la administración conjunta abre una ventana terapéutica, en vista de prevenir los riesgos cardiovasculares y renales reconocidos.

Finalmente, creemos que en pacientes diabéticos tipo 2, con diagnóstico de microalbuminuria se debe mantener la tensión arterial en límites normales (la recomendación es lograr una tensión arterial menor a 130/85 mmHg) (10, 28), y consideramos que si es necesario utilizar un fármaco para ese fin, es preferible (6) comenzar con un IECA, aunque los BRAII han mostrado seguridad y eficacia y pueden ser utilizados también; control glucémico con

HbA1 por debajo de 7 en lo posible; valores lipídicos con un nivel de LDL-C menor de 100 mg/dl (29); dejar de fumar; y restringir la ingesta diaria de proteínas, sobre todo las de origen animal, a valores de alrededor de 0,8 g/kg de peso/día (10); con lo que se pueden evitar complicaciones vasculares y renales a mediano y largo plazo.

Referencias

1. Barcelo A, Rajpathak S. Incidence and prevalence of Diabetes Mellitus in the Americas. *Pan Am J Public Health* 2001;10(5):300-8.
2. Weir MR. Microalbuminuria in type 2 Diabetics: an important, overlooked cardiovascular risk factor. *J Clin Hypertens* 2004; 6(3):134-43.
3. Tobe SW, McFarlane PA, Naimark DM. Microalbuminuria in diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 2002; 167(5): 499-503.
4. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004-10.
5. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2000;160:1093-100.

6. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
7. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-7.
8. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham E, Day NE, Wareham NJ. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a british population. The EPIC-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2004;159:284-93.
9. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080-4.
10. Ritz E, Tarng DC. Renal disease in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(5):11-8.
11. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
12. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131-40.
13. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, et al. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group *JAMA* 1994;271:275-9.
14. Weir MR, Dworkin LD. Antihypertensive drugs, dietary salt, and renal protection: how low should you go and with which therapy? *Am J Kidney Dis*. 1998;32:1-22.
15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
16. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
17. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
19. Kloke HJ, Branten AJ, Huysmans FT, et al. Antihypertensive treatment of patients with proteinuric renal diseases: risks or benefits of calcium channel blockers? *Kidney Int* 1998;53:1559-73.

20. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925-30.
21. Abbate M, Zoja C, Corna D, Capitanio M, Bertani T, Remuzzi G. In progressive nephropathies, overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1213-24.
22. Wolf G, Haberstroh U, Neilson EG. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells. *Am J Pathol* 1992;140:95-107.
23. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994;93:2431-7.
24. Chen S, Jim B, Ziyadeh F. Diabetic nephropathy and transforming growth factor B: Transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up. *Sem Nephrol* 2003;23:532-43.
25. Ravid M, Lang R, Rachmani R, et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year followup study. *Arch Intern Med*. 1996;156:286-9.
26. Cetinkaya R, Odabas AR, Selcuk Y. Anti-proteinuric effects of combination therapy with enalapril and losartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2004; 58(5):432-5.
27. Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, Halle JP, Ross S, Wright N, Marion J. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 762-9.
28. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization: International Society of Hypertension Guideline for the management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
29. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19):2486-97.

Posible participación de la estimulación acupuntural en neuroplasticidad

Feasible involvement of acupuncture stimulation in neuroplasticity

Autores

Tahimí Cardoso-Suárez*, Carlos Manuel Méndez-Alonso*, Irene Jiménez Ortiz

* Centro Internacional de Restauración Neurológica, Ciudad Habana, Cuba.

Correspondencia

Dra. Tahimí Cardoso Suárez

Centro Internacional de Restauración Neurológica.

Ave. 25 no 15805. Cubanacán Playa. La Habana Cuba

E-mail tahimi@neuro.ciren.cu

Resumen

La acupuntura, recurso terapéutico de la Medicina Tradicional China, se ha empleado extensamente no solo orientada a la analgesia sino también a la recuperación posterior a lesiones del sistema nervioso central y periférico. Los estudios referentes a los mecanismos por los cuales la acupuntura pudiera ejercer efectos terapéuticos son relativamente recientes. Con el advenimiento de los estudios de neuroimágenes funcionales, marcadores moleculares específicos y otras herramientas de las neurociencias, se ha podido estudiar como este recurso pudiera modificar la respuesta estructural y funcional del Sistema Nervioso que ha sufrido alguna lesión. La acupuntura parece incrementar la población de algunos receptores de factores neurotróficos, restaurar la expresión del BDNF,

incrementar la población de células inmunoreactivas en la amígdala cerebral e inducir cambios en la excitabilidad y plasticidad cortical con incremento significativo en el tamaño de los mapas corticales. Las vías de participación acupuntural en la facilitación de los mecanismos neuroplásticos desde el nivel molecular hasta modificación de mapas corticales, demanda de más investigaciones que permitan dilucidar el alcance que pudiera tener este recurso en la práctica clínica.

Palabras claves: acupuntura, neuroplasticidad, neurogénesis, factores neurotróficos

Abstract:

Acupuncture, therapeutic resource of traditional Chinese medicine, has been extensively used not only address to analgesia but for the recovery after central and periferical Nervous system lesions. The studies related to the mechanism by which acupuncture could produce the therapeutic effects are relatively resents. With the arrive of functional neuroimage, specifical molecular markers, and other neuroscience tools, it has been possible to study how the acupuncture could modify the functional and structural response of the lesioned Nervous System. Acupunctural stimulation seems increase dopaminergic and neurotrophic receptors' population as well as to restore expression of BDNF levels, increase of the population of immunoreactive cells in amygdale and expand the size of cortical maps. Acupunctural participation in facilitation of neuroplastic mechanism need more research works that allow us to see the reach of this therapeutic resource in clinical practice.

Key words: acupuncture, neuroplasticity, neurogenesis, neurotrophic factors

Introducción

La acupuntura es parte de la Medicina Tradicional Asiática (MTC), la cual surge hace más 3000 años [1]. En ésta se describe una extensa red de vías transportadoras de sustancias básicas que se distribuyen por todo el cuerpo, las cuales se interconectan entre sí y han sido definidas en los textos clásicos como canales y colaterales; y conjuntos o subsistemas funcionales definidos en estos textos como los Zang Fu. Por otra parte, ellos observaron y sistematizaron de forma empírica la estrecha relación del hombre con su entorno y los ciclos horarios, estacionales y circadianos definiendo una correlación entre los cambios temporales y del medio circundante con modificaciones en el medio interno del ser humano.

Si bien la Acupuntura ha sido empleada extensamente en Asia y se ha extendido a Europa y América, es en las últimas 4 décadas cuando comienzan a realizarse estudios clínicos e investigaciones básicas que permitan evaluar su efectividad e ir dilucidando los posibles mecanismos que pudieran estar involucrados en sus efectos terapéuticos. La evidencia acumulada ha permitido su reconocimiento por la OMS y el ser evaluada como recurso terapéutico útil en el tratamiento de diferentes problemas médicos por paneles de expertos [2].

Empleo de la acupuntura en afecciones del SNC

La estimulación acupuntural ha sido uno de los recursos terapéuticos empleados en el tratamiento de pacientes con lesiones del SNC desde hace más de 1500 años y su uso se está incrementando progresivamente [1;3]. Existen estudios clínicos que evalúan el alcance de la acupuntura en la mejoría de síntomas específicos y la modificación positiva de indicadores de recuperación del paciente.

En pacientes con enfermedad cerebrovascular existe evidencia de que la aplicación de acupuntura pudiera favorecer la recuperación funcional en la esfera motora a predominio de miembro inferior, así como la mejoría en la calidad de vida [4-7]. Se ha reportado incremento significativo, inducido por acupuntura, del flujo sanguíneo cerebral en zonas hipoperfundidas alrededor de la zona perilesional de pacientes con lesiones isquémicas correlacionados con mejoría funcional [8].

En pacientes con Demencia se ha visto mejoría en funciones cognitivas con la memoria ejecutiva y espacial mediante escalas que evalúan estas funciones [9].

En pacientes con enfermedad de Parkinson se ha visto que la estimulación acupuntural es capaz de disminuir síntomas como la rigidez, el temblor y la acinesia, una demora en

la progresión de los síntomas, y disminución de las necesidades de medicamentos antiparkinsonianos [10;11].

En pacientes con lesiones raquimedulares se ha observado una mejoría significativa en la sensibilidad, la motricidad y función vesical con la estimulación acupuntural [12;13].

Los mecanismos que pudieran explicar estos efectos observados permanecen aún sin ser comprendidos. Si bien se ha visto que la estimulación acupuntural se relaciona con variaciones en el flujo sanguíneo cerebral independiente del nivel de presión arterial [14] y otras, estas no explican todos los cambios que esta induce.

Cambio de evolución de afecciones del SNC en modelos animales relacionado con intervención acupuntural

En estudios en modelos animales se ha encontrado que la craneopuntura, una modalidad terapéutica de la acupuntura, ha mejorado significativamente los síntomas neurológicos en ratas con isquemia cerebral focal, ha disminuido la viscosidad sanguínea y la extensión del infarto y ha promovido la proliferación y regeneración de capilares de neoformación y gliocitos en el área necrótica. También se reporta la mejoría en la memoria y aprendizaje en ratas [15]. La electroacupuntura

antagoniza la elevación de los niveles de óxido nítrico inducido por la isquemia postoclusión de la arteria cerebral media en ratas [16].

Existen otras evidencias que sustentan el valor neurorestaurativo de la acupuntura. En modelos experimentales de ratas con isquemia cerebral focal, se ha visto mejoría significativa de la recuperación funcional motora, relacionado con la estimulación acupuntural [17-19]. En las lesiones de la médula espinal, se ha visto en modelos animales mejoría significativa de la función motora, sensorial y vesical relacionado con la estimulación de puntos acupunturales [20;21]. Se reporta la regulación de los niveles de enzimas como la acetil colinesterasa, succinato deshidrogenasa, y la fosfatasa ácida en medula espinal de ratas con insulto raquimedular tras la intervención acupuntural, y se ha visto una acción inhibitoria de la lesión secundaria [21;22].

Participación de la acupuntura en procesos neuroplásticos

Los mecanismos involucrados en el incremento de la recuperación de funciones alteradas tras una lesión del SNC cuando se aplica tratamiento acupuntural no son del todo comprendidos aún. Esta capacidad de cambio del SNC o neuroplasticidad comprende desde sutiles cambios funcionales como modificaciones en la

actividad y /o población de receptores, hasta cambios estructurales más extensos como la formación de nuevas sinapsis, regeneración de axones y formación de nuevas neuronas en el tejido adulto.

Existen estudios que han explorado la participación de la acupuntura en la promoción de algunos de estos procesos:

La **modificación de la actividad y población de receptores** es uno de los mecanismos de plasticidad. Se ha reportado que la acupuntura incrementa la población de receptores de tirosina quinasa- TrkB en modelos de ratas expuestas a 6-OHDA [23].

Los factores neurotróficos son esenciales para el desarrollo y la función del SNC ya que estimulan la proliferación celular, promueven la supervivencia, participan en la plasticidad funcional y los procesos de colateralización y sinaptogénesis. Por otra parte se ha visto que la acción de las neurotrofinas sobre los receptores Trk B puede inducir procesos similares a la potenciación a largo plazo (LTP) lo cual parece depender de la fosforilación de receptores NMDA, la activación de proteínas kinasas y síntesis de proteínas. La estimulación de puntos acupunturales parece capaz de modificar los niveles de factores neurotróficos en diferentes áreas del cerebro.

La estimulación acupuntural restaura la expresión del BDNF (brain-derived neurotrophic factor) en el hipocampo de ratas sometidas a estrés por lo que se ha concedido a la acupuntura un beneficio en la disminución de los efectos neuropatológicos del estrés por la modulación de factores neurotróficos [24]

Se ha encontrado que la estimulación electroacupuntural a 100 Hz y no a 2 Hz, protege a las neuronas dopaminérgicas del daño por axotomía en modelos de ratas parkinsonianas. En estos estudios se observó incremento significativo de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta en el sitio lesionado, así como incremento de ARNm del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)[25;26],

Se ha constatado una modificación positiva en la cantidad y calidad de la actividad biológica de sustancias neurotróficas en gatos con rizotomía parcial tras el tratamiento acupuntural [27].

Mediante la estimulación acupuntural en ratas sometidas a estrés de separación materna se produjo un incremento de las células que expresaban neuropéptido Y en la amígdala basolateral [28], así como disminución en el núcleo arqueado y paraventricular del hipotálamo [29].

En el SN, ante la pérdida axonal ocurren formas fisiológicas de

regeneración como la **gemación colateral**, en la cual el crecimiento ocurre a expensas de axones sanos y concluye con el proceso de **sinaptogénesis reactiva**, el cual es otro de los mecanismos morfológicos de neuroplasticidad que consiste en la formación de nuevas sinapsis y forma parte de un proceso único que comienza con la colateralización. Evidencias sugieren que moléculas presentes en la mielina central y en los oligodendrocitos interfieren en la regeneración axonal. La estimulación acupuntural puede promover cambios neuroplásticos en la medula aumentando el número de terminales sinápticas complejas y favoreciendo el crecimiento axonal [30]

Otro de los mecanismos de neuroplasticidad morfológica es la **neurogénesis** o producción de nuevas células en el cerebro adulto. En este proceso las células progenitoras son capaces de generar neuronas lo cual parece influido por elementos del microambiente como son los factores neurotróficos.

Se ha evidenciado que la estimulación acupuntural ha inducido el incremento de la población de células inmunoreactivas en los núcleos amigdalinos bilateralmente, así como el de los niveles de neuropéptido Y en modelos de ratas con privación materna[31;32].

En los modelos de isquemia cerebral transitoria en gerbilos se observa proliferación celular en el giro dentado del hipocampo. Con la intervención acupuntural en el punto E 36 se ha visto un incremento significativo de la proliferación celular en el giro dentado del hipocampo después de isquemia global transitoria con respecto al grupo que sometido a isquemia no recibió esta intervención acupuntural[33]

Se ha estudiado el efecto de la acupuntura sobre las ratas sometidas a estrés de separación para determinar su efecto sobre el desarrollo neuronal, específicamente sobre la proliferación celular en el giro dentado (GD). En estas, como consecuencia de este estrés de separación, se observa disminución de células inmunoreactivas a bromo-20-deoxyuridine (BrdU) en el GD del hipocampo. Luego de la estimulación de Shenmen (Pc 7) se ha observado un aumento significativo de células inmunoreactivas BrdU en el GD, lo cual ha sugerido que posiblemente la acupuntura pudiera estimular la proliferación celular al menos en esta región [32].

Participación de la acupuntura en la plasticidad cortical:

Se conoce si los estímulos sensoriales pueden producir cambios persistentes en la reorganización de la corteza motora, los cuales pueden ser benéficos en la neurorehabilitación. Se

ha considerado que la acupuntura pudiera representar una forma de estimulación somatosensorial capaz de modular cambios motores corticales. Se ha visto en estudios electrofisiológicos con estimulación magnética transcraneal (TMS) que la acupuntura induce cambios en la excitabilidad y plasticidad cortical con incremento significativo en el tamaño de los mapas corticales, así como que la estimulación de diferentes puntos acupunturales puede conducir a una modulación diferente de la excitabilidad cortical, y que cambios significativos en la plasticidad cortical dependen de la duración de la estimulación acupuntural de cómo mínimo 10 min. Los efectos distintos entre la estimulación del punto acupuntural y otro adyacente no acupuntural sugiere la participación de diferentes vías y que el efecto modulador de la plasticidad cortical no es atribuible a una acción inespecífica de la aguja [34]. El rápido comienzo de estos cambios neuroplásticos corticales sugiere la participación de los cambios de eficacia de transmisión sináptica en la red neural intracortical.

Conclusión

Los mecanismos por los cuales la estimulación acupuntural pudiera participar en los cambios funcionales en los pacientes con afecciones del sistema nervioso aún no son bien comprendidos. Si bien existen algunos datos experimentales que documentan

la intervención de la estimulación acupuntural en algunos mecanismos neuroplásticos desde el nivel molecular hasta modificación de mapas corticales, queda un amplio terreno de investigación sobre las posibilidades reales de este recurso terapéutico y los mecanismos en los cuales participa favoreciendo cambios funcionales y/o morfológicos en el SNC.

Referencias

- [1] Xinnong,C., Chinese Acupuncture and Moxibustion, Foreign Language Press, Beijing, 1999.
- [2] NIH Consens, Acupuncture, NIH Consens. Statement, 15 (1997) 1-34.
- [3] Kaptchuk,T.J., Acupuncture: theory, efficacy, and practice, *Ann. Intern. Med.*, 136 (2002) 374-383.
- [4] Alexander,D.N., Cen,S., Sullivan,K.J., Bhavnani,G., Ma,X. and Azen,S.P., Effects of acupuncture treatment on poststroke motor recovery and physical function: a pilot study, *Neurorehabil. Neural Repair*, 18 (2004) 259-267.
- [5] Moon,S.K., Whang,Y.K., Park,S.U., Ko,C.N., Kim,Y.S., Bae,H.S. and Cho,K.H., Antispastic effect of electroacupuncture and moxibustion in stroke patients, *Am. J. Chin Med.*, 31 (2003) 467-474.
- [6] Magnusson,M., Johansson,K. and Johansson,B.B., Sensory stimulation promotes normalization of postural control after stroke, *Stroke*, 25 (1994) 1176-1180.
- [7] Pei,J., Sun,L., Chen,R., Zhu,T., Qian,Y. and Yuan,D., The effect of electro-acupuncture on motor function recovery in patients with acute cerebral infarction: a randomly controlled trial, *J. Tradit. Chin Med.*, 21 (2001) 270-272.
- [8] Lee,J.D., Chon,J.S., Jeong,H.K., Kim,H.J., Yun,M., Kim,D.Y., Kim,D.I., Park,C.I. and Yoo,H.S., The cerebrovascular response to traditional acupuncture after stroke, *Neuroradiology*, 45 (2003) 780-784.
- [9] Lai,X.S. and Huang,Y., [A comparative study on the acupoints of specialty of baihui, shuigou and shenmen in treating vascular dementia.], *Chin J Integr. Med*, 11 (2005) 161-166.
- [10] Zhuang,X. and Wang,L., Acupuncture treatment of Parkinson's disease--a report of 29 cases, *J Tradit. Chin Med.*, 20 (2000) 265-267.
- [11] Shulman,L.M., Wen,X., Weiner,W.J., Bateman,D., Minagar,A., Duncan,R. and Konefal,J., Acupuncture therapy for the symptoms of Parkinson's disease, *Mov Disord.*, 17 (2002) 799-802.
- [12] Wong,A.M., Leong,C.P., Su,T.Y., Yu,S.W., Tsai,W.C. and Chen,C.P., Clinical trial of acupuncture for patients with spinal cord injuries, *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 82 (2003) 21-27.
- [13] Honjo,H., Naya,Y., Ukimura,O., Kojima,M. and Miki,T., Acupuncture on clinical symptoms and urodynamic

- measurements in spinal-cord-injured patients with detrusor hyperreflexia, *Urol. Int.*, 65 (2000) 190-195.
- [14] Uchida,S., Kagitani,F., Suzuki,A. and Aikawa,Y., Effect of acupuncture-like stimulation on cortical cerebral blood flow in anesthetized rats, *Jpn. J. Physiol*, 50 (2000) 495-507.
- [15] Deng,Q.S., Fang,Z.C. and Yin,Y., Ionic mechanism of acupuncture on improvement of learning and memory in aged mammals, *Am. J. Chin Med.*, 23 (1995) 1-9.
- [16] Zhao,P., Huang,Z.N., Chen,G. and Cheng,J.S., Electro-acupuncture attenuates nitric oxide release from rat striatum after transient middle cerebral artery occlusion, *Acupunct. Electrother. Res.*, 25 (2000) 101-107.
- [17] Wang,S.J., Omori,N., Li,F., Jin,G., Hamakawa,Y., Sato,K., Nagano,I., Shoji,M. and Abe,K., Functional improvement by electro-acupuncture after transient middle cerebral artery occlusion in rats, *Neurol. Res.*, 25 (2003) 516-521.
- [18] Inoue,I., Chen,L., Zhou,L., Zeng,X. and Wang,H., Reproduction of scalp acupuncture therapy on strokes in the model rats, spontaneous hypertensive rats-stroke prone (SHR-SP), *Neurosci. Lett.*, 333 (2002) 191-194.
- [19] Ou,Y.W., Han,L., Da,C.D., Huang,Y.L. and Cheng,J.S., Influence of acupuncture upon expressing levels of basic fibroblast growth factor in rat brain following focal cerebral ischemia--evaluated by time-resolved fluorescence immunoassay, *Neurol. Res.*, 23 (2001) 47-50.
- [20] Politis,M.J. and Korchinski,M.A., Beneficial effects of acupuncture treatment following experimental spinal cord injury: a behavioral, morphological, and biochemical study, *Acupunct. Electrother. Res.*, 15 (1990) 37-49.
- [21] Jin,Z., Tao,Z., Ren,W. and Du,X., [Electro-acupuncture effects on experimental spinal cord injury of the cat as evaluated by acid phosphatase detection], *Zhen. Ci. Yan. Jiu.*, 21 (1996) 50-53.
- [22] Wu,Y., Liu,C. and Chen,Q., [Effect of acupuncture on enzymology of motor neuron of anterior horn of experimental spinal cord injury in rats], *Zhongguo Zhong. Xi. Yi. Jie. He. Za Zhi.*, 19 (1999) 740-742.
- [23] Park,H.J., Lim,S., Joo,W.S., Yin,C.S., Lee,H.S., Lee,H.J., Seo,J.C., Leem,K., Son,Y.S., Kim,Y.J., Kim,C.J., Kim,Y.S. and Chung,J.H., Acupuncture prevents 6-hydroxydopamine-

- induced neuronal death in the nigrostriatal dopaminergic system in the rat Parkinson's disease model, *Exp. Neurol.*, 180 (2003) 93-98.
- [24] Yun,S.J., Park,H.J., Yeom,M.J., Hahm,D.H., Lee,H.J. and Lee,E.H., Effect of electroacupuncture on the stress-induced changes in brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus, *Neurosci. Lett.*, 318 (2002) 85-88.
- [25] Liang,X.B., Liu,X.Y., Li,F.Q., Luo,Y., Lu,J., Zhang,W.M., Wang,X.M. and Han,J.S., Long-term high-frequency electroacupuncture stimulation prevents neuronal degeneration and up-regulates BDNF mRNA in the substantia nigra and ventral tegmental area following medial forebrain bundle axotomy, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 108 (2002) 51-59.
- [26] Liu,X.Y., Zhou,H.F., Pan,Y.L., Liang,X.B., Niu,D.B., Xue,B., Li,F.Q., He,Q.H., Wang,X.H. and Wang,X.M., Electro-acupuncture stimulation protects dopaminergic neurons from inflammation-mediated damage in medial forebrain bundle-transected rats, *Exp. Neurol.*, 189 (2004) 189-196.
- [27] Zhu,Z., [Effects of electroacupuncture on laminin expression after spinal cord injury in rats], *Zhongguo Zhong. Xi. Yi. Jie. He. Za Zhi.*, 22 (2002) 525-527.
- [28] Park,H.J., Chae,Y., Jang,J., Shim,I., Lee,H. and Lim,S., The effect of acupuncture on anxiety and neuropeptide Y expression in the basolateral amygdala of maternally separated rats, *Neurosci. Lett.*, 377 (2005) 179-184.
- [29] Kim,E.H., Chung,J.H. and Kim,C.J., Auricular acupuncture increases cell proliferation in the dentate gyrus of Sprague-Dawley rats, *Acupunct. Electrother. Res.*, 26 (2001) 187-194.
- [30] Zhang,J., Wu,L., Liao,D. and Li,G., [Acupoints specificity in promoting the plasticity of cat spinal lamina II with acupuncture-quantitative EM study], *Hua Xi. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao.*, 28 (1997) 247-250.
- [31] Lim,S., Ryu,Y.H., Kim,S.T., Hong,M.S. and Park,H.J., Acupuncture increases neuropeptide Y expression in hippocampus of maternally-separated rats, *Neurosci. Lett.*, 343 (2003) 49-52.
- [32] Park,H.J., Lim,S., Lee,H.S., Lee,H.J., Yoo,Y.M., Lee,H.J., Kim,S.A., Yin,C.S., Seo,J.C. and Chung,J.H., Acupuncture enhances cell proliferation in dentate gyrus of maternally-

- separated rats, *Neurosci. Lett.*, 319 (2002) 153-156.
- [33] Kim, E.H., Kim, Y.J., Lee, H.J., Huh, Y., Chung, J.H., Seo, J.C., Kang, J.E., Lee, H.J., Yim, S.V. and Kim, C.J., Acupuncture increases cell proliferation in dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils, *Neurosci. Lett.*, 297 (2001) 21-24.
- [34] Lo, Y.L., Cui, S.L. and Fook-Chong, S., The effect of acupuncture on motor cortex excitability and plasticity, *Neurosci. Lett.*, 384 (2005) 145-149.

Taponamiento cardíaco por catéter venoso central de inserción periférica

Cardiac tamponade following the introduction of peripherally inserted central catheter

Autores: Vázquez Martínez, Alberto; Illodo Miramontes, Gustavo; López Pérez, Angel; Domínguez Hervella, Fermín; Casas García, María Luisa; Álvarez Fernández, Víctor

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Complejo Hospitalario de Ourense

Contacto: Alberto Vázquez Martínez, e-mail: avazmar2@hotmail.com

Resumen:

Esta comunicación describe un caso de taponamiento cardíaco secundario a cateterización central a través de vía venosa periférica (PICC); en el que la sospecha, diagnóstico precoz y tratamiento inmediato se siguió de éxito en las maniobras de recuperación del enfermo.

No se ha encontrado en la bibliografía revisada ningún caso de taponamiento cardíaco secundario a PICC en adultos.

Palabras clave: catéter venoso central de inserción periférica (PICC), taponamiento cardíaco.

Abstract:

We report a case of cardiac tamponade following the introduction of peripherally inserted central catheter (PICC) in which early recognition, prompt diagnosis and acute treatment applied concluded in a successful and full recovery of the patient.

To the best of our knowledge, this complication related to PICC has not been reported previously in the medical literature.

Key words: peripherally inserted central catheter (PICC), cardiac tamponade.

Introducción:

En 1941 se introdujo la técnica de cateterización central a través de vía venosa periférica (PICC) [1]. Los PICCs representan una buena alternativa a los catéteres centrales directos por la menor incidencia de complicaciones mecánicas e infecciosas. No obstante presentamos un caso de taponamiento cardíaco (TC) secundario a PICC.

Caso clínico:

Mujer de 70 años de cuyos antecedentes personales cabe destacar fibrilación auricular crónica anticoagulada con acenocumarol y digitalizada, estenosis mitral severa e hipertensión pulmonar ligera.

Fue intervenida por obstrucción intestinal secundaria a brida bajo anestesia general balanceada de una hora de duración, bien tolerada hemodinámicamente, durante la cual se insertó un PICC (Drucafix^R) a través de vena basílica izquierda sin incidencias (no se observaron extrasístoles en el electrocardiograma continuo).

Ingresó en Reanimación extubada y hemodinámicamente estable para control postoperatorio.

A los 90 minutos de su ingreso presentó cuadro de shock, con disminución del nivel de conciencia acompañado de sudoración, hipotensión arterial severa (tensión arterial 80/50 mmHg), hipoxemia (saturación de oxígeno 86%) y presión venosa central 20 mmHg sin respuesta a aminas vasoactivas. Ante la

sospecha de taponamiento cardíaco se realizó ecocardiograma evidenciándose derrame pericárdico (Imagen 1 y 2) y PICC en cavidades derechas sobre anillo valvular tricúspide.

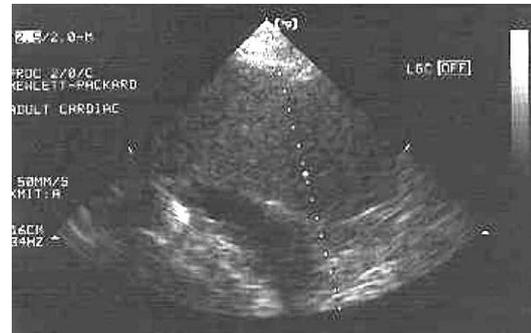


Imagen 1. Ecocardiograma transtorácico. Derrame pericárdico de 19mm.

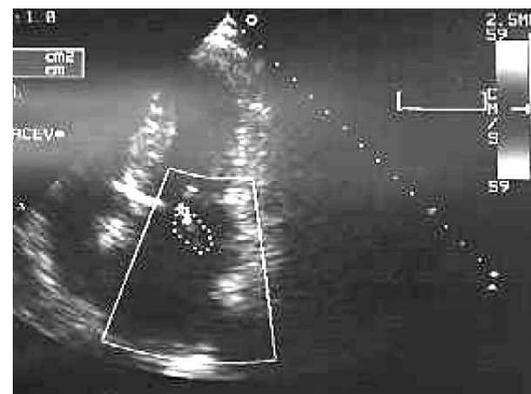


Imagen 2. Ecocardiograma transtorácico. PICC en cavidades derechas sobre anillo valvular tricúspide.

Ante estos hallazgos y la inestabilidad clínica se decidió pericardiocentesis de urgencia (evacuándose 250 ml de líquido serohemático) y retirada de PICC 5 cm.

Tras esta maniobra se normalizó la situación hemodinámica permitiendo la retirada de las aminas vasoactivas.

A las 24 horas se realizó ecocardiograma de control (Imágenes 3) en el que se objetivó ausencia de derrame pericárdico con buena función sistólica de ventrículo izquierdo.



Imagen 3. Ecocardiograma transtorácico. Resolución de derrame pericárdico

Desde entonces la paciente se mantuvo hemodinámicamente estable sin otras complicaciones relacionadas con este suceso por lo que fue dada de alta de la unidad de reanimación.

Discusión:

En general, hablamos de catéter venoso central cuando el catéter accede al compartimiento intratorácico, idealmente en vena cava superior, pudiendo también quedar en aurícula derecha u otra vena de alto flujo. Esta ubicación se logra más fácilmente por vía yugular interna o externa o vía subclavia, siendo menos frecuentes los catéteres de inserción periférica o de acceso axilar. La vía femoral es una estupenda alternativa para acceder a una vena de alto flujo,

especialmente cuando la monitorización hemodinámica no es necesaria (diálisis, malos accesos periféricos, administración de sustancias irritantes) o si existe algún problema (trauma tóraco o abdominal) que dificulte o contraindique un acceso supradiafragmático[2].

Los catéteres centrales deben ser instalados por personal médico con un acabado conocimiento de la anatomía de la zona y de técnicas de punción, siguiendo estrictamente las precauciones universales en todo momento. El procedimiento se puede realizar en la misma cama del paciente o en una Unidad apropiada para tales efectos, dependiendo de las comodidades que se tengan. La zona elegida debe estar adecuadamente expuesta y preparada.

Las complicaciones inmediatas de la postura del catéter (mecánicas) son operador dependiente, mientras las más tardías (infecciosas, trombóticas) tienen diversos factores: la técnica aséptica, la ubicación y tipo del catéter, la frecuencia y calidad de las curas y, tal vez más importante, con factores relacionados a la inmunidad del huésped (caquexia, cáncer, inmunosuprimidos) [3].

Especial importancia ha de tenerse en aquellos pacientes con problemas de acceso, ya sea por deformaciones anatómicas, alteraciones cutáneas, coagulopatías o trombosis vascular, o quienes por su patología de base han

tenido o requerirán de múltiples catéteres. La punción venosa puede ser asistida en ellos mediante la ecografía.

Hasta el 20% de los pacientes portadores de un catéter venoso central pueden presentar complicaciones infecciosas, mecánicas o trombóticas.

Los PICC presentan menor incidencia de complicaciones que el resto de accesos venosos centrales .

El taponamiento cardíaco en este caso fue probablemente causado por perforación de la pared de la aurícula derecha secundario a la inserción del PICC. En la bibliografía revisada sólo se encuentran casos de complicaciones mecánicas por PICC en pacientes pediátricos [4,5].

La inserción del PICC fue la causa del taponamiento cardíaco, como queda demostrado mediante pruebas de imagen (ecocardiografía), ya que el catéter estaba en el límite de aurícula derecha y ventrículo derecho (válvula tricúspide), pudiendo haber perforado la pared cardíaca con los cambios posturales. Se descartaron otras causas de taponamiento cardíaco agudo, como la ruptura de la pared libre del ventrículo postinfarto, aneurisma aórtico roto a cavidad pericárdica, disección aórtica, neoplasias, pericarditis aguda (bacteriana, tuberculosa, urémica), enfermedades del tejido conectivo, hemopericardio por heridas de armas o trauma cerrado.

El taponamiento cardíaco tiene repercusiones hemodinámicas potencialmente letales por acumulación de líquido en el espacio pericárdico, con colapso de cámaras cardíacas y shock cardiogénico [6]. Los factores más importante involucrados en la gravedad del proceso son la relación entre la presión-volumen pericárdico y la rapidez con la que el fluido se acumula. El mecanismo condensador el respuesta al taponamiento cardíaco es el incremento del tono adrenérgico [6,7].

El cuadro clínico del taponamiento cardíaco agudo comprende hipotensión, aumento de presión venosa central y colapso circulatorio, siendo el principal test diagnóstico la ecocardiografía, ya que permite detectar el derrame pericárdico y evaluar el funcionamiento global del corazón. En el diagnóstico diferencial se incluyen causas cardíacas y pulmonares. El único tratamiento efectivo es el drenaje de la colección pericárdica. La relación entre presión-volumen pericárdico explica la rápida mejoría tras la aspiración. El tratamiento de soporte está basado en el incremento de la precarga y el uso de agentes vasoactivos, estando los diuréticos y los vasodilatadores totalmente contraindicados [6,7]. La clave del éxito terapéutico, que va a suponer la vida del paciente, depende de una sospecha clínica precoz, la posibilidad de una ecocardiografía en el momento, y la

realización de una pericardiocentesis de urgencia.

Con este caso clínico queremos hacer hincapié en que la colocación de un PICC no está exenta de riesgos a pesar de la menor incidencia de complicaciones mecánicas e infecciosas [8].

Elseirver, Anesthésie-Reániamtion, 36-840-c-10, 1999: 14.

8. Ryder M. Device selection: A critical strategy in the reduction of catheter-related complications Nutrition 1996;12(2):143-145.

Bibliografía

1. Aubaniac R: L´injection intraveineuse sous-claviculaire. Presse Med, 1952, 60:1456.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of intravascular catheter-related infections. MMWR 2002;51 (No. RR-10):1-29.
3. Pimiento S, Patiño JF, Escallón J, Londoño E. Manejo del catéter venoso central en la Fundación Santa Fe de Bogotá. En: Anuario del Comité de Investigaciones y Publicaciones Biomédicas, Fundación Santa Fe de Bogotá, Ediciones Acta Médica Colombiana, 1990; p. 29-35.
4. Nadroo AM, Lin J, Gren RS, Magid MS, Hizman IR. Death as a complication of peripherally inserted central catheters in neonates. J Pediatr 2001; 3: 599-601.
5. Darling JC, Newell SJ, Mohamdee O, Urum O, Culliname CJ, Dear PR. J Perinatol 2001; 7: A61-A64.
6. Shoemaker WC. Textbook of Critical Care, 4 th edn. Panamericana: Buenos Aires, Argentina, 2000: 1076-1079.
7. Schaller MD, Eckert P, Tagan D. Choc Cardiogénique. Encycl. Méd. Chir. París:

Tratamiento farmacológico de la demencia de la Enfermedad de Parkinson

Pharmacologic treatment of Parkinson's disease dementia

Autores: Marta Martínez Rivera¹, Manuel Menéndez González².

1. Hospital Monte Naranco, Oviedo

2. Hospital Álvarez-Buylla, Mieres

Contacto: Marta Martínez Rivera, e-mail: maildemarta@gmail.com

Resumen

En esta revisión se repasan los estudios que han evaluado el uso de tratamientos farmacológicos para la demencia de la Enfermedad de Parkinson. Se procedió a una búsqueda bibliográfica sistematizada en PubMed y Clinical Trials del National Institutes of Health para seleccionar los ensayos clínicos realizados o en curso para este trastorno. Se obtuvieron resultados para Piracetam, Tacrina, Rivastigmina, Galantamina, Donepezilo y Memantina. Se revisó la metodología y resultados de los ensayos encontrados y se obtuvieron las gráficas más representativas. En los ensayos clínicos analizados no se emplearon

herramientas de evaluación neuropsicológica específicas para la Enfermedad de Parkinson, sino que se adoptaron las de la Enfermedad de Alzheimer. El fármaco que mayor evidencia ha alcanzado por el momento en el tratamiento de la Demencia de la Enfermedad de Parkinson es la Rivastigmina. Donepezilo también cuenta con resultados favorables. Para Galantamina y Memantina hay ensayos clínicos en curso.

Palabras clave: anticolinesterásicos, memantina, Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina, demencia, Parkinson, ensayo clínico

Abstract

We reviewed the studies that have assessed the use of drugs for Parkinson's disease dementia. We did a systematized bibliographical search in PubMed and Clinical Trials from the National Institutes of Health to select the clinical trials for this disorder. Results for Piracetam, Tacrine, Rivastigmine, Galantamine, Donepezil and Memantine were obtained. The methodology and results of these clinical trials were analyzed and the most representative graphs obtained.

Specific tools for neuropsychological evaluation in Parkinson's disease were not used in these trials and they were mainly adopted from those for Alzheimer's disease. The drug with higher evidence in the treatment of Parkinson's disease dementia is Rivastigmine. Donepezil also has favourable results. There are clinical trials on going with Galantamine and Memantine.

Keywords: anticholinesterasic, memantine, Donepezil, Rivastigmine, Galantamine, dementia, Parkinson, clinical trial

Introducción

La asociación entre demencia y enfermedad de Parkinson (EP) está actualmente bien establecida [1]. La neuropatología de esta enfermedad avanza desde el tronco del cerebro a los ganglios basales y de éstos a la corteza cerebral, donde con frecuencia se encuentran abundantes Cuerpos de Lewy desde fases moderadas. No obstante la disfunción cognitiva puede producirse antes de que las lesiones corticales sean extensas por mecanismos de disfunción fronto-subcortical. La tasa media de deterioro cognitivo en pacientes con EP es de 1 punto del MMSE por año [2].

Hasta recientemente, sólo para la demencia por Enfermedad de Alzheimer se podía ofrecer un tratamiento dirigido a tratar los daños producidos por la enfermedad en diversos sistemas neuroquímicos (colinérgico, glutamatérgico...). Para el resto de demencias nos quedábamos limitados en el tratamiento sintomático, que era una respuesta insuficiente a los ojos de pacientes, familiares y médicos. Es por tanto una satisfacción poder ampliar,

lenta, pero progresivamente el espectro de las demencias neurodegenerativas que disponen de tratamiento específico. Los ensayos clínicos dirigidos a evaluar el tratamiento del deterioro cognitivo de la EP son estudios recientes, del siglo XXI la mayoría de ellos, pero ya han abierto ya las puertas a alguna indicaciones formales aprobadas por agencias internacionales del medicamento y a la recomendación de uso en guías de práctica clínica y guías de consenso.

Revisión

Para realizar esta revisión se ha procedido a una búsqueda bibliográfica en PubMed (National Institutes of Health) con los términos MeSH [Parkinson] + [Dementia] señalando como límite en la búsqueda [Type of Article= Clinical Trial]. También se ha realizado una búsqueda con los mismos términos en la base de datos Clinical Trials (National Institutes of Health) para conocer posibles ensayos clínicos en curso para este desorden. Se han excluido los ensayos que evalúan exclusivamente el tratamiento de la DCL. Hemos obtenido resultados de

estudios para los siguientes principios activos:

Piracetam

Los primeros ensayos para evaluar la eficacia de un fármaco para la DEP se realizaron con Piracetam; se trata de 2 estudios doble ciego y controlados con placebo [3,4] que no demostraron mejorías significativas.

Tacrina

Aunque el estudio de Hutchinson [5] fue el primero en evidenciar cierta utilidad en el tratamiento restaurador del sistema colinérgico en la DEP, la retirada del mercado de este fármaco ha dado lugar al abandono de su estudio para dar paso a la investigación con otros inhibidores de la colinesterasa.

Donepezilo

El estudio de Leroi [5] es un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 9 pacientes con placebo y 7 pacientes con donepezilo. Los resultados mostraron una mejoría significativa en la "Dementia Rating Scale" en el grupo Donepezilo y una tendencia (no significativa) a la mejoría en la velocidad de procesamiento y

atención. Sin embargo no se evidenciaron diferencias significativas en la valoración psiquiátrica, función motora y actividades de la vida diaria. A la ya escasa n inicial hay que sumar la retirada de 4 pacientes del grupo de donepezilo por efectos adversos.

El estudio de Ravina [6] es un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo y crossover que incluyó 22 pacientes con EP y demencia. El crossover se realizó por intercambio de grupo de todos los pacientes en el que cada periodo de tratamiento fue de 10 semanas separado por un periodo de lavado de 6 semanas. El grupo Donepezilo no mejoró significativamente la puntuación de la ADAS-Cog (la ADAS-Cog es una escala que puntúa de 0 a 70, indicando mayor puntuación peor estado cognitivo) que era la medida primaria de cambio (Figura 1), aunque sí mejoró significativamente el MMSE y el GCGI. Las puntuaciones en las escala UPDRS no empeoraron con Donepezilo.

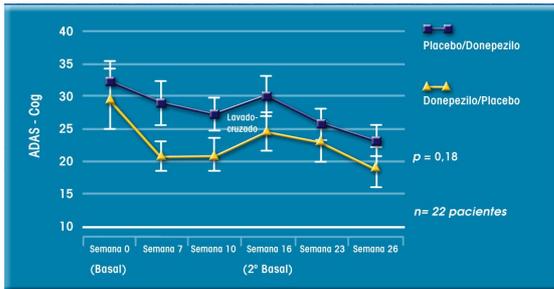


Figura 1. Cambios en la ADAS-Cog en el estudio de Ravina. Tras el crossover no se produce el esperado cruce en las puntuaciones de ambos grupos.

Galantamina

El estudio de Aarsland [7] con 16 pacientes es un estudio abierto en el que se realizó una evaluación cognitiva que incluyó MMSE, test del reloj y fluencia verbal tras 8 semanas de tratamiento. Se produjo una mejoría significativa en el test del reloj y una tendencia a la mejoría (no significativa) en el MMSE y fluencia verbal. Recientemente ha terminado la inclusión de pacientes en otro ensayo clínico "Galantamine Executive Function in Parkinson's Disease" (Friedman, NCT00211588) con 90 pacientes incluidos cuyos resultados podrían darse a conocer este año.

Rivastigmina

El estudio de Wesnes [8] es un estudio de 24 semanas, randomizado, doble ciego y controlado con placebo que

incluyó 487 pacientes con DEP. La metodología de evaluación cognitiva fue mediante un sistema computerizado "Cognitive Drug Research computerized cognitive assessment system" (<http://www.cognitivedrugresearch.com>) pretratamiento y a las 16 y 24 semanas postratamiento. Se demostró una mejoría significativa en la atención y velocidad de procesamiento en el grupo de rivastigmina sin cambios en el resto de funciones exploradas.

El estudio más importante de todos los realizados hasta el momento es el estudio "Express" [9], que es un estudio de 26 semanas de duración, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con 541 pacientes con DEP distribuidos en 362 sujetos en el grupo Rivastigmina y 179 en el grupo placebo. El grupo Rivastigmina mejoró significativamente en la ADAS-Cog en comparación con la situación basal (Figura 2). Como principales efectos adversos se presentó sialorrea y temblor (10.2% vs 3.9% en el grupo placebo) sin empeoramiento significativo de la UPDRS.

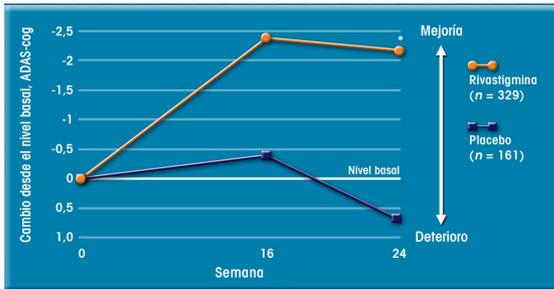


Figura 2. En el estudio EXPRESS a la semana 24 se produjo una mejoría superior a 2,5 puntos y significativa en el grupo Rivastigmina respecto a placebo.

A partir de este estudio se realizó un estudio abierto de extensión a 48 semanas [10] en el que a las 16 semanas todos los pacientes pasaron al grupo Rivastigmina. Se incluyeron inicialmente 334 individuos y finalizaron 273. A la semana 24 la puntuación media del grupo mejoró 2 puntos en la escala ADAS-Cog sobre la puntuación a la inclusión en este estudio (Figura 3).

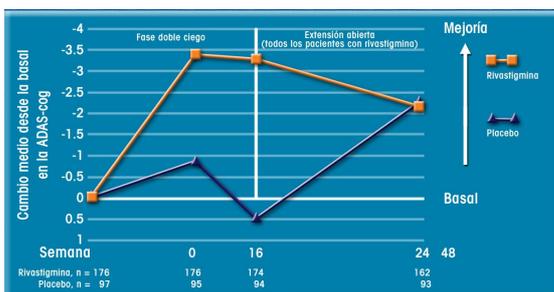


Figura 3. En la semana 16 todos los sujetos están a tratamiento con Rivastigmina y a la semana 24 la puntuación global (media) había mejorado unos 2 puntos y de forma significativa respecto a la que presentaban en conjunto en el momento de inclusión en este estudio de extensión.

Memantina.

Es llamativo que los primeros estudios de memantina en humanos se realizaron no para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (que hoy en día es su uso más común) sino para estudiar su eficacia en la EP [11,12] si bien estos ensayos clínicos estaban destinados a valorar su efecto sobre los trastornos motores, no sobre la cognición. Actualmente sí hay ensayos clínicos en desarrollo para evaluar la eficacia sobre los síntomas cognitivos como el "Memantine for Treatment of Cognitive Impairment in Patients With Parkinson's Disease and Dementia" (NCT00294554).

Discusión

Respecto a la metodología de los ensayos clínicos descritos resulta llamativo el hecho de que prácticamente en ningún estudio se han utilizado escalas o test diseñados específicamente para detectar y medir las alteraciones cognitivas de la EP, probablemente por lo poco desarrollado que se encuentra este campo, en

contraposición a los numerosos instrumentos de evaluación bien validados que están disponibles para la EA. La solución más habitual es adoptar alguno de estos instrumentos y aplicarlo sin más a pacientes con EP, lo que no parece el procedimiento más idóneo, ya que el perfil de deterioro cognitivo es sustancialmente distinto.

Aunque existen datos favorables para los tres anticolinesterásicos que se encuentran actualmente comercializados, el que dispone de datos más contundentes a su favor es la Rivastigmina; tanto por los beneficios alcanzados como por la solidez de los estudios. El Donepezilo también dispone de resultados favorables, aunque los estudios que se realizaron fueron menos ambiciosos. Por último la Galantamina dispone aún de pocos datos publicados, aunque se encuentra en la recta final un ensayo clínico que sin duda aportará datos interesantes.

La Memantina carece de estudios publicados a pesar de haberse ensayado hace ya muchos años en la EP, si bien con el propósito de evaluar su efecto sobre la clínica motora. Hoy

en día ya están en marcha estudios destinados a evaluar sus efectos sobre la función cognitiva en esta enfermedad.

Algunas guías oficiales de estudio y tratamiento de la Demencia con Cuerpos de Lewy (DCL) y de la Demencia por Enfermedad de Parkinson (DEP) recogen ya el empleo de estos fármacos para el tratamiento del deterioro cognitivo de la DEP. Tanto la Academia Americana de Neurología [13] como la Federación Europea de Sociedades Neurológicas [14] y el Consorcio sobre Demencia por Cuerpos de Lewy (en su tercer report) [15] incluyen como recomendación (de nivel B) la indicación de Rivastigmina o Donepezilo para el tratamiento de la demencia asociada a EP.

Conclusiones

En pacientes con EP es necesario evaluar periódicamente las funciones cognitivas para detectar precozmente deterioro cognitivo, ya que éste se presenta con frecuencia en el curso de la enfermedad; y en caso de detectar tal deterioro es necesario iniciar un

tratamiento que en la actualidad incluye el uso de anticolinesterásicos.

Bibliografía

1. de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol*. 2005 Aug;62(8):1265-9
2. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh-Sorensen P. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004 Dec;61(12):1906-11
3. Oepen G, Eisele K, Thoden U, Birg W. Piracetam improves visuomotor and cognitive deficits in early Parkinsonism-a pilot study. *Pharmacopsychiatry*. 1985;18(6):343-6
4. Sano M, Stern Y, Marder K, Mayeux R. A controlled trial of piracetam in intellectually impaired patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1990;5(3):230-4
5. Hutchinson M, Fazzini E. Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Sep;61(3):324-5

5. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, Marsh L. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(1):1-8
6. Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, Fernandez HH, Trieschmann MM, Reichwein S, Simuni T. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jul;76(7):934-9
7. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Oct;18(10):937-41
8. Wesnes KA, McKeith I, Edgar C, Emre M, Lane R. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Nov 22;65(10):1654-6
9. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R.

- Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2509-18
10. Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofrj M, Hsu C, Tekin S, Lane R; EXPRESS Investigators. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord.* 2006 Apr;21(4):456-61
11. Schneider E, Fischer PA, Clemens R, Balzereit F, Funfgeld EW, Haase HJ. Effects of oral memantine administration on Parkinson symptoms. Results of a placebo-controlled multicenter study. *Dtsch Med Wochenschr.* 1984 Jun 22;109(25):987-90
12. Merello M, Nouzeilles MI, Cammarota A, Leiguarda R. Effect of memantine (NMDA antagonist) on Parkinson's disease: a double-blind crossover randomized study. *Clin Neuropharmacol.* 1999 Sep-Oct;22(5):273-6
13. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006 Apr 11;66(7):996-1002.
14. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, Scheltens P, Tariska P, Winblad B; EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol.* 2007 Jan;14(1):e1-26
15. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL,

Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA,
Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F,
Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ,
Yamada M; Consortium on DLB.
Diagnosis and management of
dementia with Lewy bodies: third report
of the DLB Consortium. *Neurology*.
2005 Dec 27;65(12):1863-72. Epub
2005 Oct 19.

**Carcinoma de Células de Merkel:
Presentación de otro caso que debuta como
adenopatía inguinal sin tumor cutáneo primario.**

**Merkel cell Carcinoma:
Report of another case that makes debut like
inguinal adenopathy without primary cutaneous tumor.**

Autores: José Blas Gamón Pastor *, María José Roca Estellés**, Pascual Meseguer García **

* Médico de Familia.

** Médico Anatomopatólogo.

Centros de Trabajo:

* Consultorio Médico de Manuel. C/ Pio XII nº 9. C.P. 46660-MANUEL (Valencia).

** Hospital Lluís Alcanyís. Carretera Xàtiva-Alzira. C.P. 46800-XÀTIVA (Valencia)

Contacto:

José B. Gamón Pastor

C/ La Reina nº 69-1º-1ª

Teléfono: 96.227.69.47 – 677.18.00.38

46800-XÀTIVA (Valencia).

gampasjb@hotmail.com

RESUMEN:

El carcinoma de células de Merkel es un tumor cutáneo de tipo neuroendocrino, poco frecuente pero muy agresivo (con elevada tendencia a la invasión ganglionar, recurrencias y metástasis a distancia). Sus características dispares siguen generando hipótesis contradictorias. Suele presentarse como una enfermedad limitada a la piel pero se han descrito casos que debutan sin tumor cutáneo primario conocido.

Presentamos un nuevo caso que inicialmente debutó como una adenopatía inguinal sin tumor cutáneo primario conocido. La escasa frecuencia de este tumor y su parcial desconocimiento obligan a difundir toda la información disponible para facilitar su estudio.

Palabras clave: Células de Merkel, Carcinoma Neuroendocrino, Nódulo Linfático.

SUMMARY:

Merkel cell carcinoma is a neuroendocrine cutaneous tumour, it is not much frequent but it is very aggressive, (with a big tendency to the ganglionic invasion, recurrence and metastasis at a distance). Its features are variable they generate contradictory hypothesis. Normally appears as an illness of the skin, even though, some given cases start without a primary cutaneous tumour.

We presented a new case that started initially as an inguinal adenopathy without a primary cutaneous tumour. Its not much frequency and partial unknowledge oblige to spread all the available information in order to make its study easier.

Key words: Merkel Cell, Neuroendocrine Carcinoma, Lymph Node.

INTRODUCCIÓN:

El Carcinoma de células de Merkel (CCM) —término más usado actualmente— fue descrito inicialmente por Toker [1] en 1972 y, por su patrón histológico trabeculado, lo denominó "Carcinoma Trabecular de la Piel". Desde entonces, su escasa frecuencia y las dispares características clínicas e histológicas mostradas, han propiciado su parcial desconocimiento y las consiguientes discrepancias manifestadas a través de los distintos términos con los que aparece en la literatura médica ("merkeloma", "carcinoma neuroendocrino primario de la piel", "APUDoma", "neuroblastoma del adulto", etc.).

El CCM es un tumor poco frecuente (0,44/100.000 habitantes/año) [2], pero muy agresivo [3,4], (con elevada y rápida tendencia a la invasión ganglionar, a las recidivas locorregionales —33-44%— [5] y a las metástasis a distancia —36-50% a los 2 años— [6]) y, aunque hay casos de regresión espontánea completa [7,8,9], el pronóstico suele ser malo en relación directa con el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico (supervivencia media de 9 [4] a 32 meses [10] y tasa de mortalidad del 25-65%).

Aunque algunas series muestran mayor incidencia en mujeres [11] o similitud en ambos sexos [12], el CCM es un tumor que generalmente predomina en varones (1,4-1,5:1) [5],

de raza blanca (98,3%) [5] y con una edad de aparición situada alrededor de los 70 años (93-95%) [5], aunque, coincidiendo con estados de inmunosupresión [4], un 5-7% [5] puede manifestarse antes de los 50 años.

Las características estructurales e inmucitoquímicas lo identifican como un tumor cutáneo de tipo neuroendocrino, a la vez que apoyan la hipótesis histogénica —más aceptada— que defiende su origen en las células de Merkel (situadas en la capa basal de la epidermis y asociadas a las terminaciones nerviosas intraepidérmicas en las zonas con sensibilidad táctil muy intensa) [13,14,15]. Otras hipótesis histogénicas defienden: células progenitoras epidérmicas pluripotenciales, células derivadas del sistema APUD, equivalente dérmico de la célula de Merkel.

Su etiopatogenia tampoco está clara. Principalmente se implican la exposición crónica a los rayos ultravioleta (85% de los casos) [16] y la inmunodepresión [5], aunque también se considera la exposición crónica al arsénico [17]. En el 30-47% de casos se observan alteraciones citogenéticas (sobre todo en el cromosoma 1) [18,19], aunque no ha sido implicado ningún oncogén o gen supresor de forma concluyente, [20].

Es un tumor primario de la piel pero no exclusivo de ella porque también se

han descrito casos en mucosas (nasofaríngea, genital y canal anal) [21,22,23]. Suele aparecer en zonas cutáneas expuestas al sol [4], principalmente: cabeza y cuello (40-55%)[5], –párpado superior, región periorbitaria y mejillas– [24,25]; extremidades (33-40%)[5]; tronco (10%)[5] –sobre todo en mujeres y en estadios avanzados– [2]; genitales y región perianal (2%)[5]; y otros (menos del 1%)[5]. Pero, también se han descrito casos en zonas no fotoexpuestas y con varias localizaciones a la vez (Merkeliomatosis).

Habitualmente debuta como enfermedad localizada, aunque un 10-18% [26] debutan con afectación ganglionar y un 1-2% ya tienen metástasis a distancia [19].

La lesión suele ser un nódulo intracutáneo único e inespecífico, asintomático, de origen dérmico, menor de 2 cm. (0,5-5 cm.), brillante, rojo-violáceo o púrpura, de consistencia firme y márgenes difusos, que suele infiltrar la grasa subcutánea y tejidos profundos a la vez que respeta la epidermis suprayacente [4,13]. Pero, se han descrito casos: encapsulados; gigantes (de 23 cm.); con núcleos satélites alrededor de la lesión principal; dolorosos y ulcerados; con superficie atrófica y ulcerada, epidermotropismo e incluso exclusivamente epidérmicos.

El 10-20% de casos debutan sin tumor cutáneo primario conocido [57,58,59] y el 3% se presenta como enfermedad metastásica de tumor primario desconocido, generalmente en ganglios linfáticos [5,59,60], (inguinales –70%–, axilares –20%– y submandibulares –10%–) [59], constituyendo un hallazgo paradójico que busca explicación en distintas hipótesis: *Involución del tumor primario* (por mecanismos inmunológicos); *Asentamiento del tumor primario en el ganglio linfático* (aunque nunca se han visto células de Merkel en los ganglios linfáticos, hay hipótesis que defienden el origen del CCM en una célula pluripotencial más primitiva [43]); *Infiltración linfocítica* (foliculos secundarios, dentro y alrededor del CCM, simulando metástasis ganglionares); el *tumor primario* ha pasado *desapercibido* (el 70% aparecen en la región inguinal, área de drenaje de zonas de difícil observación).

El diagnóstico suele ser dificultoso y exige siempre estudio histopatológico (citología y/o biopsia) [4], inmunocitoquímico [4,27,28], y, a veces, ultraestructural [1,4].

La citología puede obtenerse mediante PAAF [29,30,31] y suele mostrar células pequeñas-intermedias, de núcleo vesicular con pequeños nucleolos y abundantes mitosis y apoptosis [20], y citoplasma claro y escaso con “gotas” citoplasmáticas perinucleares homogéneas, de color

rosa pálido, relativamente densas, visibles al microscopio de luz y positivas para filamentos intermedios de citoqueratinas [30].

La biopsia puede mostrar 3 patrones histológicos [15]: Trabecular (el mejor diferenciado y menos frecuente –25%–); Nodular (nidios celulares separados por finos tractos de tejido conectivo y focos de necrosis; es el más frecuente –50%–); Difuso (células tumorales en sábanas y grandes grupos intradérmicos). Pero lo habitual es el patrón Mixto, combinando los 3 patrones.

El estudio inmunocitoquímico [15,32,33,34] muestra positividad frente a marcadores epiteliales (CK20, AE1/AE3, CAM5.2, EMA) y neuroendocrinos (NSE, Cromograninas B y A, Sinaptofisina). El CCM expresa varias moléculas de adhesión neuronal (CD171 –L1CAM–, CD24, CD56) [35,36] que, en un futuro podrían servir como marcadores diagnósticos de este tumor.

La microscopía electrónica muestra células redondas y monomorfas con un núcleo lobulado que contiene cromatina dispersa y uno o varios nucleolos de localización excéntrica. Su citoplasma, claro y escaso, contiene *gránulos electrodensos neurosecretorios* limitados por una membrana y dispuestos periféricamente así como *agregados paranucleares de neurofilamentos de tamaño intermedio*

dispuestos de forma concéntrica o yuxtannuclear [37].

El diagnóstico exige determinar el estadio del tumor, para lo cual se puede recurrir a: Rx de Tórax; TAC y RNM; TEP; y Biopsia del Ganglio Centinela (BGC) [3,38,39,40] — considerar que un 25% de pacientes con ganglios clínicamente negativos tienen afectación ganglionar anatomopatológica [41] y ésta eleva 19 veces [42] el riesgo de recurrencia—. También disponemos de Gammagrafía del Receptor de Somatostatina y PECT (permite evaluar la extensión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y las recurrencias). Se aceptan 4 estadios [41] que permiten establecer 2 grupos de riesgo: Riesgo Bajo (confinado a piel): I (menor de 2 cm.) y II (igual o mayor de 2 cm.); Riesgo Alto (diseminado): III (diseminación ganglionar regional) y IV (metástasis a distancia).

Su similitud clínica con otras patologías y la amplia gama de células del sistema neuroendocrino [12] que comparten marcadores inmunohistoquímicos exige un diagnóstico diferencial [20,43,44], sobre todo con carcinoma metastático de células pequeñas de pulmón, linfoma y melanoma de células pequeñas (tabla 1).

Tabla 1. Características Inmunocitoquímicas en el Diagnóstico Diferencial

(Tabla modificada de Youker [14] y Kabukcuoglu et al [29])

	CC M	Carcin oma OAT- CELL	MELAN OMA	LINFO MA
CK20	+	-	-	-
CK7	-	+	-	-
NSE	+	+	+/-	-
Neurofilam entos	+	+/-	-	-
Cromogran ina	+	-	-	-
Proteína S- 100	-	-	+	-
Sinaptofisi na	+/ -	+/-	-	-
TTF-1	-	+	-	-
Vimentina	-	-	+	+
LCA	-	-	-	+

CK20: citoqueratina 20; CK7: citoqueratina 7; NSE: enolasa neuronal específica; LCA: antígeno común leucocitario; TTF-1: factor 1 de transcripción tiroidea.

Tampoco existe un protocolo de tratamiento consensuado y la pauta [41,45] vendrá marcada por el estadio en que se encuentre el tumor en el momento del diagnóstico. Existen distintas posibilidades e indicaciones terapéuticas: *Resección quirúrgica micrográfica de Mohs* (siempre que sea posible) [3,46,47]; *Radioterapia* (principalmente postquirúrgica; , también como tratamiento local de adenopatías regionales, como terapia de rescate en enfermedad recurrente y como tratamiento paliativo en tumores

irreseables o en sitios que impiden una exéresis amplia [48], en pacientes inoperables [5,49], ante un mal pronóstico (afectación ganglionar múltiple o diseminación extracapsular) [28] y en tumores metastáticos [50]; *Quimioterapia* (es un tumor quimiosensible a múltiples fármacos pero raramente es quimiocurable. Puede provocar efectos tóxicos que elevan la mortalidad [26,47]. Se combinan distintos fármacos [48] y se utiliza generalmente como coadyuvante postquirúrgica, pero también puede asociarse a radioterapia [26,50,51] en casos de alto riesgo —recurrencia, afectación ganglionar, tumor mayor de 1 cm., enfermedad residual macroscópica postquirúrgica— y en el tratamiento de metástasis a distancia. La combinación de Ciclofosfamida, Doxorubicina y Vincristina obtiene una respuesta total del 75% [45], mientras que combinando Etoposido y Cisplatino o Carboplatino es del 60% [45]; *Linfadenectomía regional Profiláctica* (aumenta la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años pero no la supervivencia global [5,48,52] y posibilita importantes complicaciones [48]); *Linfadenectomía Terapéutica* (en adenopatías palpables [38] o metástasis detectadas por BGC [40,52], y siempre seguida de radioterapia ganglionar);

Otras opciones terapéuticas menos utilizadas y con menos experiencia: Interferón [45], Octreotide [45],

perfusión hipertérmica local con quimioterápicos [53] o análogos de la somatostatina (menos efectos secundarios) [54], inyección intratumoral de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-*) [55] y la aplicación tópica de dinitroclorobenzol en oclusión seguido de radioterapia local [56].

CASO CLÍNICO:

Varón de 75 años de edad. Doctor en Ciencias Químicas jubilado. Hábitos de vida saludables y sin antecedentes personales de interés.

Detección fortuita por el propio paciente y sin otra clínica acompañante, de un nódulo aislado, ovalado, del tamaño de una nuez, elástico, libre y asintomático, situado en la zona inguinal derecha.

Analítica: Bioquímica y Coagulación normal, Hgb: 15 gr/dl; Leucocitos: 3.550 (L: 26%; M: 10%; NTF: 61%); Plaquetas: 140.000.

Ecografía Inguinal derecha: nódulo de 46,5 x 29,7 mm. muy vascularizado y sugestivo de Adenopatía Inflamatoria.

T. A. C. Abdominopélvica: Órganos abdominales morfológica y estructuralmente normales. Sin alteraciones Mesentéricas. Sin líquido libre. Retroperitoneo sin alteraciones ni adenopatías. Pelvis normal.

Biopsia cilíndrica de Adenopatía Inguinal derecha: Ganglio metastatizado por un tumor indiferenciado cuyas células, de mediano tamaño y dispuestas en nidos, contienen escaso citoplasma, núcleo vesicular con pequeño nucleolo y abundantes mitosis (fig.1). La inmunohistoquímica (fig.2) revela: positividad para Citoqueratinas AE1/AE3 y CAM 5.2 (confirman Carcinoma); negatividad para Citoqueratinas CK20 y CK7, PSA (excluye origen prostático), Vimentina

(excluye Sarcoma) y HMB45 (excluye Melanoma). Conclusión: "Metástasis de Carcinoma Indiferenciado de células de mediano tamaño". Estudiar posible origen pulmonar.

T.E.P.: No demuestra tumor primario.

Rx Tórax, estudio urológico, colonoscopia y tránsito intestinal normales.

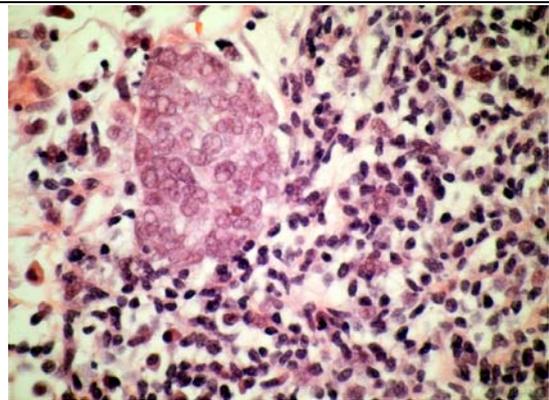


Fig.1.- Linfocitos rodeando un nido de células malignas, de mediano tamaño, núcleo vesiculoso y pequeño nucleolo. H-E. 630x.

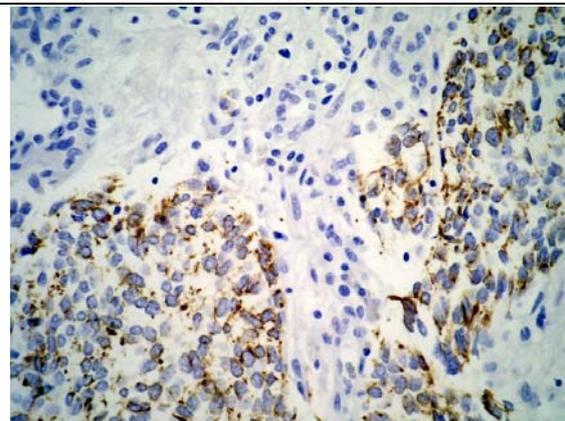


Fig.2.- Positividad de las células tumorales para CK AE1/AE3. Típica gota paranuclear en algunas de ellas. 400x.

Se realiza *exéresis quirúrgica* de la adenopatía inguinal. El estudio inmunohistoquímico muestra positividad focal para CK20 y extensa

para AE1/AE3 y CAM 5.2, y positividad para Cromogranina B y Enolasa Neuronal Específica. Conclusión: "Metástasis por Carcinoma Indiferenciado de células de tamaño intermedio con perfil inmunohistoquímico y morfológico de características Neuroendocrinas".

Se pauta *Radioterapia Hemipélvica Derecha*: un ciclo externo con fotones de 6 y 18 Mv sobre volumen pélvico y región inguinal con técnica de haces conformados con MLC. La 1ª serie con 45 Gy, en 25 fracciones de 1.8 Gy por fracción. La 2ª serie con 50.4 Gy, en 3 fracciones de 1.8 Gy.

Se repite T.E.P. y sigue sin aparecer el tumor primario.

Tras nueve meses de evolución aparece en el *muslo derecho*, un *nódulo cutáneo* de color rojo-vinoso, brillante y de superficie intacta que, rápidamente, se sigue de *nódulos satélites* (foto 1) y de otros similares en el *glúteo derecho*.



Foto 1. Nódulos cutáneos típicos del CCM.

La *biopsia* de la piel y tejido celular subcutáneo muestra: Tumor afectando

dermis profunda y tejido celular subcutáneo formado por nidos de células de mediano tamaño con predominio del núcleo, separadas por tractos de tejido conectivo y con amplias zonas de necrosis (patrón mixto). Epidermis suprayacente respetada. Inmunohistoquímica: CK20 débil y focalmente positiva, AE1/AE3 fuertemente positiva. Conclusión: "Infiltración metastásica de dermis y tejido celular subcutáneo por un carcinoma indiferenciado de características morfológicas similares a las descritas en biopsias previas".

El aspecto de las lesiones cutáneas y las características estructurales e inmunohistoquímicas de la biopsia llevan a la sospecha diagnóstica (posteriormente confirmada) de *Carcinoma de Células de Merkel*.

Se inicia Quimioterapia (combinando distintos quimioterápicos) y Radioterapia alternativas:

- *Quimioterapia*: Cisplatino y Etopósido; Carboplatino y Etopósido.
- *Radioterapia*: 3000 cGy totales sobre lecho tumoral situado en la región supraglútea derecha. Técnica SSD, con planificación 3D, con un campo directo de electrones 9 MeV de aceleración lineal; 300 cGy/fr, 5 fr/sem.
- *Quimioterapia*: Adriamicina y Vigrisina; Adriamicina, Vigrisina y Ciclofosfamida.

- *Radioterapia:* 2000 cGy totales sobre volumen de cutíde en región supero-externa de ingle derecha, en 5 sesiones. Técnica SSD con un campo directo de electrones de 12 mev de acelerador lineal; 400 cGy/fr; 5 fr/sem.
- *Quimioterapia:* Docetaxcel seguido de Xeloda.

El proceso evoluciona de forma dispar (fotos 2, 3 y 4): unos nódulos se necrosan, se ulceran y desaparecen; otros disminuyen de tamaño; otros crecen; otros recidivan; y otros aparecen como nuevos. Los nódulos iniciales, asintomáticos hasta ahora, crecen y se hacen dolorosos. Aparece fiebre tumoral y edema en todo el miembro inferior derecho y a genitales.



Foto 3: Ulceración de nódulos antiguos y aparición de nódulos nuevos



Foto 4: nódulos glúteos cicatrizados.

Tras 23 meses de evolución la TAC muestra: tumor de Merkel diseminado, con afectación profunda inguinal derecha y adenopatías retroperitoneales (interaórtico-cava y pélvicas a nivel de íliaca externa y grupo obturador) que provocan edema en miembro inferior y genitales.

Se pauta Radioterapia simultánea con Quimioterapia (Gilvec 400 mg.), pero el proceso evoluciona diseminándose y aparecen lesiones en el hemicuerpo izquierdo.

A los 28 meses de la detección inicial de la adenopatía inguinal aparecen metástasis cerebrales que llevan al rápido deterioro general y éxitus del paciente.

DISCUSIÓN:

En nuestro caso, el paciente negaba la exposición crónica a rayos ultravioleta pero, su condición de químico propició un frecuente contacto con el arsénico.

El caso presentado correspondería al porcentaje de CCM que se presenta en los ganglios linfáticos inguinales como enfermedad metastásica de tumor primario desconocido.

En el caso descrito, la dificultad diagnóstica propia del CCM se incrementó porque con el escaso material –cilindro ganglionar– obtenido por punción con aguja gruesa, el clásico patrón de “gota” paranuclear con CK20 positiva no se detectó en la primera biopsia y sólo fue muy localmente positivo en la segunda (ganglio linfático) y en la tercera (piel). Esta focalidad en la positividad para la CK20 explicaría los resultados equívocos que retrasaron el diagnóstico.

La pauta y posibilidades terapéuticas dependen del estadio en que se encuentra el tumor en el momento del diagnóstico. Parece ser que la terapia más efectiva es la cirugía seguida de radioterapia y/o quimioterapia, pero en nuestro caso sólo se pudo recurrir a la linfadenectomía regional terapéutica y a distintas combinaciones de radio y quimioterapia. Sólo inicialmente, tras el primer ciclo de radioterapia, se pudo observar una ligera mejoría de las lesiones cutáneas.

Se sabe que la afectación ganglionar marca el estadio de la enfermedad y constituye el factor predictivo más importante, por ello sólo un diagnóstico y un tratamiento precoz pueden mejorar el pronóstico. En nuestro caso, a pesar de los distintos tratamientos, la enfermedad evolucionó con su agresividad habitual y el paciente sobrevivió 28 meses.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; 105:107-110.
2. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: Changing incidence trends. *J Surg Oncol* 2005; 89: 1-4.
3. Zeitouni, NC, Cheney, RT, Delacure, MD. Lymphoscintigraphy, sentinel lymph node biopsy, and Mohs micrographic surgery in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000; 26: 12-18.
4. Swann MH, Yoon J. Merkel cell carcinoma –Journal Article-. *Semin Oncol* 2007 Feb; 34 (1):51-6.
5. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1.024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 204-208.
6. Tai PT, Yu E, Tonita J, Gilchrist J. Merkel cell carcinoma of the skin. *J Cutan Med Surg.* 2000; 4: 186-195.
7. Connelly TJ, Cribier B, Brown TJ, Yanguas I. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma: A review of the 10 reported cases. *Dermatol Surg* 2000; 26: 853-856.
8. Junquera L, Torre A, Vicente JC, García-Consuegra L, Fresno MF. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 376-380.
9. Brown TJ, Jackson BA, Macfarlane DF, Goldberg LH. Merkel cell carcinoma: spontaneous resolution and management of metastatic disease. *Dermatol Surg* 1999; 25: 23-25.
10. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, Cavanaugh SX, Valenzuela F, Herman TS. Treatment of merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 510-515.
11. Paradela S, Peña C, Fernández-Jorge B, Vieira V, Rodríguez-Lozano J, García-Rozado A, Fonseca E. Carcinoma de células de Merkel. *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95: 553-559.
12. Añón Requena MJ, Palomo González MJ, Pérez-Requena J, Guerrero Cauqui R. Carcinoma de células de Merkel: Presentación de un caso con localización atípica. *Rev Esp de Patología*, Vol.38, Nº 1, 2005.
13. O'Rourke H, Meyers SP, Katzman PJ. Merkel cell carcinoma of the foot: case report and review of the literatura. *J Foot Ankle Surg.* 2007, May-Jun; 46 (3): 196-200.
14. Youker SR. Merkel cell carcinoma. *Adv Dermatol.* 2003; 19:185-205.
15. Krasagakis T, Tosca AD. Overview of Merkel cell carcinoma and a recent advances in research. *Int J Dermatol.* 2003; 42:669-676.
16. Brissett AE, Olsen KD, Kasperbauer JL, Lewis JE, Goellner JR, Spotts BE, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: a retrospective series. *Head Neck.* 2002; 24:982-988.

17. Lien HC, Tsai TF, Lee YY, Hsiao CH. Merkel cell carcinoma and chronic arsenicism. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 641-643.
18. Van Gele M, Leonard JH, Van Roy N, Cook AL, De Paepe A, Speleman F. Frequent allelic loss at 10q23 but low incidence of PTEN mutations in Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2001; 92: 409-413.
19. Van Gele M, Kaghad M, Leonard JH, Van Roy N, Naeyaert JM, Geerts ML, Van Belle S, Cocquyt V, Bridge J, Sciot R, De Wolf-Peeters C, De Paepe A, Caput D, Speleman F. Mutation analysis of P73 and TP53 in Merkel cell carcinoma. *Br J Cancer* 2000; 82: 823-826.
20. Poulsen M. Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004; 5: 593-599.
21. Snow SN, Larson PO, Hardy S, Bentz M, Madjar D, Landeck A, et al. Merkel cell carcinoma of the skin and mucosa. Report of 12 cutaneous cases with 2 cases arising from the nasal mucosa. *Dermatol Surg*. 2001;27:165-170.
22. Hierro I, Blanes A, Matilla A, Muñoz S, Vicioso L, Nogales FF. Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the vulva. A case report with immunohistochemical and ultrastructural findings and a review of the literature. *Pathol Res Pract*. 2000; 196:503-509.
23. Paterson C, Musselman L, Chorneyko K, Reid S, Rawlinson J. Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the anal canal: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46:676-678.
24. Gackle HC, Spraul CW, Wagner P, Moller P, Lang GK. Merkel cell tumor of the eyelids: review of the literature and report of 2 patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2000; 216:10-16.
25. Nicoletti AG, Matayoshi S, Santo RM, Ferreira VR. Eyelid Merkel cell carcinoma: report of three cases. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2004; 20:117-121.
26. Tai PT, Yu E, Winqvist E, Hammond A, Stitt L, Tonina J et al. Chemotherapy in neuroendocrine Merkel Cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000; 18:2493-2499.
27. Smith PD, Patterson JW. Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin). *Am J Clin Pathol*. 2001;115 Suppl:68-78.
28. Coit DG. Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2001;8: 99-102.
29. Kabukcuoglu F, Sungun A, Polat N, Evren I, Kabukcuoglu Y. Fine needle aspiration cytology of Merkel cell carcinoma. *Acta Cytol*. 2003; 47:311-313.
30. Dey P, Jogai S, Amir T, Temim L. Fine-needle aspiration cytology of Merkel cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 364- 365.
31. Domagala W, Lubinski J, Lasota J, Giryń I, Weber K, Osborn M.

- Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Cytology, intermediate filament typing and ultrastructure of tumor cells in fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1987; 31: 267-275.
32. Su LD, Fullen DR, Lowe L, Uherova P, Schnitzer B, Valdez R. CD117 (KIT receptor) expression in Merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 289-293.
33. Jensen K, Kohler S, Rouse RV. Cytokeratin staining in Merkel cell carcinoma: an immunohistochemical study of cytokeratins 5/6, 7, 17, and 20. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2000; 8:310-315.
34. Cheuk W, Kwan MY, Suster S, et al: Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and Cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 228-231.
35. Deichmann M, Kurzen H, Egner U, Altevoigt P, Hartschuh W. Adhesion molecules CD171 (L1CAM) and CD24 are expressed by primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell carcinomas). *J Cutan Pathol* 2003; 30: 363-368.
36. Kurokawa M, Nabeshima K, Akiyama Y, Maeda S, Nishida T, Nakayama F, Amano M, Ogata K, Setoyama M. CD56: a useful marker for diagnosing Merkel cell carcinoma. *J Dermatol Sci* 2003; 31: 219-224.
37. Ruiz R, Blasco J, Linares J, Merino J, Naranjo R, Ruiz R. Carcinoma de células de Merkel. Presentación de 6 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2003; 94:300-304.
38. Pan D, Narayan D, Ariyan S. Merkel cell carcinoma: five cases reports using sentinel lymph biopsy and a review of 110 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 110:1259-1265.
39. Vandeweyer E, Sales F, Bourgeois P. Sentinel lymph node dissection for merkel cell carcinoma. *Eur J Plast Surg*. 2001; 24:147-149.
40. Blom A, Kolb F, Lumbroso J, Duvillard P, Mamelle G, Morzli K, et al. Significance of sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma. Analysis of 11 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2003; 130:417-422.
41. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel Cell Carcinoma: Prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2300-2309.
42. Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, Phillips PK, Roenigk RK, Nguyen TH. A Meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma. *Dermat Surg*. 2002; 28:113-117.
43. Pilotti S, Rilke F, Bartoli C, Grisotti A. Clinicopathologic correlations of cutaneous neuroendocrine Merkel

- cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1863-1873.
44. Ferringer T, Rogers HC, Metcalf JS. Merkel cell carcinoma in situ. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 162–165.
45. Viola G, Visca P, Hoguera S, Migliano E, Lopez M. Carcinoma de la célula de Merkel. *Clin Ter. Nov-Dec* 2006; 157 (6): 553-9.
46. O'Connor, WJ, Roenigk, RK, Brodland, DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatol Surg* 1997; 23: 929-933.
47. Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G. Local control of primary Merkel cell carcinoma: Review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 885-892.
48. Ott MJ, Tanabe KK Gadd MA et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg* 1999, 134 (4): 388-392.
49. Kurul S, Mudun A, Aksakal N, Aygen M. Lymphatic mapping for Merkel cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 105:680-683.
50. Fotia G, Barni R, Palluca E. Merkel cell carcinoma: a rare cutaneous neoplasm. *Surgical Oncology Net*. 2001; 1(3).
51. Fenig E, Brenner B, Katz A, Rakovsky E, Hana MB, Sulkes A. The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 881–885.
52. Akthar S, Oza KK, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43:755-767.
53. Lampreve JC. PET evaluation of therapeutic limb perfusion in Merkel's cell carcinoma. *J Nucl Med*. 1998;39: 2087-90.
54. Cirillo F, Filippini L, Lima GF, Caresana G, Alquati P. Merkel cell tumor: report of case and treatment with octreotide. *Minerva Chir*. 1997;52:1359-1365.
55. Hata Y, Matsuka K, Ito O, Matsuda H, Furuichi H, Konstantinos A, et al. Two cases of Merkel cell carcinoma cured by intratumor injection of natural human tumor necrosis factor. *Plast Reconstr Surg*. 1997; 99:547-553.
56. Herrmann G, Groth W, Krieg T, Mauch C. Complete remission of Merkel cell carcinoma of the scalp with local and regional metastases after topical treatment with dinitrochlorbenzol. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:965-969.
57. Eusebi V, Capella C, Cossu A, Rosai J: Neuroendocrine carcinoma within lymph nodes in the absence of a primary tumor, with special reference to Merkel cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992, 16: 658-666.
58. Díaz Iglesias JM, Fresno Forcelledo MF, Herrero-Zapatero A, Losa

- García JL, Díaz Iglesias C, Ablanado Ablanado P, Floriano Alvarez PL: Carcinoma de células de Merkel en ganglios linfáticos sin tumor cutáneo primario conocido. Presentación de 3 casos. Cirugía Española 1995; 57: 499-503.
59. Ferrara G, Ianniello GP, Di Vizio D, Nappi O. Lymph node Merkel cell carcinoma with no evidence of cutaneous tumor: report of two cases. Tumori. 1997; 83:868-872.
60. Ruiz Casado A, Piñeiro Parada J, Used Aznar M. Cartas al Director: Carcinoma de células de Merkel en ganglio linfático sin evidencia de tumor cutáneo. An. Med. Interna. V. 19. N. 2. Madrid. Febrero 2002.

Depresión vascular: del concepto a la práctica clínica.

Un caso clínico.

Vascular depression: from the concept to the clinical practise.

A case report.

Autores: Rubén Touriño Cantón¹, Ignacio Gómez-Reino¹, Purificación Pardo Rojas²

1. Servicio de Psiquiatría, Complejo Hospitalario de Ourense. 2. Servicio de Radiología, Complejo Hospitalario de Ourense.

Contacto: Rubén Touriño Cantón E-mail: rtourio@hotmail.com

Resumen

Diversos estudios apoyan la existencia de un subtipo de depresión de inicio tardío, la depresión vascular, asociada a factores de riesgo vascular y pruebas de neuroimagen que muestran hiperseñales en resonancia magnética (RM) cerebral. Presentamos el caso clínico de una mujer de 63 años con depresión mayor acompañada de enlentecimiento motor y disfunción cognitiva leve. La sintomatología depresiva fue resistente al empleo de distintos psicofármacos. Mediante RM se objetivaron hiperseñales periventriculares y de la sustancia blanca profunda y defectos de perfusión a nivel fronto-parietal izquierdo en SPECT. En base a los antecedentes, la clínica actual y las pruebas de imagen establecemos un diagnóstico compatible con el concepto de depresión vascular que nos orienta hacia un pronóstico pobre y la necesidad de buscar un tratamiento vigoroso.

Palabras clave: Depresión. Síntomas cognitivos. Resonancia magnética. Caso clínico.

Abstract

Growing evidences support that there may be a subtype of late onset depression, vascular depression, in association with vascular risk factors and a distinctive neuroimaging showing hyperintensities on magnetic resonance imaging (MRI) sequences of the brain. The present study reports the case of a 63-year-old woman with major depression disorder showing motor retardation and mild cognitive impairment. Symptoms were resistant to the use of several neuropharmacological options. Neuroimaging showed periventricular and deep white matter hyperintensities on MRI and a decrease of cerebral blood flow in the left frontal-parietal area on SPECT. Considering family and personal history, present illness and neuroimaging we suggest a diagnosis compatible with the concept of vascular depression which predicts poor outcome and leads to the need of vigorous treatment.

Key words: Depression. Cognitive symptoms. Magnetic resonance imaging. Case report.

Introducción

Existen datos clínicos, epidemiológicos, neuropatológicos y de neuroimagen ⁽¹⁻⁶⁾ que sugieren la existencia de un subtipo de depresión, de inicio en la edad tardía, denominada "depresión vascular". Se define en base a unas características clínicas particulares, donde destacan la presencia de factores de riesgo vascular o enfermedad vascular manifiesta y de modo secundario, un deterioro cognitivo a expensas fundamentalmente de una disfunción ejecutiva, acompañada de enlentecimiento psicomotor, apatía, mala respuesta al tratamiento psicofarmacológico ^(3,4), así como un curso crónico y recidivante. El segundo elemento es la presencia de hiperseñales en RM sobre todo a nivel de lóbulos frontales y ganglios basales ⁽³⁾. Steffens recientemente ha propuesto como criterios diagnósticos la presencia de depresión mayor junto con pruebas de neuroimagen que sugieran enfermedad cerebrovascular ⁽⁷⁾ de acuerdo con la escala de Fazekas modificada ⁽⁸⁾ que describe las hiperseñales detectadas mediante RM en tres regiones cerebrales siguiendo un orden ascendente de severidad y frecuencia de los hallazgos. Se valoran las *hiperseñales periventriculares* (0= ausentes, 1= casquillo, 2= halo suave, 3= irregulares extendiéndose en profundidad hacia la sustancia blanca), *de la sustancia blanca profunda* (0=

ausente, 1= focos puntiformes, 2= focos confluentes, 3= grandes áreas confluentes) y *las lesiones de la sustancia gris subcortical* (0= ausentes, 1= foco puntiforme, 2= múltiples focos puntiformes, 3= difusas). El diagnóstico de depresión vascular se establece con una puntuación mayor ó igual a 2 ^(2,7) en cualquiera de las hiperseñales de las tres regiones.

Exponemos el caso clínico de una paciente con un episodio depresivo mayor y los motivos que nos llevan hasta el actualmente controvertido diagnóstico dada la ausencia de criterios universalmente aceptados.

Caso clínico

Mujer de 63 años a seguimiento psiquiátrico ambulatorio desde hace 15 años por un cuadro de distimia es derivada a nuestro servicio para ingreso ante empeoramiento de clínica depresiva de dos meses de evolución que no había respondido a distintos tratamientos psicofarmacológicos. Al ingreso refiere insomnio, ansiedad, llanto incontrolable, anhedonia, ánimo triste y rumiaciones autolíticas contenidas junto con múltiples quejas somáticas objetivándose un ligero enlentecimiento psicomotor. Entre sus antecedentes somáticos destaca una diabetes mellitus tipo II a tratamiento con antidiabéticos orales. No se conocen antecedentes psiquiátricos familiares.

Se llevaron a cabo las pruebas complementarias de rutina que incluyen determinaciones bioquímicas, hemograma, coagulación, perfil tiroideo, lipídico, pruebas de función hepática, niveles de vitamina B12 y ácido fólico, no hallándose alteraciones de interés.

La valoración neuropsicológica no orienta a demencia obteniendo puntuaciones mediante la aplicación de la batería CAMCOG (Cambridge Cognitive Examination) dentro de la normalidad -76 puntos- pero detectándose un déficit cognitivo en la memoria de aprendizaje, atención y percepción, con una fluidez semántica normal.

El estudio de neuroimagen inicial fue una tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste endovenoso que evidenció alguna tenue hipodensidad de pequeño tamaño en la sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal y parietal izquierdo. La resonancia magnética (RM) sin gadolinio, en secuencias ponderadas en T₂ y FSEIR, demostró focos puntiformes hiperintensos en la sustancia blanca de lóbulos frontales y parietales, con un foco confluyente parietal izquierdo e hiperintensidad periventricular a modo de halo suave (figura 1). En el SPECT cerebral se objetivan pequeños defectos de perfusión a nivel de corteza fronto-parietal con mayor repercusión del hemisferio izquierdo; los hallazgos son informados como indicativos de proceso

vascular más que de tipo neurodegenerativo.

En relación al tratamiento psicofarmacológico, se emplearon distintas pautas y dosis de antidepresivos (figura 2) con nula respuesta; tras la ausencia de mejoría de la clínica depresiva mediante la combinación de mirtazapina con sertralina y posterior sustitución de ésta última por escitalopram, procedimos a la administración de litio como potenciador, logrando niveles terapéuticos en sangre pero suspendiéndolo por falta de respuesta; la última pauta consistió en venlafaxina junto con mirtazapina durante al menos cuatro semanas; dados los escasos resultados tanto con las combinaciones previas como con la actual se propone el inicio de terapia electroconvulsiva, si bien no se obtiene el consentimiento informado por parte de la familia.

Discusión

Los hallazgos detectados en las pruebas de neuroimagen (RM, SPECT) son compatibles con un proceso de naturaleza vascular y las pruebas neuropsicológicas realizadas indican que el deterioro cognitivo no es una demencia. El cambio en el curso de la depresión en los últimos meses así como la ausencia de mejoría de la sintomatología depresiva, sin fluctuaciones en la clínica, nos orientan más hacia un proceso depresivo de

posible etiología cerebrovascular dadas las pruebas de neuroimagen que hacia una demencia de origen vascular, si bien la evolución en el tiempo será la clave.

Por otro lado, aunque la historia antigua sugiere un cuadro distímico de larga evolución, hay una serie de características en los últimos meses que nos orientan a pensar en un diagnóstico compatible con el concepto de depresión vascular como son:

- a) episodio depresivo mayor en paciente con más de 60 años, con diabetes mellitus tipo II de al menos 16 años de evolución como factor de riesgo vascular
- b) un déficit cognitivo centrado en la memoria de aprendizaje, atención y percepción, junto con cierto enlentecimiento psicomotor
- c) ausencia de antecedentes familiares conocidos de trastornos del humor
- d) Al aplicar los criterios descritos en la escala de Fazekas modificada ⁽⁸⁾ (tabla 1), nuestra paciente mostró en la RM en secuencias potenciadas en T₂ y FSEIR hiperintensidades periventriculares a modo de halo suave y focos puntiformes y confluentes en la sustancia blanca, ambos con un índice de severidad de 2, valores que cumplen los criterios radiológicos de depresión vascular empleados en estudios previos ^(2,7).
- e) pequeños defectos de perfusión a nivel de corteza fronto-parietal sobre

todo izquierda mediante SPECT cerebral. La hipoperfusión a nivel frontal izquierdo objetivada en el SPECT ya se ha propuesto en ensayos previos ⁽⁹⁾ como un rasgo de la depresión vascular y posible indicador de recaída y recurrencia.

Considerando tanto la presentación clínica propuesta por Alexopoulos et al. ^(1,4) como las características de neuroimagen aportadas por Krishnan et al. ⁽²⁾ (tabla 2) y los criterios sugeridos recientemente por Steffens (episodio depresivo mayor junto con índice de severidad ≥ 2 en la escala de Fazekas modificada) ⁽⁷⁾ podemos afirmar que estamos ante un caso que apoya la hipótesis de la depresión vascular en cuanto presenta unas características clínicas y de imagen diferenciadoras. A la espera del establecimiento de criterios diagnósticos definitivos y la confirmación de su etiología (quizás no exclusivamente vascular) ⁽¹⁰⁾, nuestro caso coincide con las pruebas que sugieren la existencia de dicha entidad como subtipo diferenciado de depresión de inicio tardío y que por ahora nos ayuda a establecer un pronóstico y nos orienta a ensayar medidas terapéuticas más enérgicas así como tratar de disminuir los factores de riesgo vascular.

Bibliografía

1. Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C., Kakuma T., Silbersweig D., Charlson M. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154:562-565
2. Krishnan K.R.R., Hays J.C., Blazer D.G. MRI-Defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154:497-501
3. Baldwin R.C., O'Brien J. Vascular basis of late-onset depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180:157-160.
4. Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C., Campbell S., Silbersweig D., Charlson M. 'Vascular depression' Hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:915-922
5. Thomas A.J., Ferrier I.N., Kalara R.N., Perry R.H., Brown A., O'Brien J.T. A neuropathology study of vascular factors in late-life depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:83-87
6. Thomas A.J., O'Brien J.T., Davis S., Ballard C., Barber R., Kalara R.N., et al. Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathology study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(9):785-792
7. Steffens D.C. Establishing diagnostic criteria for vascular depression. *J Neurol Sci* 2004; 226:59-62
8. Greenwald B.S., Kramer-Ginsberg E., Krishnan K.R.R., Ashtari M., Aupperle P.M., Patel M. MRI Signal Hyperintensities in Geriatric Depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1212-1215
9. Kimura M., Shimoda K., Mizumura S., Tateno A., Fujito T., Mori T., et al. Regional Cerebral Blood Flow in Vascular Depression Assessed by ¹²³I-IMP SPECT. *J Nippon Med Sch* 2003; 70(4):321-326
10. Baldwin R.C. Is vascular depression a distinct sub-type of depressive disorder? A review of causal evidence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20(1):1-11

Figura 1. RM craneal en cortes axiales. Imagen A: secuencia potenciada en T₂ (TR/TE, 4820/84.4). Imagen B: Secuencia FSEIR (TR/TE, 9002/133) donde se anula la señal del LCR. Se observan focos puntiformes hiperintensos en la sustancia blanca fronto-parietal y halo hiperintenso periventricular.

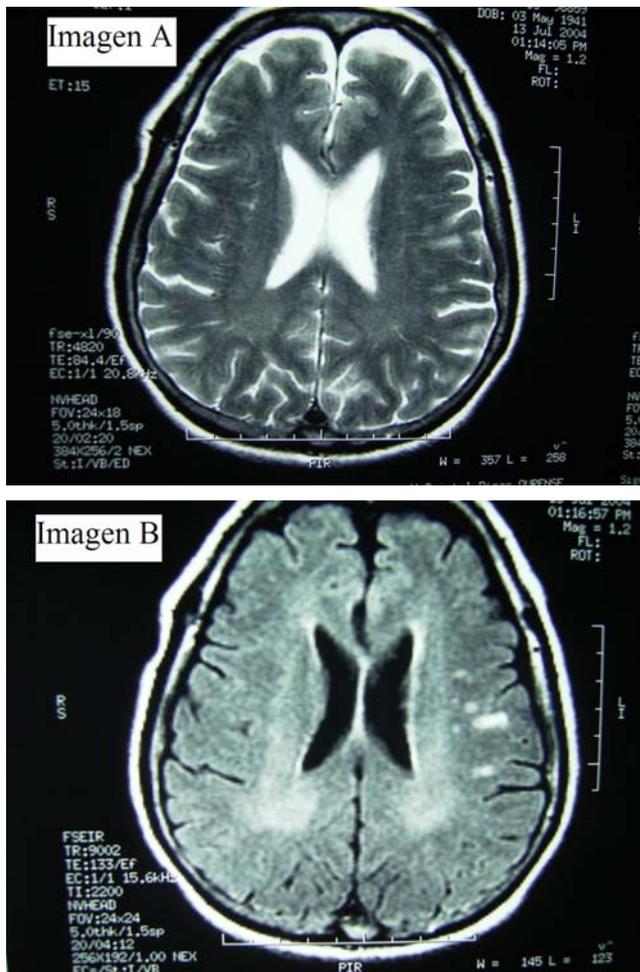


Figura 2. Pautas de psicofármacos antidepresivos y litio empleados

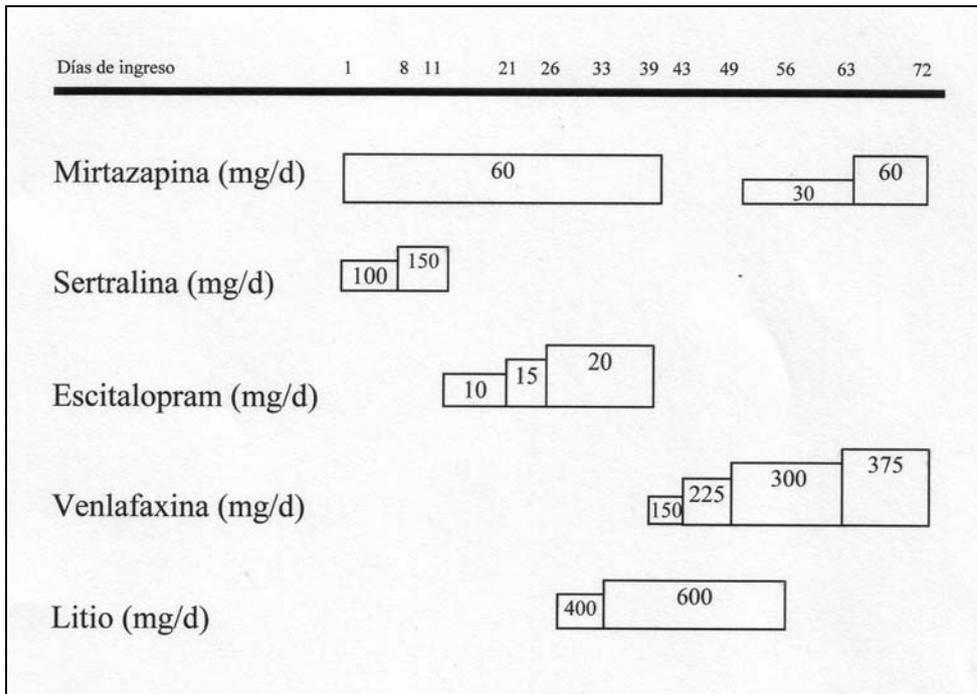


Tabla 1. Escala de Fazekas modificada.

Hallazgos en RM	Índice de severidad			
	0	1	2	3
Hiperintensidades periventriculares	Ausentes	Casquillo	Halo suave	Irregulares extendiéndose en profundidad hacia la sustancia blanca
Hiperintensidades de la sustancia blanca profunda	Ausentes	Focos puntiformes	Focos confluentes	Grandes áreas confluentes
Lesiones de la sustancia gris subcortical	Ausentes	Foco puntiforme	Múltiples focos puntiformes	Difusas

Tabla 2. Características clínicas y de neuroimagen (RM) de la depresión vascular según Alexopoulos et al. (1997) y Krishnan et al. (1997) respectivamente.

Clínica		RM
Características 1 ^{as}	Características 2 ^{as}	
<ul style="list-style-type: none"> - Datos clínicos o de laboratorio que sugieran enfermedad vascular o factores de riesgo vascular - Inicio de depresión después de los 65 años de edad o cambio en el curso de la depresión tras el inicio de enfermedad vascular en pacientes con depresión de inicio temprano; episodios depresivos más frecuentes y persistentes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Deterioro cognitivo afectando (aunque no exclusivamente) a funciones ejecutivas. - Enlentecimiento psicomotor. - Escaso insight - Ausencia de antecedentes familiares de trastorno del humor. 	<p>Índice ≥ 2 en la evaluación de las hiperseñales de la sustancia blanca profunda o sustancia gris subcortical mediante la escala de Fazekas modificada.</p>

Enfermedad de Parkinson y neurogénesis

Parkinson's disease and neurogenesis

Autor: Dr. Oscar Arias-Carrión

Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México

Contacto: Dr. Oscar Arias-Carrión E-mail: arias@ifc.unam.mx

Resumen

La dopamina es uno de los neurotransmisores implicados en la regulación del humor, motivación y movimiento. En la presente revisión, presentamos los datos que sugieren que además de ser un importante neurotransmisor, la dopamina también juega un papel en la regulación de la neurogénesis que se presenta en el cerebro adulto de mamíferos. Además, nos hacemos una pregunta muy polémica: ¿podrá el cerebro humano adulto utilizar la neurogenesis endógena para reemplazar las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra que degeneran en la enfermedad de Parkinson?

Palabras Clave: dopamina, enfermedad de Parkinson, neurogénesis, sustancia nigra, zona subventricular.

Abstract

Dopamine is an important neurotransmitter implicated in the regulation of mood, motivation and movement. We have reviewed here recent data suggesting that dopamine, in addition to being a neurotransmitter, also plays a role in the regulation of endogenous neurogenesis in the adult mammalian brain. In addition, we approach a highly controversial question: can the adult human brain use neurogenesis to replace the dopaminergic neurons in the substantia nigra that are lost in Parkinson's disease?

Key words: dopamine, Parkinson's disease, neurogenesis, substantia nigra, subventricular zone.

Introducción

El descubrimiento de que nuevas neuronas continúan generándose en el cerebro adulto ha modificado el concepto de plasticidad cerebral y ha revelado nuevos mecanismos que garantizan la homeostasis del sistema nervioso. La neurogénesis, proceso que involucra la generación de nuevas neuronas, se ha demostrado en el hipocampo y en el bulbo olfatorio de mamíferos adultos. Los precursores primarios se han identificado en zonas especializadas denominadas nichos neurogénicos. De forma interesante, la célula que da origen a las nuevas neuronas en el cerebro adulto expresa marcadores de células gliales, un linaje celular diferente al de las neuronas. Trabajos realizados durante el desarrollo del cerebro, han demostrado que la glía radial no solo origina astrocitos, también neuronas, oligodendrocitos y células ependimales. Además, se ha reportado que la glía radial es también la precursora de las células troncales/progenitoras neuronales del cerebro adulto. En conjunto, estos datos soportan la idea

de que las células troncales/progenitoras se desarrollan de un linaje neuroepitelial-glía radial-astrocítico. Es así que la identificación de los precursores primarios, tanto en el cerebro en desarrollo como en el cerebro adulto, es fundamental para comprender el funcionamiento del sistema nervioso y posiblemente desarrollar estrategias de reemplazo neuronal en diversos procesos neurodegenerativos.

La enfermedad de Parkinson (EP), descrita por James Parkinson en 1817, es uno de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes y mejor estudiados. Clínicamente se caracteriza por escasez y lentitud de movimientos (bradicinesia), aumento del tono muscular (rigidez), rostro inexpresivo y un temblor característico (4 o 5 por segundo) en reposo. También destaca, la marcha festinante (arrastrando los pies), así como una postura flexionada y un equilibrio inestable ⁽¹⁾.

Los defectos en la función motora se deben a una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la

sustancia nigra *pars compacta* (SNc), una población de neuronas en el mesencéfalo que se proyectan hacia sus blancos en el estriado, principalmente el núcleo caudado y putamen, por lo que su muerte representa un déficit de dopamina en estas estructuras ⁽²⁾ [Figura 1]. En algunas neuronas que sobreviven, se observan inclusiones citoplasmáticas eosinófilas llamadas cuerpos de Lewy, formados por ubiquitina y alfa-sinucleína ⁽³⁾.

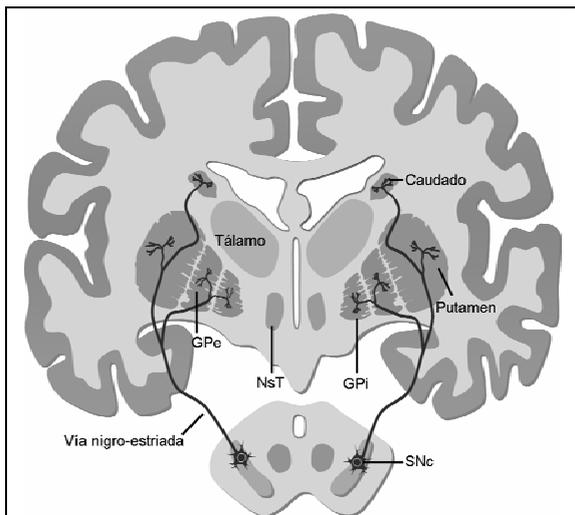


Figura 1. Estructuras que integran los ganglios basales en el cerebro humano. La mayoría de los componentes se hallan en el telencéfalo, aunque la sustancia nigra se encuentra en el mesencéfalo y el núcleo subtálamico está en el diencéfalo. Las proyecciones de la sustancia nigra llegan al estriado, principalmente al núcleo caudado y putamen. GPe: segmento externo del globo pálido; GPI: segmento interno del globo pálido; SNc: zona compacta de la sustancia nigra; NST: núcleo subtálamico.

Los síntomas de la enfermedad, aparecen cuando la pérdida de las neuronas dopaminérgicas excede el

umbral crítico: 70-80% de las terminales dopaminérgicas en el estriado y 50-60% del perikarion en la SNc. Una vez que aparecen los primeros síntomas, la muerte neuronal continua y los trastornos motores progresan lentamente. Diversos mecanismos compensatorios, retrasan la aparición de los síntomas ⁽²⁾.

La degeneración y muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNc, es un problema fundamental de la EP. Esta degeneración se extiende a varios núcleos del tallo cerebral y otras áreas del cerebro donde hay células dopaminérgicas ⁽²⁾. Además, del déficit de dopamina en el estriado, se presentan alteraciones en otros neurotransmisores como: noradrenalina, 5-hidroxitriptamina (5-HT), acetilcolina y ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Actualmente, se desconocen las causas que generan la EP. Sin embargo, se postula que el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, toxinas exógenas, acumulación intracelular de metabolitos tóxicos, infecciones virales, excitotoxicidad y deficiencias en el

sistema inmune, pueden ser factores que favorecen la aparición de la EP ^(1,2). Los primeros esfuerzos en el tratamiento de la EP se redujeron a una ayuda sintomática y en algunos casos aislados, a procedimientos estereotáxicos ablativos que interrumpen la desinhibición resultante del eje globo pálido-tálamo-corteza hacia las neuronas motoras ⁽⁴⁾.

A mediados de los años cincuenta, Arvid Carlsson demostró que el 80% de la dopamina del cerebro se encuentra en los ganglios basales⁵. Más tarde, Olen Horynekiewicz descubrió que el cerebro de los pacientes con EP tenía un déficit de dopamina en el estriado, sobre todo en el putamen. A principios de los años 60s se demostró que la EP se debe a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNc. Con base en estos conocimientos, Walter Britkmayer y Olen Horynekiewicz reportaron que con la administración intravenosa de L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), la molécula precursora de la dopamina, se lograba una corrección llamativa, si bien breve, de los síntomas motores de

la EP. La L-DOPA atraviesa la barrera hemato-encefálica y se metabolizada a dopamina en el estriado y de esa forma activa los receptores dopaminérgicos ⁽²⁾. Así, en 1967 George Cotzias demostró que la administración de cantidades gradualmente mayores de L-DOPA por vía oral, daba como resultado una mejora significativa y continúa de los síntomas ⁽⁶⁾. Aún cuando esta terapia proporcionó un avance significativo en el tratamiento farmacológico, incluso con el desarrollo de fármacos antiparkinsonianos más específicos, sólo se ha logrado controlar parcialmente algunos síntomas de la EP, mismos que comienzan a desaparecer al cabo de cinco años, al tiempo que se producen molestos efectos secundarios en forma de fluctuaciones de la respuesta motora y discinesias relacionadas con el fármaco ^(2,4).

La limitación y duración corta del tratamiento farmacológico llevaron al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En 1979, se propuso como una nueva estrategia, el reemplazo de las neuronas

dopaminérgicas por trasplante celular, demostrándose resultados positivos primero en modelos experimentales y posteriormente en humanos ^(7,8).

Plasticidad cerebral

Uno de los dogmas fundamentales mantenido en las neurociencias hasta el siglo pasado sostenía que la regeneración del sistema nervioso no puede ocurrir en etapas de la vida adulta. Sin embargo, a partir de los trabajos de Joseph Altman en la década de los 60s, utilizando la técnica de autoradiografía con timidina tritiada (timidina-³H) para marcar células en división, se demostró la existencia de neurogénesis en algunas áreas del cerebro postnatal y adulto de la rata. Específicamente en el bulbo olfatorio (BO) y el giro dentado (GD) en el hipocampo ⁽⁹⁾. Estas observaciones recibieron poca atención durante los años siguientes, hasta que en la década de los 90s diversos grupos reforzaron las investigaciones con las que se demostró que la neurogénesis persiste en los mamíferos, incluido el humano ^(10,11).

Neurogénesis en el cerebro adulto

En varias especies, durante la etapa postnatal y a lo largo de toda la vida, se ha demostrado que nuevas neuronas continúan generándose en el BO, el GD, y posiblemente en algunas áreas corticales ⁽¹⁰⁾ y en la sustancia *nigra* ⁽¹²⁾. Cabe mencionar que estos últimos datos han sido muy debatidos. Sin embargo, hoy en día es posible especificar que las áreas con mayor actividad neurogénica son la zona subventricular (ZSV) delimitando los ventrículos, y la zona subgranular del GD del hipocampo.

En estas dos zonas del cerebro adulto de mamíferos existen células con actividad mitótica, las cuales pueden ser clasificadas en 2 grupos ^(13,14): las células troncales (con un ciclo celular superior a 28 días) y las células progenitoras neuronales (CPN, con un ciclo celular de 12 horas). Las células troncales tienen la capacidad de generar continuamente dos tipos de células: 1) nuevas células troncales (capacidad de auto-renovación) y 2) CPN. Las CPN al perder su capacidad mitogénica en etapas tempranas del desarrollo dan origen a neuronas,

mientras que en etapas tardías del desarrollo originan astrocitos y oligodendrocitos ^(15,16). Es importante señalar que se ha logrado aislar y cultivar células troncales a partir de tejido cerebral *postmortem* de humanos adultos ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Las células troncales embrionarias son pluripotentes, es decir, tienen la capacidad de originar distintos tipos celulares en el organismo en desarrollo, mientras que las células troncales del cerebro adulto pierden parte de esta capacidad, volviéndose multipotentes, lo que implica que solo pueden dar origen a tipos celulares específicos ⁽²⁰⁾.

A la fecha, la mayor controversia ha sido determinar la naturaleza de las células precursoras en las zonas germinativas del cerebro adulto. Existen dos teorías yuxtapuestas sobre el origen celular de las células troncales en la SVZ: 1) las células troncales de la ZSV provienen de células epéndimales ^(21,22) que expresan nestina; y 2) provienen de células del tipo astrocítico ^(23,24) (GFAP⁺ y nestina⁺), también llamadas células tipo B. Cabe mencionar, que las células progenitoras

del SNC y las células neuroepiteliales presentan inmunoreactividad a la nestina. La nestina reconoce a la proteína de tipo VI de los filamentos intermedios, expresada en células troncales/progenitoras del neuroepitelio primitivo, tanto *in vivo* como *in vitro* ⁽²¹⁾.

La mayoría de los estudios refuerza la segunda teoría, tanto en la ZSV como en la zona subgranular del GD en el hipocampo. Se ha demostrado que una población específica de la glía radial puede originar precursores neurales, los cuáles a su vez dan origen tanto a neuronas como a células de la glía ^(22,23). Durante el desarrollo embrionario tardío y postnatal, las células de la glía radial generan astrocitos ^(24,25) y en algunas especies, la glía radial mantiene sus propiedades precursoras aún en el animal adulto ⁽²⁶⁾. En este contexto, Merkle y colaboradores demostraron que en el adulto las células de la glía radial provienen de las células progenitoras de la ZSV ⁽²⁷⁾.

Por otro lado, los estudios realizados sobre el origen de las neuronas corticales apuntan hacia dos

direcciones. La primera sugiere que son las células de la SVZ las que las originan, como sucede con las nuevas neuronas granulares y periglomerulares del BO^(8,29). La segunda teoría se basa en el comportamiento de células troncales que presentan las células de la glía radial, las cuales generan neuronas y células gliales³⁰⁻³³. En conjunto, estos datos soportan la idea de que las células troncales se desarrollan de un linaje neuroepitelial-glía radial-astrocítico^(22,34).

Otro punto de controversia ha sido determinar si las nuevas neuronas originadas en el adulto provienen del mismo tipo de células neuroepiteliales que producen neuronas durante el desarrollo embrionario. Los tipos celulares retenidos dentro del neuroepitelio del sistema nervioso adulto, tales como las células endociliales o las llamadas células de la glía radial, son probablemente los precursores neurales equiparables a las células neuroepiteliales embrionarias, de las cuáles son derivadas y las que conservan propiedades que les permiten responder a los patrones de

señales que inducen neurogénesis en el embrión^(22,35,36). Por lo tanto, las neuronas generadas en el adulto pueden tener distintos precursores, siendo algunos de ellos cercanos pero no directamente equivalentes a los del neuroepitelio embrionario. Por lo anterior, se cree que las células troncales en el adulto pueden ser más especializadas y solamente generar un rango limitado de subtipos neuronales. Además, estas células son incapaces de activar las cascadas de señalización que utilizan las células troncales embrionarias y que involucran a las proteínas proneurales bHLH.

Células troncales/progenitoras de la ZSV

Durante el desarrollo del cerebro de los mamíferos se forma a lo largo de los ventrículos laterales una capa germinativa (la zona ventricular) rica en CPN que dan origen a las neuronas que migran hacia todas las estructuras del cerebro. A finales del desarrollo embrionario se origina otra capa de células germinativas adyacente a la zona ventricular (denominada ZSV), la cuál está implicada también en generar nuevas neuronas [Figura 2]. En el desarrollo postnatal disminuye progresivamente la generación de neuronas y finalmente, en el cerebro adulto, desaparece la zona ventricular germinativa manteniéndose únicamente nichos de proliferación en la ZSV. En dichas regiones las nuevas neuronas generadas migran a través de la vía rostral migratoria (VRM) hacia el BO [Figura 2], donde se diferencian en dos tipos de interneuronas: las células granulares y las células periglomerulares⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

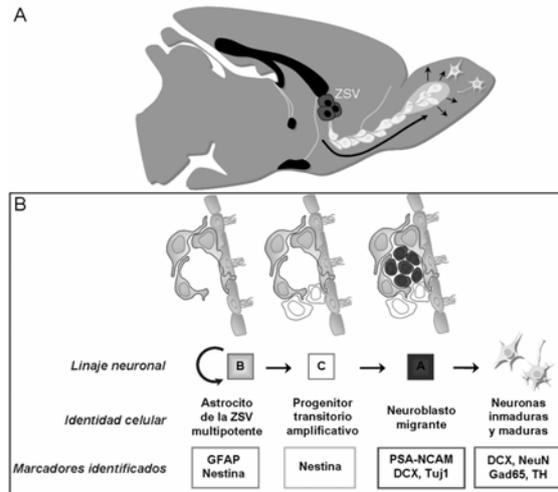


Figura 2. Neurogénesis en el sistema ZSV-BO. (A) La figura ilustra una vista sagital del cerebro de una rata adulta mostrando las CPN en la ZSV y su migración hacia el BO. (B) Secuencia de los tipos celulares involucrados en el linaje neuronal y sus marcadores específicos.

Diversas investigaciones han permitido determinar la presencia y el fenotipo de las células troncales en la ZSV del cerebro adulto de roedores^(23,41,42). Estudios cuantitativos indican que la tasa de neurogénesis en la ZSV del cerebro adulto de rata es de aproximadamente 80,000 nuevas neuronas granulares por BO, esto representa el 1% de la población de células granulares olfatorias por día⁽⁴³⁾. A partir de los estudios realizados se ha determinado que en la ZSV existen al menos cuatro tipos diferentes de células de acuerdo con su morfología, ultraestructura, propiedades electrofisiológicas y marcadores específicos que permiten su

identificación [Figura 2]. Estos tipos celulares son: 1) células endociliales, o células tipo E, ubicadas hacia el lumen del ventrículo y las cuales participan en la circulación del líquido cerebroespinal (LCE); 2) neuroblastos proliferativos, o células tipo A, las cuales presentan migración en cadena hacia el BO; 3) células astrocíticas de proliferación lenta, o células tipo B; y 4) células transitorias amplificadoras, o células tipo C, con proliferación activa y que forman cúmulos espaciados entre las cadenas constituidas por las células tipo A en toda la ZSV⁽⁴⁴⁾. La división de las células tipo B (astrocitos monociliados de la SVZ) y C (células transitorias amplificadoras) sugiere que uno o ambos tipos celulares están implicados en la generación de nuevas neuronas (células tipo A o neuroblastos). Sin embargo, las células tipo A son incapaces de auto-renovarse *in vitro*⁽⁴⁵⁾. A pesar de que se propuso que las CPN de la ZSV podría ser células tipo E, los trabajos de Doetsch y colaboradores⁽²³⁾ y más recientemente Spassky y colaboradores⁽⁴⁶⁾, contradicen esta hipótesis y muestran a

las células astrocíticas como las protagonistas de la neurogénesis en la ZSV [Figura 2]. En los experimentos de Doetsch se observó que la administración del antimetabólico citosina- β -D-arabinofuranósido (AraC) elimina a las células tipo A y C pero no a las células tipo B. Una vez que cesa el tratamiento con AraC, la población de células tipo C se regeneran y posteriormente se observa la formación de neuroblastos.

Así, se sabe que las células tipo B son las células precursoras de las nuevas neuronas y que son capaces de generar neuroesferas (cúmulos de células troncales y CPN), tanto *in vivo* como *in vitro*, que expresan receptores de diversos factores de crecimiento^(23,24). La capacidad de generar neuroesferas *in vitro* también ha sido observada en los astrocitos extraídos de cualquier área cerebral de animales jóvenes (menos de diez días), capacidad que se pierde con el desarrollo postnatal tardío y con la maduración cerebral⁽²⁴⁾. Estos resultados demuestran el potencial neurogénico de las células tipo B presentes en la ZSV del cerebro adulto

y explica parcialmente el origen del linaje de las neuronas y la neuroglía. Con base en estos resultados se ha propuesto un modelo neurogénico en la ZSV, en el cual las células tipo B dan origen a las células tipo C y éstas a su vez a las células tipo A [Figura 2].

No obstante, hasta fechas recientes no se conocía el origen exacto de dichos precursores neuronales. Con los trabajos de Merkle y colaboradores se ha descubierto que los astrocitos neurogénicos de las etapas adultas derivan de glía radial que persiste en la pared de los ventrículos laterales de ratas recién nacidas ⁽²⁷⁾. Al utilizar marcadores moleculares en estas células se observó que las células de la glía radial del neonato dan origen a neuronas, astrocitos, células endodiales y oligodendrocitos y posteriormente, desaparecen a pocos días del nacimiento. En la VRM se observó la presencia de neuroblastos marcados en todas las etapas de la edad adulta e incluso, se encontró que nuevas neuronas continúan generándose a partir de los precursores derivados de la glía radial. Con este

trabajo se concluyó que la glía radial es la célula precursora de neuronas y células gliales en la etapa neonatal, además de que genera a las células tipo B de la ZSV, las cuales continúan generando nuevas neuronas a lo largo de la vida adulta.

Las células tipo A, formadas a partir de los astrocitos subventriculares (células tipo B) migran una distancia considerable, alrededor de 5 mm en roedores y hasta 20 mm en primates, durante un periodo de 6 a 15 días para alcanzar el BO [Figura 3]. A pesar de que se ha sugerido que el BO puede tener un carácter quimioattractor, su participación en la proliferación, migración y diferenciación de las células recientemente formadas permanece incierta. Al alcanzar la parte media del BO las nuevas neuronas se separan de las cadenas formadas por las células tipo A y migran radialmente para dirigirse a la capa granular y periglomerular [Figura 3]. Ahí llegan como neuronas inmaduras, las cuales extienden ramificaciones dendríticas y más adelante se diferencian en

interneuronas GABAérgicas y dopaminérgicas⁽⁴⁷⁾.

Con base en estas investigaciones, podemos definir a la neurogénesis en la ZSV del cerebro adulto como el proceso mediante el cual las células troncales/progenitoras neuronales proliferan en la ZSV, originan neuroblastos que migran en cadena al BO, donde se diferencian en interneuronas que se integran a la red neuronal, manteniendo así la homeostasis del BO⁽²⁰⁾ [Figura 3].

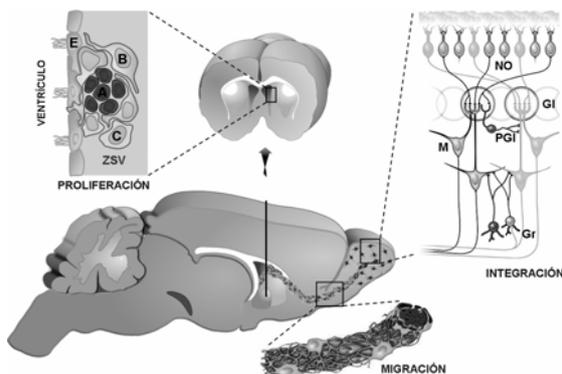


Figura 3. Migración e integración de las nuevas neuronas desde la ZSV hasta el BO siguiendo la VRM. La migración tangencial de las nuevas neuronas en la VRM se divide en tres fases simultáneas: (1) Las células ya están migrando pero aún son capaces de dividirse. Las células migratorias con actividad mitótica se observan en las regiones más cercanas a la ZSV adyacente a los ventrículos laterales. (2) En un momento determinado dentro de la VRM, las células salen del ciclo celular y continúan su proceso de migración hacia el BO. (3) Una vez dentro del BO, las células cambian su migración tangencial por radial e invaden el parénquima de esta estructura, diferenciándose en células granulares y periglomerulares. *Abreviaturas:* NO, nervio olfatorio; GI, células glomerulares; PGI, células periglomerulares; M, células mitrales; Gr, células granulares.

NEUROGENESIS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En EP, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia SNc degeneran, lo que trae como consecuencia un déficit de dopamina en sus áreas de proyección [Figura 1]. Al inducirse experimentalmente una depleción de dopamina en roedores por efecto de la administración intracerebral de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), se observa una disminución en la tasa de proliferación celular de la ZSV y del GD⁽⁴⁸⁾.

Esta respuesta, se previene si administra ropinirole, un agonista del receptor D₂ de dopamina. La tasa de proliferación celular en la ZSV y el número de CPN en el GD y el BO, están disminuidas en cerebros *postmortem* de individuos que presentaron EP⁽⁴⁸⁾. Estas observaciones, sugieren que la dopamina es uno de los factores que regulan la tasa de neurogénesis en el cerebro adulto de mamíferos, incluido el humano.

Por otro lado, hay evidencias experimentales contradictorias, las cuales indican que la SNc adulta

mantiene mecanismos de reparación⁽¹²⁾. En un trabajo reciente, el cual tenía como objetivo determinar si la SNc adulta era una zona neurogénica, se demostró que las neuronas dopaminérgicas que mueren son reemplazadas en una proporción muy baja [20 nuevas células por día]. La tasa de reemplazo se duplica cuando se destruye parcialmente las neuronas dopaminérgicas mediante la administración de la neurotoxina 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Cabe mencionar que estos resultados no han sido reproducidos por otros autores⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, si la neurogénesis se presenta en la SNc del humano tendría importantes aplicaciones clínicas, sobre todo en la estrategia de reemplazo celular y en la patogénesis de la EP. La evolución de este desorden podría ser determinado no sólo por la tasa de degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNc, sino también por la eficacia en la generación de nuevas neuronas⁽¹²⁾. La neurogénesis es un proceso que continúa en la ZSV del cerebro adulto de mamíferos. Los precursores

neuronales generados en la ZSV migran a través de la vía rostral migratoria para reemplazar a las interneuronas del BO. Sin embargo, recientemente nuestro grupo ha demostrado que en respuesta a la lesión de la SNc algunos precursores que proliferan en la ZSV (identificados por medio de un análogo de timidina) se diferencian *in situ* en células tirosina hidroxilasa (TH, enzima limitante en la síntesis de catecolaminas). Este proceso se incrementa por efecto del trasplante de células cromafines (CCs) en el estriado denervado y/o la estimulación magnética transcraneal⁽⁵⁰⁾. Estos resultados, además mostraron que ninguna célula TH fue inmunoreactiva a GFAP (marcador de células gliales), un 60% de las células TH expresaron NeuN (marcador neuronal) y un 45% de las células TH colocalizaron con el transportador de dopamina (DAT). Además, en este estudio se examinaron las propiedades funcionales de las células TH generadas en la ZSV⁵¹. Utilizando la técnica de célula completa, se registraron las células TH en la ZSV de animales con lesión de la SNc y

trasplante de CCs. La mayoría de las células TH no desarrollaron potenciales de acción. No obstante, un 11% de las células TH registradas en la ZSV presentaron características electrofisiológicas de neuronas dopaminérgicas de la SNc y además mostraron potenciales postsinápticos espontáneos⁽⁵¹⁾. Además, se determinó la liberación de (DA) en la ZSV y en un fragmento proporcional del estriado. Doce semanas después de la lesión de la SNc, la liberación de DA disminuyó en un 70%. No obstante, 8 semanas después del trasplante de CCs en ratas con lesión de la SNc, la liberación de dopamina se recuperó en la ZSV e incluso superó la liberación obtenida en la ZSV de ratas control. Lo cual sugiere, que las células TH recientemente formadas en la ZSV liberan DA. Estos resultados, muestran por primera vez que la lesión de la SNc induce la diferenciación *in situ* de células precursoras que proliferan en la ZSV, las cuales expresan TH y adquieren propiedades de neuronas dopaminérgicas excitables. Adicionalmente, la liberación DA es

Ca⁺⁺ dependiente. La integración a la red neuronal representa un hallazgo cuya importancia funcional debe determinarse.

Conclusiones

En las enfermedades neurodegenerativas, una pérdida específica de células causa que los pacientes presenten síntomas psiquiátricos y neurológicos. Por lo cual, la perspectiva de reemplazar las células faltantes o dañadas es muy atractiva^(8,52-54).

La pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SNc es una característica predominante de la EP. Por lo cual, tejido embrionario de esta región, rico en neuroblastos dopaminérgicos, se ha implantado en el estriado de pacientes con EP⁽⁸⁾. Estos ensayos clínicos apoyan la hipótesis de utilizar como estrategia el reemplazo celular en el cerebro humano. Sin embargo, hay importantes dificultades logísticas para el uso rutinario en la clínica de células o tejido humano. Estos problemas se incrementan cuando el tejido proviene de una pequeña región del cerebro en

desarrollo, como la SNc. Por lo cual, el desarrollo de técnicas para expandir los precursores proporciona una posible solución. Células troncales con capacidad auto-regenerativa han sido identificadas tanto en el sistema nervioso fetal como en el adulto ⁽²⁰⁾. Estas células troncales pueden ser cultivadas en el laboratorio por largos periodos y pueden ser diferenciadas en neuronas o glía ⁽²⁰⁾.

La estrategia de reemplazo celular, esta basada en una serie de estudios en modelos animales, en los cuales se ha demostrado que el implante de tejido neuronal embrionario, restaura los niveles de dopamina en el estriado y puede llevar a la recuperación funcional duradera ^(8,52). Estudios clínicos han demostrado que las neuronas dopaminérgicas implantadas pueden sobrevivir y re-inervar al estriado por al menos 10 años a pesar que la neurodegeneración continua ⁽⁸⁾. Estudios funcionales, han mostrado que las células trasplantadas liberan dopamina en el estriado, lo cual posiblemente restaura la activación cortico-frontal asociada con los

movimientos ⁽⁸⁾. Sin embargo, aunque algunos pacientes han mostrado una mejoría clínica, hay una variable en el resultado funcional, ya que otros pacientes han mostrado una mejoría modesta o nula. Movimientos involuntarios inoportunos, también llamados discinesias, han ocurrido en 7-15% de los pacientes implantados, pero no hay evidencia que estas discinesias sean causadas por el crecimiento dopaminérgico o sean una característica general de el reemplazo de neuronas dopaminérgicas *per se*.

Sin embargo, no se aprovecharía adecuadamente la terapia celular si el cerebro adulto no conserva la capacidad regenerativa. No importa cuantas células puedan ser generadas en el laboratorio, todo esto sería inútil si el cerebro adulto no las aceptara. Evidencias experimentales, hacen pensar que las células troncales endógenas participan en la regeneración neuronal, ya que se ha observado que estas células proliferan en respuesta a diferentes tipos de lesiones ⁽⁵⁵⁾.

La investigación generada en los últimos años, ha permitido aceptar que nuevas neuronas continúan generándose en el cerebro adulto de mamíferos. La importancia funcional de las nuevas neuronas está aún bajo investigación. Sin embargo, existen resultados sorprendentes, los cuales indican que las nuevas neuronas se integran en el cerebro adulto y participan en diferentes procesos ⁽⁵⁶⁾. Además, se ha despertado un gran interés en la neurogénesis del cerebro adulto por las potenciales aplicaciones terapéuticas.

Bibliografía

1. Langston J.W., Irwin I., Ricaurte G.A. Neurotoxins, Parkinsonism and Parkinson's disease. *Pharmacol Ther* 1987; 32: 19-49.
2. Hornykiewicz O. Parkinson Disease. *Encyclopedia of life sciences* 2001; 1-10.
3. Fahn S. Parkinson's disease and other basal ganglion disorders. In Asbury, AK, McKlann GM, McDonald WI. (eds.), *Clinical Neurobiology*. London. Saunders, 1986, p. 1217-1228.
4. Lozano A.M., Lang E.A., Hutchison W.D., Dostrovsky J.D. New developments in understanding the etiology of Parkinson's disease and in its treatment. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 783-790.
5. Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 1959; 11:490-493.
6. Cotzias G.C., Van Woert M.H., Schiffer L.M. Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276:374-379.
7. Björklund A., Steveni U. Reconstruction of the nigro-striatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res* 1979; 177:555-560.
8. Drucker-Colín R., Verdugo-Díaz L., Cell transplantation for Parkinson's Disease: Present Status. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2004; 24: 301-316.
9. Altman J., Das G.D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*. 1965; 124:319-35.
10. Eriksson P.S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T., Alborn AM., Nordborg C., Peterson D.A., Gage F.H. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Med* 1998; 4: 1313-17.
11. Gould E., Reeves A.J., Graziano M.S., Gross C.G. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*. 1999; 286:548-52.
12. Zhao M., Momma S., Delfani K., Carlén M., Cassidy RM., Johansson CB., et al. Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100:7925-30.
13. Morshead C.M., van der Kooy D. Postmitotic death is the fate of constitutively proliferating cells in the subependymal layer of the adult mouse brain. *J Neurosci* 1992; 12:249-56.
14. Morshead C.M., Reynolds B.A., Craig C.G., McBurney M.W., Staines W.A., Morassutti D., et al. Neural stem cells in the adult mammalian forebrain: a relatively quiescent subpopulation of subependymal cells. *Neuron* 1994; 13:1071-82.
15. Reynolds B.A., Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992; 255:1707-10.
16. Lois C., Álvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:2074-7.
17. Laywell E.D., Kukekov VG., Steindler D.A. Multipotent neurospheres can be derived from forebrain subependymal zone and spinal cord of adult mice after protracted postmortem intervals. *Exp Neurol* 1999; 156:430-3.
18. Roisen F.J., Klueber K.M., Lu C.L., Hatcher L.M., Dozier A., Shields C.B., et al. Adult human olfactory stem cells. *Brain Res* 2001; 890:11-22.
19. Palmer T.D., Schwartz P.H., Taupin P., Kaspar B., Stein S.A., Gage FH. Cell culture. Progenitor cells from human brain after death. *Nature*. 2001; 411:42-3.
20. Arias-Carrión O., Olivares-Bañuelos T., Drucker-Colín R. Neurogenesis en el Cerebro adulto. *Rev Neurol (España)* 2007; En prensa.
21. Johansson C.B., Momma S., Clarke DL., Risling M., Lendahl U., Frisen J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 1999; 96:25-34.
22. Chiasson B.J., Tropepe V., Morshead C.M., van der Kooy D. Adult

- mammalian forebrain ependymal and subependymal cells demonstrate proliferative potential, but only subependymal cells have neural stem cell characteristics. *J Neurosci* 1999; 19:4462-71.
23. Doetsch F., Caillé I., Lim D.A., García-Verdugo J.M., Álvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999; 97: 703-16.
 24. Laywell E.D., Rakic P., Kukekov V.G., Holland E.C., Steindler D.A. Identification of a multipotent astrocytic stem cell in the immature and adult mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:13883-8
 25. Misson J.P., Austin C.P., Takahashi T., Cepko C.L., Caviness V.S Jr. The alignment of migrating neural cells in relation to the murine neopallial radial glial fiber system. *Cereb Cortex* 1991; 1:221-9.
 26. Álvarez-Buylla A., Theelen M., Nottebohm F. Proliferation "hot spots" in adult avian ventricular zone reveal radial cell division. *Neuron* 1990; 5:101-9.
 27. Merkle F.T., Tramontin A.D., García-Verdugo J.M., Álvarez-Buylla A. Radial glia give rise to adult neural stem cells in the subventricular zone. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101:17528-32.
 28. Bernier P.J., Parent A. Bcl-2 protein as a marker of neuronal immaturity in postnatal primate brain. *J Neurosci* 1998; 18:2486-97.
 29. Kornack DR, Rakic P. Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science* 2001; 294:2127-30.
 30. Hartfuss E., Galli R., Heins N., Gotz M. Characterization of CNS precursor subtypes and radial glia. *Dev Biol* 2001; 229:15-30.
 31. Miyata T., Kawaguchi A., Okano H., Ogawa M. Asymmetric inheritance of radial glial fibers by cortical neurons. *Neuron* 2001; 13:727-41.
 32. Malatesta P., Hartfuss E., Gotz M. Isolation of radial glial cells by fluorescent-activated cell sorting reveals a neuronal lineage. *Development* 2000; 127:5253-63.
 33. Noctor S.C., Flint A.C., Weissman T.A., Dammerman R.S., Kriegstein A.R. Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex. *Nature* 2001; 409:714-20.
 34. Tramontin A.D., Garcia-Verdugo J.M., Lim D.A., Álvarez-Buylla A. Postnatal development of radial glia and the ventricular zone (VZ): a continuum of the neural stem cell compartment. *Cereb Cortex* 2003; 13:580-7.
 35. Tamamaki N., Nakamura K., Okamoto K., Kaneko T. Radial glia is a progenitor of neocortical neurons in the developing cerebral cortex. *Neurosci Res* 2001; 41:51-60.
 36. Kintner C. Neurogenesis in embryos and in adult neural stem cells. *J Neurosci* 2002; 22:639-43.
 37. Altman J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. 3. Dating the time of production and onset of differentiation of cerebellar microneurons in rats. *J Comp Neurol* 1969; 136:269-93.
 38. Corotto F.S., Henegar J.A, Maruniak J.A. Neurogenesis persists in the subependymal layer of the adult mouse brain. *Neurosci Lett* 1993; 149:111-14.
 39. Luskin M.B. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 1993; 11:173-89.
 40. Lois C., Álvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 1994; 264:1145-81.
 41. Seaberg R.M., van der Kooy D. Adult rodent neurogenic regions: the ventricular subependyma contains neural stem cells, but the dentate gyrus contains restricted progenitors. *J Neurosci* 2002; 22:1784-93.
 42. Song H.J., Stevens C.F., Gage F.H. Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nat Neurosci* 2002; 5:438-45.
 43. Kaplan M.S., McNelly N.A., Hinds J.W. Population dynamics of adult-

- formed granule neurons of the rat olfactory bulb. *J Comp Neurol* 1985; 239:117-25.
44. Álvarez-Buylla A., García-Verdugo J.M. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neuroscience* 2002; 22:629-34.
 45. Lim DA., Alvarez-Buylla A. Interaction between astrocytes and adult subventricular zone precursors stimulates neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:7526-31.
 46. Spassky N., Merkle FT., Flames N., Tramontin A.D., Garcia-Verdugo J.M., Alvarez-Buylla A. Adult ependymal cells are postmitotic and are derived from radial glial cells during embryogenesis. *J Neurosci* 2005; 25:10-8
 47. Carleton A., Petreanu L.T., Lansford R., Alvarez-Buylla A., Lledo P.M. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci* 2003; 6:507-18.
 48. Höglinger G.U., Rizk P., Muriel M.P., Duyckaerts C., Oertel W.H., Caille I., et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2004; 7 726-35.
 49. Flielingsdorf H., Schwarz K., Brundin P., Mohopel P. (2004) No evidence for new dopaminergic neurons in the adult mammalian substantia nigra. *Proc. Natl. Acad. Sci* 101:10177-10182.
 50. Arias-Carrión O., Verdugo-Díaz L., Fera-Velasco A., Millán-Aldaco D., Gutiérrez A., Hernández-Cruz A., Drucker-Colín R. (2004) Neurogenesis in the subventricular zone following transcranial magnetic field stimulation and nigro-striatal lesions. *J. Neurosci Res* 78:16-28.
 51. Arias-Carrión O., Hernandez-Lopez S., Ibáñez O., Bargas J., Hernandez-Cruz A., Drucker-Colín R. (2006) Differentiation into DA-like cells of neuronal precursor within the SVZ in grafted nigro-striatal lesioned rats. *J. Neurosci Res* 84:1425-1437.
 52. Arias-Carrión O., Drucker-Colín R. Plasticidad cerebral y campos magnéticos. *Temas Selectos de Neurociencias III*. Pags., 169-180. Ed. Javier Velásquez Moctezuma, U.A.M. 2004.
 53. Arias-Carrión O., Murillo-Rodríguez E., Xu M., Blanco-Centurion C., Drucker-Colín R., Shiromani P.J. Transplant of hypocretin neurons into the pontine reticular formation: preliminary results. *Sleep* 2004; 27:1465-1470.
 54. Arias-Carrión O., Drucker-Colín R., Murillo-Rodríguez E. Survival rates through time of hypocretin grafted neurons within their projection site. *Neuroscience letters* 2005; 404: 93-97.
 55. Lindvall O., Kokaia Z., Martinez-Serrano A. Stem Cell Therapy for Human Neurodegenerative Disorders-How to Make it Work. *Nature Medicine* 2004; Neurodegeneration S42-S50.
 56. Abrous D.N., Koehl M., Le Moal M. Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Physiol Rev* 2005; 85: 523-569.

**Resultados del uso del Misoprostol en la Inducción del Parto.
Hospital General Provincial Docente "Roberto Rodríguez".
Año 2005.**

**Delivery induction Misoprostol results. General Provincial Teaching
Hospital, "Roberto Rodriguez". 2005.**

Autores: Geovani Rodríguez Romero¹, Zurayka Aparicio Arias²

Afiliación

1. Especialista de 2do Grado en Gineco-Obstetricia. Diplomado en Cuidados Intensivos del adulto. Profesor Asistente.

2. Especialista de 1er Grado en MGI. Residente en Imagenología. CIMEQ

Contacto: zurayka@infomed.sld.cu

Resumen

Se realizó una investigación observacional descriptiva para corroborar la utilidad del Misoprostol (Cytotec) en la inducción del parto de embarazadas seleccionadas en el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital General Provincial Docente "Roberto Rodríguez" de Morón durante el año 2005.

La mayor proporción de pacientes investigadas pertenecía al grupo de edad de 18 a 34 años y tenía una edad gestacional entre 37 y 42 semanas. Las indicaciones de inducción más frecuentes fueron: el Oligoamnios, la RPM y el Embarazo Prolongado. En cada una de las indicaciones el 80% o más de los casos fueron inducciones exitosas. El mayor porcentaje de pacientes con éxito en la inducción tenía uno o más hijos. En el 64,78% de las pacientes la inducción fue exitosa con la dosis mínima de Misoprostol. El 74,49% de los casos no presentó alteraciones durante la inducción. El parto fue eutócico en el 74,49% de las pacientes estudiadas. El mayor porcentaje de pacientes con inducción exitosa tenía un Índice de Bishop igual o superior a 7 puntos. El 94,90% de los recién nacidos tenía un apgar superior a los 7 puntos en el primer minuto de vida. El 84,09% de las pacientes con inducción exitosa inició trabajo de parto antes de 8 horas de aplicado el Misoprostol.

Palabras clave: Inducción del Parto; Prostaglandinas; Misoprostol; Estudios retrospectivos; Epidemiología descriptiva.

Abstract

An investigation by the descriptive observational method was carried out to corroborate the quality of Misoprostol (Cytotec) in delivery induction of pregnant women selected in the gynecologic/Obstetrics service of General Provincial Teaching Hospital from Moron during 2005.

The majorities of the patients studied were between 18 and 34 years of age and had a gestational age between 37 and 42 weeks. The most frequent induction indications were the Oligoamnios, premature membrane rupture and the prolonged pregnancy. In each case, the 80% or more were successful. The highest percent of successful patients had one or more children. In the 64.78% of the patients, induction using the minimum dose of Misoprostol resulted successfully. The 74.49% of the cases had no difficulties during of the process. Delivery was eutocic in the 74.49% of the studied patients.

The highest percent of the patients with successful induction had the same Bishop test or higher to 7 points. The 94.90% of newborns had on apgar higher to 7 points in the first minute of life. The 84.09% of the patients with successful induction started labor in the first 8 hours after Misoprostol use.

Key words: Delivery induction, prostaglandins, Misoprostol, retrospective studies, descriptive epidemiology.

Introducción:

El conocimiento profundo de la fisiopatología de las enfermedades asociadas al embarazo y su repercusión sobre la madre y el feto así como de los métodos actuales de vigilancia materno fetal ha permitido al Obstetra poder determinar el momento más conveniente para la interrupción del embarazo y así evitar el mayor deterioro que puede ocurrir de continuar el mismo.

La inducción del parto es uno de los recursos actualmente existente para terminar el embarazo, ya sea por causas maternas, fetales o ambas. Este proceder incrementa los indicadores de morbimortalidad materno fetal por estar estrechamente vinculado al parto distócico (1).

El estado del cuello uterino según describió originalmente Bishop es el factor más importante para la inducción exitosa del trabajo de parto. La puntuación de Bishop es el predictor único más confiable de parto vaginal en intento de inducción (2).

Las investigaciones sobre el inicio del trabajo de parto han mostrado que existen un sinnúmero de sustancias y mecanismos involucrados en el mismo y estudios recientes apoyan que un elemento importante lo constituyen las prostaglandinas (3).

El papel de las prostaglandinas (PGs) en el desencadenamiento del trabajo de parto es a través de efectos bioquímicos directos sobre el tejido

colágeno cervical promoviendo su reblandecimiento (4,5).

Estas sustancias han sido administradas por distintas vías, a diferentes dosis y a intervalos diversos (7,8). Algunos investigadores han informado disminución de los tiempos de inducción y en las tasas de operación cesárea, así como la obtención de neonatos en mejores condiciones (9-11).

Las múltiples vías de administración de las PGs le dan mayor versatilidad y confort que la oxitocina, ya que ésta requiere un sistema de infusión ajustado que implica mayor personal de vigilancia y costo más elevado. La administración local (vaginal) ha sido preferida por su forma de presentación, fácil uso, adecuada absorción y buen efecto local sobre la estructura cervical. Las PGs más usadas son la E1 y E2, ésta última, a diferencia de la E1, genera reacciones adversas como fiebre, náuseas y diarreas, lo que hace que su uso sea más limitado (12-14).

En el Hospital General Provincial Docente de Morón se ha constatado un elevado por ciento de fracasos en las inducciones del parto. Por sólo citar cifras, en 1996 más del 60% de las mismas terminaron en distocias, con un predominio importante de la operación cesárea (15).

Teniendo en cuenta que la utilización de PGs constituye una alternativa interesante al uso de la oxitocina en la inducción del parto que ayudaría a reducir en gran medida el fracaso de la

misma, nos decidimos a realizar una investigación para corroborar la utilidad del Misoprostol, análogo de la PG E1 (Cytotec), en la inducción del parto en embarazadas seleccionadas en el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital General Provincial Docente "Roberto Rodríguez" de Morón, Ciego de Ávila, Cuba.

Metodología

Se realizó una investigación observacional descriptiva para corroborar la utilidad del Misoprostol, análogo de la PG E1 (Cytotec) en la inducción del parto de las gestantes seleccionadas para el proceder en el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital General Provincial Docente "Roberto Rodríguez" de Morón en el período comprendido entre el 1º de enero y el 31 de diciembre de 2005. El universo de trabajo estuvo constituido por todas las gestantes a las que se les indujo el parto con Misoprostol. Se excluyeron las embarazadas con cicatrices uterinas previas, embarazo múltiple, malposiciones fetales, alergia conocida al fármaco, glaucomatosas y asmáticas. Previa inducción del parto se les realizó a todas las gestantes el score de Bishop que evalúa si las condiciones cervicales son favorables o no. El fármaco (Cytotec, Misoprostol) se colocó en el fondo de saco posterior; la dosis inicial fue de 50 microgramos ($\frac{1}{4}$ de tableta), incrementándose en 50 microgramos

cada 2 horas hasta alcanzar una actividad uterina satisfactoria. La dosis máxima que se utilizó fue de 200 microgramos (una tableta) cada 2 horas, en tanto que la dosis total aceptada para la inducción fue de 600 microgramos (3 tabletas).

Se consideró como inducción fallida cuando la paciente no desencadenó el trabajo de parto después de 12 horas de comenzada la misma o cuando no se logró actividad uterina útil con la dosis máxima prefijada (600 microgramos) transcurrido este tiempo. Fue inducción exitosa cuando la paciente inició trabajo de parto dentro del tiempo establecido y con la dosis requerida.

Durante la inducción se vigiló la paciente según los niveles de atención establecidos para la misma (3).

La técnica de recolección de la información usada fue la encuesta, la que se confeccionó acorde a los objetivos propuestos en la investigación.

La información recogida fue vertida a una base de datos Electrónica en el Programa EP/INFO 2003 y procesada en una microcomputadora Pentium IV con 512 Megs de RAM y Disco Duro de 120 Gigas.

Como medida de resumen de la información se usó la proporción (%).

Control Semántico

Inducción del trabajo de parto: Es la producción de contracciones

miométrales uterinas antes de su inicio espontáneo, que estimula el cuello uterino para borrarse y dilatarse, a fin de permitir el paso subsiguiente del feto (1,3).

Score o puntuación de Bishop: Evalúa desde el punto de vista cuantitativo si las condiciones cervicales son favorables o no para la inducción del parto apoyándose en diferentes parámetros (3).

Parámetro		Puntos
Presentación	Alta y móvil	0
	Alta	1
	Insinuada	2
	Encajada	3
Consistencia (cérnix)	Rígido	0
	Medio	1
	Blando	2
Posición	Posterior	0
	Paramedio	1
	Central	2
Longitud	Integro	0
	Poco borrado	1
	Bastante borrado	2
	Borrado	3
Orificio interno	Cerrado	0
	1-2 cm	1
	3-4 cm	2
	5-6 cm	3

Puntuación menor de 7: Cuello desfavorable para la inducción.

Puntuación igual o mayor de 7: Cuello favorable para la inducción.

OBJETIVOS

Generales

1. Corroborar la utilidad del Misoprostol (Cytotec) en la inducción del parto.

Específicos

1. Distribuir las gestantes investigadas según:

- Edad materna.
 - Edad gestacional.
 - Indicaciones de la inducción.
 - Resultado de la inducción.
 - Resultado de la inducción e indicación.
 - Resultado de la inducción y paridad.
 - Resultado de la inducción y dosis usada.
 - Alteraciones maternas y fetales durante la inducción.
 - Modalidad del parto.
 - Resultado de la inducción e Índice de Bishop previo a la misma.
2. Distribuir las pacientes con inducción exitosa según tiempo transcurrido entre el comienzo de la inducción y el inicio del trabajo de parto.
 3. Determinar la frecuencia de recién nacidos según el conteo de apgar al minuto y a los 5 minutos.

Análisis y Discusión de los Resultados.

Tabla 1. Distribución de las pacientes a las que se les realizó inducción del parto según grupos de edad. Servicio de Gineco-Obstetricia. Hospital General Provincial Docente "Roberto Rodríguez", Morón. Año 2005.

Grupos de edad (años)	No.	%
Menos de 18	10	10,20
18-34	75	76,53
Más de 34	13	13,27
Total	98	100,00

Fuente: Encuestas.

Al analizar esta tabla se observa que el mayor por ciento de pacientes (75,53%) pertenecía al grupo de edad de 18 a 34 años (76,53%), lo que resulta lógico si se tiene en cuenta que en estas edades se produce la mayor frecuencia de parto. El 10,20% de las pacientes tenía menos de 18 años y el 13,27% más de 34 años.

En un estudio similar realizado en el Hospital "Cayetano Heredia" en Lima, Perú, González (20) encontró que el grupo de edad más frecuente fue el de 25 a 30 años, con una edad mínima de 17 años y máxima de 42.

Margulies (21), en su investigación informa que el 74% de las pacientes inducidas con Misoprostol pertenecía al grupo de edad de 18 a 35 años y García (22) reporta un promedio de edad de $26,2 \pm 5,2$ años, resultados que coinciden con los encontrados en este trabajo.

Tabla 2. Distribución de las pacientes investigadas según edad gestacional.

Edad gestacional (semanas)	No.	%
Menos de 37	16	16,32
Entre 37 y 42	65	66,33
Mayor de 42	17	17,35
Total	98	100,00

Fuente: Encuestas.

De las pacientes a las que se les indujo el parto con Misoprostol, el 66,33% tenía edad gestacional entre 37 y 42 años, el 17,35% más de 42 semanas y el 16,32% menos de 37 semanas.

García (22) consigna un 71,20% de inducciones con Cytotec en embarazos

a término. Sin embargo, González (20) y Margulies (21) reportaron frecuencias superiores de embarazos a término (79,22% y 80,35% respectivamente).

Tabla 3. Distribución de las pacientes investigadas según indicación de la inducción.

Indicación de la inducción	No.	%
Oligoamnios	34	34,69
Rotura prematura de membranas	29	29,59
Embarazo prolongado	17	17,35
Crecimiento intrauterino retardado	13	13,27
Preclampsia	5	5,10
Total	98	100,00

Fuente: Encuestas.

Las indicaciones para la inducción más frecuentes fueron: el oligoamnios (34,69%), la rotura prematura de membranas (29,59%) y el embarazo prolongado (17,35%).

En el mismo orden de frecuencia citan también estas indicaciones Hennessey (23) y Bennett (24).

Mosler (25) y García (22) señalan como principal indicación al embarazo prolongado, seguido en orden de frecuencia por la preclampsia.

Tabla 4. Distribución de las pacientes investigadas según resultado de la inducción.

Resultado de la inducción	No.	%
Exitosa	88	89,80
Fallida	10	10,20
Total	98	100,00

Fuente: Encuestas.

Durante el año 2005 se realizaron 98 inducciones del parto con Misoprostol en pacientes seleccionadas; de ellas, 88

(89,80%) fueron consideradas como exitosas y sólo el 10,20% resultaron fallidas.

Mosler y colaboradores (25) analizaron en un estudio aleatorio a futuro la eficacia de las tabletas de Misoprostol administradas por vía intravaginal a dosis crecientes de 50 mcg para inducir el trabajo de parto. Conforme aumentaban la dosis progresivamente, más pacientes tenían éxito en la inducción, logrando trabajo de parto activo en el 91,20% de los casos.

Margulies (21) y Campbell (22) reportan frecuencias de éxito inferiores a la alcanzada en esta investigación (73% y 55% respectivamente).

Tabla 5. Distribución de las pacientes investigadas según resultado de la inducción e indicación.

Indicación	Resultado de la inducción					
	Exitosa		Fallida		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Oligoamnios	30	88,	4	11,	34	34,
		24		76		69
Rotura prematura de Membranas	26	89,	3	10,	29	29,
		66		34		59
Embarazo prolongado	17	100	-	-	17	17,
		,00				35
Crecimiento intrauterino retardado	11	84,	2	15,	13	13,
		62		38		27
Preclampsia	4	80,	1	20,	5	5,1
		00		00		0
Total	88	89,	10	10,	98	100
		80		20		,00

Fuente: Encuestas

Al analizar esta tabla se puede observar que en cada una de las indicaciones el 80,00% o más de los casos resultaron inducciones exitosas, destacándose el embarazo prolongado con un 100,00% de éxito.

Wing y Paul (27) en una investigación realizada en el "Womens and Children Hospital" de la Universidad de California, señalan un 86,70% de inducciones exitosas con Misoprostol en pacientes con rotura prematura de membranas (RPM) después de las 36 semanas de gestación.

La buena respuesta a la inducción con Cytotec en pacientes con embarazo prolongado es también advertida por Magtibay (28), Sánchez (29) y Topozada (30) con un 100% de éxito.

Tabla 6. Distribución de las pacientes según resultado de la inducción y paridad.

Paridad	Resultado de la inducción					
	Exitosa		Fallida		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Nulíparas	30	34,	6	60,	36	36,
		09		00		74
1-2 hijos	49	55,	2	20,	51	52,
		68		00		04
3 o más	9	10,	2	20,	11	11,
		23		00		22
Total	88	89,	10	10,	98	100
		80		20		,00

Fuente: Encuestas.

En esta tabla se aprecia que el mayor por ciento de las pacientes en que la inducción fue exitosa tenía uno o más hijos, (61,95%), las restantes eran nulíparas (34,09%).

Estos resultados coinciden con los consignados por Mackenzie (11), el que obtuvo un éxito de inducción de 63% en pacientes con uno o más hijos. Similares porcentajes de éxito reportan Flynn (31), Surbek (32) y Adair (33). González (20) señala en su estudio un 80,00% de inducciones exitosas en pacientes nulíparas (12 de 15) y un 100,00% en las que tenían uno o más hijos (15 de 15).

Margulies (21) no encontró relación entre la paridad y el éxito de la inducción con Misoprostol.

Tabla 7. Distribución de las pacientes investigadas según resultado de la inducción y dosis usada.

Dosis	Resultado de la inducción					
	Exitosa		Fallida		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
50 mcg	57	64,78	4	40,00	61	62,24
Entre 100-350 mcg	21	23,86	3	30,00	24	24,49
Más de 350 mcg	10	11,36	3	30,00	13	13,27
Total	88	89,80	10	10,20	98	100,00

Fuente: Encuestas.

La mayor proporción de las pacientes en que la inducción fue exitosa (64,78%) la dosis usada fue la mínima (50 mcg de Misoprostol). En el 23,86% de los casos la dosis requerida osciló entre 100 y 350 mcg y sólo el 11,36% necesitó más de 350 mcg.

En los casos de fallo de inducción, 4 pacientes (40,00%) requirieron una dosis de 50 mcg; en 3 (30,00%) se usaron dosis entre 100 y 350 mcg y en

3 (30,00%) dosis superiores a los 350 mcg.

Margulies (21) encontró un 50% de inducciones exitosas en embarazos menores de 37 semanas y un 66,6% entre las 37 y 42 semanas con dosis única de 50 mcg de Misoprostol.

Rodríguez (34), en un trabajo realizado en el Hospital "García de Orta" (Portugal), evaluó la eficacia del Misoprostol intravaginal en la inducción del parto con dosis fraccionadas de 50 mcg, obteniendo un 72,0% de éxitos con la primera dosis y un 88% después de 6 dosis.

Windrim (35) reporta un éxito de 66,4% con 50 mcg, llegando hasta un 90,2% cuando aumentaba la dosis hasta un máximo de 600 mcg.

Similares resultados son expuestos por otros autores (29, 34,36).

Tabla 8. Distribución de las pacientes investigadas según alteraciones maternas y fetales durante la inducción.

	N	
	= 98	
Alteraciones maternas y fetales durante la inducción	No.	%
Maternas		
Taquisistolia	10	10,20
Náuseas	7	7,14
Vómitos	6	6,12
Taquicardia	5	5,10
Calores	3	3,06
Fetales		
Desaceleraciones	8	8,16
Sufrimiento fetal	5	5,10
Bradycardia	1	1,02
Sin alteraciones	73	74,49

Fuente: Encuestas.

En esta tabla se analizan las alteraciones maternas y fetales encontradas durante la inducción, predominando en las primeras la taquisistolia, (10,20%), las náuseas (7,14%) y los vómitos (6,12%). En el caso de las fetales, se destacan las desaceleraciones (8,16%) y el sufrimiento fetal (5,10%).

En el 74,49% de los casos no se presentaron alteraciones.

La taquisistolia observada en las pacientes investigadas fue también la alteración más frecuente encontrada por Bennett (24), Magtibay (28), Sánchez (29) y Rodríguez (34) (22,0%; 18,6%; 21,3% y 18,0% respectivamente).

Adair (33) señala un 38,7% de taquisistolia con dosis de Misoprostol superiores a los 200 mcg, sin embargo, no reporta alteraciones fetales.

Margulies (21) consignó un 5,3% de vómitos y calores y no observó efectos adversos ni en el feto ni el neonato.

González (20) reporta un 10,0% de náuseas y vómitos y un 5,0% de bradicardia fetal.

Sciscione (37) presenta un caso de rotura uterina secundaria al uso de Misoprostol intravaginal para inducción del parto, en una paciente con antecedentes de cesárea previa.

Tabla 9. Distribución de las pacientes investigadas según modalidad del parto.

Modalidad del parto	No.	%
Eutócico	73	74,49
Cesárea	18	18,37
Instrumentado	7	7,14
Total	98	100,00

Fuente: Encuestas.

El mayor por ciento de las inducciones efectuadas terminaron en parto eutócico (74,49%), al 18,37% se le realizó cesárea y un 7,14% fueron partos instrumentados.

Ekman y colaboradores (38) lograron partos eutócicos en 17 de 19 mujeres inducidas con prostaglandinas, para un 89,47%.

Rodríguez (34) reporta un 80,12% de partos eutócicos y un 14% de operación cesárea en estas pacientes.

Vengalil (39) y Bamigboye (40) informan frecuencias de operación cesárea de 23,0% y 26,5% respectivamente, cifras superiores a las encontradas en esta investigación.

Tabla 10. Distribución de las pacientes investigadas según resultado de la inducción e Índice de Bishop previo a la misma.

Índice de Bishop	Resultado de la inducción					
	Exitosa		Fallida		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
< 7 puntos	12	13,	9	90,	21	21,
			64	00		43
≥ 7 puntos	76	86,	1	10,	77	78,
			36	00		57
Total	88	89,	10	10,	98	100

80	20	,00
----	----	-----

Fuente: Encuestas.

De las pacientes con inducción exitosa, la mayor proporción tenía un Índice de Bishop igual o superior a 7 puntos (86,36%). En el 90,00% de los casos de fallo de inducción, el Índice de Bishop era menor de 7 puntos.

Magtibay (28) obtuvo un 22% de inducciones exitosas en pacientes con test de Bishop menor de 7 puntos.

Sullivan (41) señala una evidente mejoría al test de Bishop después de una tercera dosis de Misoprostol (incremento de 50 mcg cada 2 horas), logrando éxito en el 83,4% de las inducciones.

Macer (42) realizó inducción con Misoprostol en 80 pacientes divididas en 2 grupos; un primer grupo con test de Bishop menor de 7 puntos y otro con Bishop igual o superior a 7 puntos, no encontrando diferencias significativas en cuanto a las tasas de parto vaginal, parto quirúrgico o cesárea en ambos grupos.

Kramer (43), en un estudio realizado en la Universidad de Nuevo México, comparó mujeres que recibieron tabletas vaginales de Misoprostol y oxitocina intravenosa y encontró que el primero era más eficaz para promover el parto vaginal en 24 horas (17 de 19 mujeres) que la oxitocina sola (8 de 19) con puntuaciones cervicales de Bishop menores de 7 puntos.

Tabla 11. Distribución de los recién nacidos según el conteo de Apgar al minuto y a los 5 minutos.

Puntaje	Apgar al minuto		Apgar a los 5 minutos	
	No.	%	No.	%
0-3	1	1,02	-	-
4-6	4	4,08	1	1,02
7-10	93	94,90	97	98,98
Total	98	100,00	98	100,00

Fuente: Encuestas.

En la Tabla 11 aparece la distribución de los recién nacidos según el conteo de Apgar, observándose que el 94,90% de los mismos tenían un Apgar superior a los 7 puntos en el primer minuto de vida. Sólo 5 recién nacidos tuvieron Apgar bajo en este tiempo: uno severamente deprimido (1,02%) y 4 moderadamente (4,08%).

De los neonatos deprimidos, sólo uno mantenía un conteo de Apgar entre 4 y 6 a los 5 minutos, observándose un 98,98% de recién nacidos vigorosos.

Wing y Paul (27) reportan un 11% de recién nacidos con Apgar menor de 7 al minuto y un 2% a los 5 minutos.

Merrell (44) encontró 2 neonatos con Apgar bajo a los 5 minutos de vida en 62 pacientes inducidas con Misoprostol.

Sánchez (45), en su estudio, señala que la incidencia de Apgar bajo a los 5 minutos e ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales fue similar tanto en las pacientes en las que se usó Misoprostol en la inducción del parto como en aquellas que iniciaron trabajos de parto espontáneamente.

Tabla 12. Distribución de las pacientes con inducción exitosa según tiempo transcurrido entre el comienzo de la inducción y el inicio del trabajo de parto.

Tiempo de inducción	de	No.	%
Menos de 8 horas	8	74	84,09
Entre 8-10 horas	8-10	12	13,64
Hasta 12 horas	12	2	2,27
Total		88	100,00

Fuente: Encuestas.

Al analizar el tiempo transcurrido entre el comienzo de la inducción y el inicio del trabajo de parto se observa que el 84,09% del total de inducciones exitosas inició trabajo de parto en menos de 8 horas, el 13,64% entre 8 y 10 horas y sólo el 2,27% en 12 horas.

Margulies (21) reporta un 73% de inicio de trabajo de parto en las primeras 8 horas de inducción con Misoprostol.

Novakov (46) informa que el 98,6% de sus inducciones inició trabajo de parto en las primeras 12 horas.

El metanálisis de 5 estudios adecuados de comparación de prostaglandinas vaginales con oxitocina para inducir el trabajo de parto concluyó que fue menos frecuente la inducción fallida y el parto no vaginal en 12 horas con prostaglandinas que con oxitocina (47).

Conclusiones

1. El Misoprostol resulto ser un medicamento útil en la inducción del parto, lográndose un elevado porcentaje

de inducciones exitosas, sobre todo en pacientes que tenían uno o más hijos y test de Bishop igual o superior a 7 puntos.

2. Las indicaciones de inducción más frecuentes fueron: el Oligoamnios, la Rotura Prematura de Membranas y el Embarazo Prolongado.

3. El 64,78% de las pacientes tuvo una inducción exitosa con la dosis mínima de Misoprostol (50 mcg), iniciando trabajo de parto antes de 8 horas de aplicado el medicamento.

4. Las alteraciones más frecuentes durante la inducción fueron: La taquisistolia y las náuseas en la madre y las desaceleraciones y el sufrimiento fetal en el recién nacido.

5. El parto fue eutócico en el 74,49% de las pacientes investigadas.

6. El 94,90% de los recién nacidos tenía un apgar superior a los 7 puntos en el primer minuto de vida.

Referencias bibliograficas

1. Mackenzie Z. Labor induction including pregnancy termination for fetal anomaly. In: James K, Steer I, Weiner P, Gonik B. Risk pregnancy management option. Philadelphia. WB Swinders; 1994.

2. Kennedy H, Quinn MA, Howie AW, Calder AA. Single shot prostaglandin gel for labor induction. Prostaglandins 1998; 15:169-73.

3. Creasy K, Resnik R. Medicina materno fetal: Principios y práctica.

- Editorial Médica Panamericana 2000;414.
4. Uldbjerg N, Ekmon G, Malmstrom A. Biochemical and morphological changes in human cervix after local application of prostaglandin in pregnancy. *Lancet* 1991;1:267-8.
 5. Uldbjerg N, Ekmon G, Malmstrom A. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 147:662-6.
 6. Bernstein P, Leyland N, Gurland A, Gore D. Cervical ripening and labor induction with prostaglandin: A placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;156:336-40.
 7. Ekmon G, Forman A, Marsal K, Ulmsten U. Evidence intravaginal versus in-tracervical application of prostaglandin for cervical priming and induction of labor at patients with an unfavorable cervix state. *Am J Obstet Gynecol* 2000;147:657-61.
 8. Wilson PD. A comparison of four methods of ripening the unfavorable cervix. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 85:941-4.
 9. Aigelboim I, Magnelli A, Zigelboim I. Parto inducido y espontáneo. Su duración y frecuencia horaria. *Gynec Obst Mex* 2001; 65:470-3.
 10. Macer J, Morer L, Chan S. Elective induction of labor: a retrospective study complications and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 166:1690-7.
 11. Mackenzie Z, Bradley S, Embrey P. A simpler approach to labor induction using lipid-based prostaglandin vaginal suppository. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:158-62.
 12. Zigelboim I, Suárez M. Inducción electiva del trabajo de parto. *Gac Med Caracas* 1996; 104:32-47.
 13. Wilailak S, Seropola N, Chaturachinda K. Elective induction of labor. *J Med Ass Thailand* 1993; 76 Suppl I: 44-7.
 14. Jarvelin R, Hortikainen L, Rantakallio P. Labour induction policy in hospitals of different levels of specialization. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:310-5.
 15. Castellón E. Cesárea primitiva. Indicaciones más frecuentes. Morón: Hospital General Provincial Docente "Roberto Rodríguez", 2003.
 16. Salvador M. Prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano A₂ y leucotrienos. Goodman and Gilman. En: Bases farmacológicas de la terapéutica. 7ª ed. Editora Panamericana. Buenos Aires, 2003:627-39.
 17. Hamberg M, Samuelsson B. On the metabolism of prostaglandins E₁ and E₂ in man. *J Biol Chem* 1971;246:6713-21.
 18. James B. Prostaglandins in human reproduction. New York 1992:571-81.
 19. Ekman G, Malmstrom A, Uldbjerg N, Ulmsten U. Cervical collagen: An

- important regulatory of cervical function in term labor. *Obstet Gynecol* 1986; 67:633.
20. González M. Inducción de parto con tabletas vaginales de PG E1. *Rev Latin Perinat* 1987; 7:59-69.
21. Margulies M, Voto L, Catuzzi P, Uranga F. Inducción del trabajo de parto con un análogo de la PG E1. *Prensa Médica Argentina* 1991; 78:9-13.
22. García A, et al. Modificaciones cervicales inducidas con PG E1. Estudio doblemente ciego. *Ginec Obstet Mex* 1999; 58:8-13.
23. Hennessey H, Rayborn F, Stewart D, Liles C. Pre eclampsia and induction of labor: a randomized comparison of PG E1 as intracervical gel, with oxytocin immediately, or as a sustained release vaginal insert. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Nov; 179(5):1204-9.
24. Bennet A, Brett K, Crane M, Hutchens D, Young C. A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of misoprostol for labor induction. *Obstet Gynecol* 2000 Oct; 92:481-6.
25. Mosler P, Necas M, Machac J. Misoprostol and induction of labor on effective method of treating prolonged pregnancy. *Ceska Gynecol* 1998 Aug; 63(4):325-6.
26. Campbell J. Induction of labour using prostaglandin. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1994; XI: 1-5.
27. Wing A, Paul H. Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty six week's gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Jul; 179(1):94-9.
28. Magtibay M, Ramin D, Harris Y, Ramsey S, Ogburn L. Misoprostol as a labor induction agent. *J Matern Fetal Med* 1999 Jan-Feb; 7(1):15-8.
29. Sánchez L, Peterson E, Delke I, Gaudier L, Kaunitz M. Labor induction with prostaglandin E1 misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000 Mar; 91(3):401-5.
30. Topozada K, Anwar Y, Hassan A. Oral or vaginal misoprostol for induction of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1997 Feb; 56(2):135-9.
31. Flynn A. Intravaginal misoprostol: A new option for labor induction. *J Fam Pract* 1997 Jan; 44(1):31.
32. Surbek V, Fehr M, Hosli I, Holzgreve W. Oral misoprostol for third stage of labor: a randomized placebo controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999 Aug; 94(2):255-8.
33. Adair D, et al. Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double blind trial. *Obstet Gynecol* 1998 Nov; 92(5):810-3.
34. Rodríguez R, et al. Induction of labor with intravaginal administration of misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 Mar; 60(3):233-7.
35. Windrim R, Bennett K, Mundle W, Young C. Oral administration of misoprostol for labor induction: a

- randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999 Mar;89(3):292-7.
36. Buser D, Mora G, Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet Gynecol* 2000, Apr;89(4):581-5.
37. Sciscione C, Nguyen L, Manley S, Shlossman A, Colmongen H. Uterine rupture during preinduction cervical ripening with misoprostol in a patient with a previous cesarean delivery. *Anst NZJ Obstet Gynaecol* 1999 Feb;38(1):96-7.
38. Ekman G, Granstrom L, Ulmstem U. Induction of labor with intravenous oxytocin or vaginal PG E1: a randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000.65:857-9.
39. Vengalil R, Guinn A, Olabi F, Burd I, Owen J. A randomized trial of miso-prostol and extra amniotic saline infusion for cervical ripening and labor induction. *Obstet Gynecol* 1998 May; 91:774-9.
40. Bamigboye A, Merrell A, Hofmeyr J, Mitchell R. Randomized comparison of vaginal misoprostol with syntometrine for management of third stage of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 Feb;77(2):178-81.
41. Sullivan A, Berton W, Poach H, Smith G, Martin W. Combining Medical and mechanical methods of cervical ripening. Does it increase the likelihood of successful induction of labor? *J Reprod Med* 1999 Nov;41(4):823-8.
42. Macer J, Buchanan D, Yonekura L. Induction of labor with prostaglandin E1 vaginal. *Obstet Gynecol* 1999; 63:664-8.
43. Kramer L, Gilson J, Morrison S, Martín D, González L. A randomized trial of misoprostol and oxytocin for induction of labor safety and efficacy. *Obstet Gynecol* 1999 Mar;89(3):387-91.
44. Merrell A, Koch A. Induction of labour with intravaginal misoprostol in the second and third trimesters of pregnancy. *S Afr Med J* 2001 Oct;85(10):1088-90.
45. Sánchez R, Kaunitz M, Wears L, Delke I, Gaudier L. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000 Apr;89(4):633-42.
46. Novakov A, Segedi D, Milasnovic L, Vejnovic T, Curcic A. Induction of labor by endocervical application of prostaglandins and intravenous infusion of oxytocin in postterm pregnancy. *Med Pregl* 2002 Sep-Oct; 51:419-26.
47. Keirse C. Vaginal prostaglandin v/s oxytocin for induction of labour. In: En-kim W, Keirse C, Renfrew J and Neilsen P. Eds *Pregnancy and childbirth module*. Cochrane Database of Systematic Reviews. Review No. 04538, 2003. Disk Issue 2. Oxford: Update software, 2003.

Síndromes paraneoplásicos neurológicos

Neurological paraneoplastic syndromes

Autores: José López Castro¹ y Jesús García Mata²

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ourense. SERGAS.

²Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Ourense. SERGAS.

Contacto: José López Castro E-mail: jlcastro126@hotmail.com

Resumen:

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos son entidades relativamente frecuentes dentro de los síndromes paraneoplásicos y presentan la particularidad de que en más de la mitad de los casos el cáncer que los genera se halla aún en una etapa curable. Revisaremos la patogenia, los cuadros más frecuentes y el tratamiento de cada uno.

Palabras clave: síndromes paraneoplásicos, síndromes paraneoplásicos neurológicos, cuidados paliativos, oncología.

Abstract:

The neurological paraneoplastic syndromes are relatively frequent entities inside the paraneoplastic syndromes and they present the particularity that in more than half of the cases the cancer that generates them is still in a curable stage. We will revise the patogeny, the most frequent entities and the treatment of each one.

Keywords: paraneoplastic syndromes, neurological paraneoplastic syndromes, paliative care, oncology.

Introducción:

Se denominan síndromes paraneoplásicos a aquellas disfunciones de cualquier sistema o aparato en pacientes portadores de neoplasia maligna, no producidas por invasión metastásica ni por infecciones oportunistas, lesiones por radioterapia o quimioterapia ni por alteraciones metabólicas, nutricionales o vasculares. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos presentan una incidencia variable entre un 1 a 6,6% de todos los pacientes con cáncer, según si se considera sólo aquellos síndromes clínicamente significativos o a todos los pacientes que presentan leves anormalidades neuromusculares en el examen clínico o electrofisiológico. En más de la mitad de los casos el cáncer se encuentra al momento de su hallazgo aún en una etapa curable (1). La evidencia actual indica que algunos síndromes paraneoplásicos son producidos por una reacción autoinmune dirigida especialmente contra el cáncer (bien conocido en el síndrome de Eaton-Lambert): el huésped produce inmunoglobulinas que van dirigidas contra el tumor, limitando su crecimiento, pero también llegan al sistema nervioso y reaccionan con antígenos neuronales.

Actualmente se piensa que la producción de anticuerpos se lleva a cabo dentro del sistema nervioso, apoyándose en la presencia de infiltrados linfocitarios

intraparenquimatosos en varias zonas del sistema nervioso que reconocen específicamente a estos anticuerpos. Esta respuesta inmune dirigida contra el tumor podría explicar por qué con frecuencia son pequeños y sin metástasis, lo que hace difícil su diagnóstico. Otras hipótesis para explicar el daño neuronal incluyen: una infección viral oportunista, secreción tumoral de sustancias neurotóxicas o competencia entre el tumor y las neuronas por algún nutriente esencial.

Rasgos clínicos generales:

Suelen ser cuadros severos que evolucionan en forma subaguda en semanas o meses y posteriormente se estabilizan. Algunos son muy característicos: degeneración cerebelosa, encefalitis límbica, opsoclonus-mioclono y el síndrome de Eaton-Lambert. Frecuentemente presentan pleocitosis linfocitaria en LCR con aumento de proteínas y de IgG. Algunos pacientes presentan anticuerpos característicos en suero y LCR (2):

- Anticuerpo anti-Hu → encefalomiелitis paraneoplásica y cáncer pulmonar de células pequeñas
- Anticuerpo anti-Ki → opsoclonus y cáncer de mama.
- Anticuerpo anti-Yo → degeneración cerebelosa y cáncer ginecológico.

Generalmente siguen un curso independiente de la evolución del tumor

y, en muchas ocasiones, la afectación neurológica es irreversible a pesar de que el tratamiento antineoplásico sea efectivo.

Pueden afectar al cerebro, tronco cerebral, médula espinal, nervios y ganglios periféricos y la unión neuromuscular (3).

1. Neuropatías paraneoplásicas:

Son los cuadros paraneoplásicos neurológicos más frecuentes (1). Existen 4 grupos:

A- Neuropatía motora subaguda:

Se asocia sobre todo con enfermedad de Hodgkin y linfomas pero también con carcinoma renal, adenocarcinoma y carcinoma escamoso del pulmón y timoma. Se caracteriza por paresia de motoneurona inferior gradual, con atrofia y fasciculaciones en general sin trastorno sensitivo, que progresa en meses y que suele mejorar espontáneamente tras varios meses o años. Su presentación puede ser similar a la de una esclerosis lateral amiotrófica, con compromiso bulbar y de motoneurona superior e inferior. La patogenia es desconocida. No hay marcadores específicos asociados.

LCR: hiperproteorraquia leve. A veces aumento de IgG o bandas oligoclonales.

Electromiografía: signos de denervación y bloqueos multifocales de la conducción motora.

El curso es independiente de la evolución del tumor y no existe ningún tratamiento efectivo.

B- Neuropatía sensitiva:

Se presenta con dolor y parestesias distales de extremidades que también pueden afectar tronco y cara. Hay pérdida de todas las modalidades sensitivas y de los reflejos osteotendinosos. No suele haber déficit motor. La evolución es de semanas a meses. Se asocia en más de dos tercios de los casos a cáncer de pulmón, sobre todo con el carcinoma microcítico que será el tumor subyacente en el 90% de las ocasiones.

Electromiografía: ausencia de potenciales sensitivos.

C- Neuropatía periférica sensitivo-motora.

Se puede asociar a cualquier cáncer pero es más frecuente en el cáncer pulmón, linfoma, mieloma múltiple, mama y estómago.

Se presenta con déficit motor y sensitivo distales y simétricos, mayor en extremidades inferiores y con pérdida de reflejos osteotendinosos. En ocasiones se presenta en forma de mononeuritis múltiple. Rara vez se presenta con un cuadro similar al síndrome de Guillain-Barré en asociación a enfermedad de Hodgkin.

Puede preceder el diagnóstico del tumor hasta en cinco años. La progresión es lenta, en semanas a meses. Suele ser leve al inicio, progresando con el

proceso proliferativo, por lo que es muy evidente en la fase terminal.

LCR: acelular y con proteínas normales o levemente aumentadas.

Electromiografía: neuropatía axonal con denervación y potenciales motores pequeños y polifásicos.

La evolución es impredecible y no hay tratamiento efectivo.

D- Neuropatía autonómica:

Clínicamente presenta trastornos gastrointestinales, vejiga neurógena, distrofia simpático refleja, hipotensión ortostática, alteraciones ventilatorias, disfunción de glándulas sudoríparas e impotencia. Es producto de lesión de nervios simpáticos y parasimpáticos y de ganglios de raíces dorsales.

2. Degeneración cerebelosa paraneoplásica:

Es el cuadro más frecuente después de las neuropatías paraneoplásicas. Puede presentarse asociado a cualquier tumor maligno, pero es más frecuente en tumores pulmonares (principalmente de células pequeñas), ginecológicos (ovario, mama) y enfermedad de Hodgkin.

Los pacientes presentan ataxia de la marcha que progresa en semanas o meses, dismetría, disartría y nistagmo (principalmente con dirección hacia abajo). Puede haber vértigo o diplopia.

Es frecuente que la sintomatología neurológica preceda al diagnóstico de enfermedad maligna. El debut es brusco y el curso de la enfermedad

suele ser subagudo. La enfermedad al final se estabiliza pero deja al paciente con graves secuelas. Rara vez hay mejoría espontánea que ocurre sobre todo en pacientes con enfermedad de Hodgkin.

En LCR: pleocitosis linfocitaria (6-90 cel/mm³), aumento de proteínas (45-100 mg%) y de la IgG y presencia de bandas oligoclonales.

TAC craneal: normal al inicio pero en etapas tardías demuestra atrofia cerebelosa progresiva con dilatación ventricular.

RNM cerebral: al inicio focos de señal aumentada en T2 a nivel de sustancia blanca cerebral y cerebelosa, más tardíamente muestra atrofia cerebral y cerebelosa difusa.

Más del 50% de los pacientes presentan un anticuerpo anti-Yo en suero y LCR. Estos anticuerpos están dirigidos contra los antígenos tumorales y reaccionan también contra las células de Purkinje del cerebelo. Corresponde a una IgG policlonal que fija complemento y que se fija sobre el retículo endoplásmico de estas células (4).

No se ha demostrado útil el tratamiento esteroideo o inmunosupresor ni tampoco la plasmaféresis debido al daño irreversible del cerebelo previo al inicio de estos tratamientos (5).

3. Encefalitis límbica:

Se caracteriza por severa pérdida de memoria reciente de evolución

subaguda asociada a alucinaciones, trastornos conductuales y crisis parciales complejas o generalizadas. Pueden asociarse depresión, ansiedad, desorientación y confusión. El 70% de los casos se relaciona con cáncer pulmonar de células pequeñas pero también se puede asociar a cáncer uterino, mamario y enfermedad de Hodgkin. Se caracteriza por la pérdida neuronal acompañada de gliosis e infiltrados linfocitarios perifericos que afectan sobre todo a la amígdala, hipocampo e ínsula. El cuadro clínico es heterogéneo dado el compromiso anatómico variable (6).

LCR: pleocitosis linfocitaria (5-30 ml/mm³), hiperproteíorraquia (50-300 mg/dl), aumento de IgG y bandas oligoclonales. En algunos pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas y encefalitis límbica se detecta un anticuerpo denominado anti-Hu (en LCR y en suero) que reacciona con núcleos de neuronas del sistema nervioso central y con ganglios de raíces dorsales y autonómicos.

Electroencefalograma: lentitud difusa con o sin espigas temporales.

TAC craneal: generalmente normal.

RNM cerebral: hiperseñal en T2 a nivel del hipocampo.

No hay respuesta a cirugía del tumor, corticoides, plasmaféresis ni inmunosupresores. La mayor parte de los pacientes fallece por el problema neurológico (casi siempre por parada respiratoria).

4. Mielopatía necrotizante

subaguda.

Muy rara complicación de varios tumores, incluyendo linfoma, leucemia linfoblástica aguda, cáncer pulmonar, mamario, prostático, ovárico, renal y mieloma (7). Se manifiesta por paraplejía flácida asociada a pérdida de reflejos osteotendinosos, progresivo déficit sensitivo y pérdida de control esfinteriano que se sigue de parada respiratoria y muerte al mes de evolución.

LCR: pleocitosis linfocitaria e hiperproteíorraquia.

Traduce una necrosis masiva medular de predominio torácico y no tiene tratamiento efectivo.

5. Opsoclonus-mioclonus

paraneoplásico:

Muy infrecuente. Se presenta en el 2 a 7% de niños con neuroblastoma y rara vez en adultos con cáncer pulmonar o mamario. Los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico del tumor en dos tercios de los casos.

Se caracteriza por movimientos oculares conjugados, involuntarios, multidireccionales y desorganizados de los ojos de evolución subaguda. Pueden presentarse en forma aislada o más frecuentemente asociados a mioclonías de tronco, extremidades, cabeza, diafragma, laringe, faringe y paladar.

LCR: leve pleocitosis e hiperproteíorraquia leve. Raramente:

Anti-Ki (también presente en suero) en pacientes con cáncer de mama aunque no es útil como marcador.

TAC craneal: normal.

RNM cerebral: señales anormales en tronco cerebral.

Algunos pacientes pueden presentar recaídas y remisiones espontáneas. En general, la evolución tiende a ser independiente de la del tumor. Algunos mejoran tras tratamiento con clonazepam, tiamina y corticoides (8).

6. Degeneración retiniana:

Generalmente se asocia a cáncer pulmonar de células pequeñas en el 90% de las ocasiones, pero también a melanoma o tumores ginecológicos. Los síntomas suelen preceder el diagnóstico del tumor. Se caracteriza por severa fotosensibilidad, escotomas, alteración de visión de colores, de la agudeza visual y ceguera nocturna (9).

LCR: normal.

Electroencefalograma: alterado.

Potenciales evocados visuales: normales.

TAC craneal: normal.

Pueden experimentar mejoría parcial con corticoides, sin embargo no se ha demostrado efectividad con el uso de plasmaféresis.

7. Síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert:

Clásico ejemplo de síndrome paraneoplásico autoinmune. Cuando aparece en hombres mayores de 40

años, debe pensarse que es paraneoplásico. El tumor más frecuentemente asociado es el cáncer pulmonar, pero también se ha asociado a carcinoma rectal, mamario, renal, gástrico, cutáneo, timoma y leucemia. Presenta déficit motor proximal, principalmente a nivel de cintura pelviana que pueden preceder la detección del tumor por uno o dos años. Puede también presentar disfagia leve y rara vez hay paresia de musculatura extraocular o respiratoria y disartria. 50% de los pacientes presentan síntomas de disautonomía como sequedad bucal e impotencia.

Electromiografía: potenciales de acción musculares compuestos, de baja amplitud, con velocidad de conducción normal. Después de ejercicio leve esta amplitud se normaliza. La estimulación repetitiva produce disminución en la amplitud de los potenciales a baja frecuencia de estímulo (2-5 Hz). Con la estimulación a frecuencias altas (20-50 Hz) ocurre lo inverso (10).

El tratamiento más efectivo es con 3-4 diaminopiridina y en algunos casos también es útil el uso de corticoides y plasmaféresis. El tratamiento del cáncer generalmente mejora el déficit neurológico.

8.- Miastenia gravis:

Un 10% de los pacientes miasténicos son portadores de una timoma y 90% de ellos presentan un anticuerpo detectable en suero que es dirigido

contra el receptor de acetilcolina post sináptica a nivel de la placa motora. Como consecuencia hay disminución del número de receptores a ese nivel.

Clínicamente se manifiesta como déficit motor fluctuante por alteración intermitente de la transmisión neuromuscular. Se caracteriza por la presencia de debilidad muscular que afecta típicamente a los músculos proximales de las extremidades y faciales produciendo ptosis, diplopía, voz nasal, disfagia y disartria. Aparece tras una actividad prolongada y se recupera tras un período de inactividad. El cuadro clínico en general es más difícil de controlar en los pacientes con timoma que en aquellos que no lo presentan.

Electromiografía: respuesta motora que disminuye a medida que se aplican estímulos repetidos, lo que se conoce como fatiga, es decir, se agota la transmisión de estímulos por bloqueo del neurotransmisor (acetilcolina).

La evolución es independiente de la resección del tumor, incluso pudiendo progresar. El tratamiento médico consiste en anticolinesterásicos, esteroides o inmunosupresores. La plasmaféresis debe reservarse para las crisis miasténicas.

Bibliografía:

1. Posner J.B. Paraneoplastic syndromes. *Neurologic Clinics* 9 (4): 919-935, 1991.
2. Steck A.J. Antibodies in the neurology clinic. *Neurology* 40: 1489-1492, 1990.
3. Patchell R.A. et al. Neurologic complications of systemic cancer. *Neurologic Clinics* 3(4) 729-750, 1985.
4. Fumeaux H.M. et al. Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *The New England J of Med.* 28: 1844-1851, 1990.
5. Hammack J.E. et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Mayo Clin Proc* 65: 1423-1431, 1990.
6. Bakheit A,M,O. et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: Clinico-pathological correlations. *J. of Neurol. Neurosurg and Psychiatry* 53:1084-108, 1990.
7. Storey E., et al. Necrotizing myelopathy associated with multiple myeloma. *Acta Neurol Scand* 84: 98-101, 1991.
8. Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol.* 2007 Feb;20(1):25-31.
9. Khan N, Huang JJ, Foster CS. Cancer associated retinopathy (CAR): An autoimmune-mediated paraneoplastic syndrome. *Semin Ophthalmol.* 2006 Jul-Sep;21(3):135-41.
10. Vicent A., et al. Autoimmunity to the voltage-gated calcium channel underlies the Lambert Eaton myastheric

syndrome. A paraneoplastic
disorders. TINS 12 (12): 496-502,
1989.

El artículo científico: Desde los inicios de la escritura al IMRYD

Scientific article: Since writing beginnings to IMRAD

Autor: Diego Camps

Jefe de Trabajos Prácticos - Cátedra de Química III - Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba. Docente de Posgrado - Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba. Argentina

Email: diecamps@gmail.com

Resumen

Los seres humanos han sido capaces de comunicarse desde hace milenios. Sin embargo, la comunicación científica, tal como la conocemos hoy, es relativamente nueva. El sistema IMRYD tiene menos de un siglo de antigüedad. El artículo científico es un informe escrito y publicado que comunica resultados experimentales o transmite nuevos conocimientos o experiencias basados en hechos conocidos o comunica resultados experimentales de personas que trabajan en diferentes campos de la ciencia. Sus características son: Formal, Público, Controlado y Ordenado. En 1972 el American National Standards Institute estableció como norma para la presentación de artículos científicos el formato IMRYD, que en la actualidad goza de una amplia popularidad en las ciencias biomédicas, y además se emplea en preparación de otros documentos, como tesis, conferencias y ensayos de divulgación en revistas académicas. El sistema IMRYD nos permite acceder a datos publicados en diferentes revistas en forma uniforme, concisa y comprensible.

Palabras clave: IMRYD – Historia – Redacción científica – Publicaciones periódicas

Abstract

Humans beings have been able to communicate for millennia. However, scientific communication is relatively new. The IMRAD is less than a century old. The scientific article is a report written and published experimental results, communicating new knowledge or experience based on facts known or reported experimental results of people working in different fields of science. Its features are: formal, public, order and controlled. In 1972 the American National Standards Institute established as a standard for the presentation of scientific articles format IMRAD, which currently enjoys a wide popularity in biomedical sciences, and also is used in preparation of other documents, such as theses, lectures and essays disclosure academic journals. The system IMRAD allows us to access data published in different journals in form uniform, concise and understandable.

Keywords: IMRAD – History – Scientific writing – Journals

Antecedentes históricos

Los seres humanos han sido capaces de comunicarse desde hace milenios. Sin embargo, la comunicación científica, tal como la conocemos hoy, es relativamente nueva. Las primeras revistas científicas se publicaron hace solo 300 años, y la organización del artículo científico llamada IMRYD (Introducción, Métodos, Resultados y Discusión) se ha creado en los últimos 100 años.

Los conocimientos, científicos y de otra clase, no se transmitieron eficazmente hasta que se dispuso de mecanismos apropiados de comunicación. En la prehistoria podían comunicarse en forma oral, pero cada generación comenzaba en el mismo punto de partida porque sin documentos escritos a los que acudir, los conocimientos se perdían rápidamente (1-2).

Las pinturas rupestres y las inscripciones grabadas en las rocas figuran entre los primeros intentos humanos de dejar registros para generaciones posteriores. Este tipo de comunicaciones eran difíciles de realizar e imitar.

El primer libro que conocemos es un relato caldeo del Diluvio. La historia estaba inscrita en una tablilla de arcilla de alrededor del año 4000 aC.

Hacia falta un medio de comunicación que pesara poco y fuese portátil. El primero que tuvo éxito fue el papiro, que comenzó a utilizarse alrededor del 2000 aC en Egipto. En el año 190 aC se

inventó el pergamino (hecho con pieles de animales), que rápidamente reemplazó al papiro. Los griegos reunieron grandes bibliotecas en Efeso y Pérgamo (hoy Turquía) y también en Alejandría (1).

En estos medios se publican las primeras obras relacionadas con la medicina. El papiro de Ramesseum (1900 aC), y los de Ebers y Smith (1550 aC) son los más conocidos de la antigüedad, y en general todas las obras de esta época se relacionaban con la descripción de cuadros clínicos, utensilios quirúrgicos, técnicas de embalsamamiento y fórmulas terapéuticas (1-2).

En el año 105 dC, los chinos inventaron el papel, el medio moderno de comunicación. Sin embargo, como no había diseñado una forma eficaz de reproducir las comunicaciones, los conocimientos eruditos no podían difundirse ampliamente (2).

Tal vez el mayor invento de la historia intelectual de la humanidad ha sido la imprenta. Aunque los tipos móviles se inventaron en China alrededor del 1100, el mundo occidental atribuye este invento a Gutemberg, que en el año 1455 imprimió su Biblia de 42 renglones en una imprenta de tipos móviles. El invento de Gutemberg se puso en práctica en toda Europa de forma eficaz e inmediata. En el año 1500 se imprimían ya miles de ejemplares de libros.

La primera publicación médica impresa bajo este nuevo sistema apareció en 1457. Se trataba de un calendario que indicaba 'los días convenientes para sangrar y purgar' (2). Estos primeros libros médicos se publicaban primitivamente en latín, idioma reemplazado paulatinamente por otros, como el inglés, durante el siglo XVIII.

Mientras tanto, en Europa se organizaban Academias y Sociedades que reunían en su seno a grandes investigadores y eminencias en diversas áreas, y dentro de sus objetivos se propició la generación de conocimientos y la divulgación de los mismos (3).

La Royal Society of London for Improving Natural Knowledge es la más antigua sociedad científica del Reino Unido y una de las más antiguas de Europa. Aunque se suele considerar el año 1660 como el de su fundación, años antes ya existía un grupo de científicos que se reunía con cierta periodicidad (2).

La publicación de los debates que se produjeron en estas sociedades científicas originó un suceso significativo: el nacimiento de las revistas. Las primeras revistas - como la Philosophical Transactions y la Journal des Scavans, ambas publicadas en 1665 - tuvieron un alcance general. Posteriormente se sumarán a este emprendimiento los países del centro europeo, Rusia y Suecia. Así aparecieron Acta of the Royal Medical and Philosophical Society of

Copenhagen (1681), Nouvelles Decouvertes sur Toutes les Parties de la Medecine (1679), Transactions of the Medical Society of London (1810) – Actualmente Journal of the Royal Society of Medicine -, New England Royal of Medicine (1812), Lancet (1823) y Midland Medical and Surgical Reporter (1828) – hoy British Medical Journal- (2).

Journal des Savants (4)

El 5 de enero de 1665 apareció en París el primer periódico científico bajo la forma de un boletín de doce páginas, destinado a publicarse todas las semanas con el fin de dar a conocer sin retraso las obras de mayor interés. Nace por iniciativa de una propuesta del magistrado Denis de Sallo al ministro Jean-Baptiste Colbert. Antes de su aparición las comunicaciones científicas sólo tenían lugar por medio de la correspondencia privada.

Sallo, en una nota introductoria al lector, destaca los propósitos para los que crea esta publicación: proveer de un catálogo y descripción de las principales obras impresas en Europa, ofrecer el boletín necrológico de los personajes famosos, dar a conocer los descubrimientos en las artes y las ciencias, así como de los máquinas y útiles y curiosos inventos, de las observaciones celestiales y meteorológicas, de los nuevos datos de anatomía animal y de las decisiones jurídicas que afectan a la evolución del derecho.

Philosophical Transactions (3)

El primer número fue publicado por Henry Oldenburg en marzo de 1665, cinco años después de la fundación de la Sociedad. A través de los años, muchos descubrimientos importantes han sido publicados en esta revista, y dentro de los autores más reconocidos se puede nombrar a Newton, Faraday y Darwin.

La revista contaba con el respaldo de la Royal Society, tenía un Director y un Consejo, y recibió las siguientes facultades:

‘Se ordena que las Philosophical Transactions, las cuales estarán a cargo del señor Henry Oldenburg, se impriman el primer lunes de cada mes y que el número reciba licencia bajo la carta del Consejo de la Sociedad, después de haber sido revisado por alguno de los miembros del mismo’. La publicación se convertía así en un instrumento de la comunidad científica, y presentaba características primitivas de las revistas actuales: director y estructura editorial, institución responsable, edición periódica, revisión por pares y reconocimiento a los autores (5).

En 1887 la revista se separa en dos publicaciones hermanas: Philosophical Transactions of the Royal Society A: Physical, Mathematical and Engineering Sciences y Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.

Todas esas publicaciones exhibían la práctica de la medicina a través de casos clínicos con carácter observacional, descriptivo y desarrollados cronológicamente. En el año 1853, en Bruselas, se realizó el primer congreso internacional de estadística, donde se fijaron criterios estadísticos y métodos estandarizados que luego se aplicaron en medicina y biología (2).

El artículo científico: definiciones y características

Podemos definirlo, de acuerdo a Day (1), como un informe escrito y publicado que comunica resultados experimentales o transmite nuevos conocimientos o experiencias basados en hechos ya conocidos o comunica resultados experimentales de personas que trabajan en diferentes campos de la ciencia. Siguiendo a esta definición los artículos experimentales, los reportes de casos, las revisiones, reportes de nuevas técnicas, cartas al editor y monografías, serían auténticos artículos científicos.

Según el Council of Science Editors (6), el artículo científico es una publicación primaria; y por ello sus lectores deben encontrar en esta clase de informes, la información suficiente para analizar las observaciones, repetir los experimentos y evaluar los procesos intelectuales que condujeron a su creación. De acuerdo a esto, sólo los artículos experimentales serían verdaderos textos científicos, aunque en las revistas se publican otros tipos de textos.

Más allá de las diferentes concepciones, todo artículo científico se identifica por presentar las siguientes características:

- Formal; los artículos deben ser identificados claramente para su recuperación posterior.
- Público; los interesados pueden acceder a su lectura (por suscripción, préstamo o intercambio).

- Controlado; los integrantes de la comunidad científica pueden aceptarlo o rechazarlo.

- Ordenado; en su redacción respeta normas técnicas definidas.

Aunque estas virtudes permanezcan vigentes, el paso del tiempo ha producido en los trabajos científicos dos fenómenos irreversibles: el envejecimiento, por el progreso de la ciencia; y el excesivo volumen de información (2, 7).

Sin embargo, la caducidad de la literatura médica por el paso del tiempo no constituye un perjuicio, sino un beneficio. La ciencia es un conocimiento dinámico que progresa a medida que se resuelven experiencias originales y se conocen nuevos avances.

El incremento sustancial de la literatura médica puede no contribuir a mejorar la calidad de la información disponible, y además agrega una problemática a los profesionales de la salud: no sólo se necesita acceder a la información actualizada, sino que se requiere desarrollar destrezas para seleccionar e interpretar la literatura más adecuada (7-8).

Redacción científica

Cada profesional puede encontrar una o varias razones y aplicarlas en su labor diaria o en su trabajo docente para empezar a escribir y continuar esa tarea a través del tiempo.

Algunas de esas razones tienen que ver con el trabajo del escritor, lo relacionado con la difusión del

conocimiento, la labor docente o el requisito para publicar el informe final de una investigación.

Hay otras razones más personales como la necesidad de reconocimiento y el estímulo intelectual. En este grupo entra también el escribir por placer y la necesidad de trascendencia, es decir, ese profundo deseo de dejar un legado permanente a las generaciones posteriores (9).

Motivaciones para redactar un artículo científico ()*

- Difusión del conocimiento
- Labor docente y material para enseñanza
- Requisito de un subsidio, beca o proyecto
- Reconocimiento y estímulo intelectual
- Protección de los derechos de autor
- Comunicarse con otros autores
- Trascendencia
- Placer

* Modificado de Reyes Ortiz (9)

Algunos mitos de la redacción (9-10)

Un primer mito es creer que el escribir bien es una habilidad innata, pero en realidad las habilidades de transformar información en un artículo publicado se desarrollan con la práctica. De esta manera, el arriesgarse al escribir y tratar de publicar tiene sus frutos con el tiempo.

Un segundo mito es creer que los únicos que publican son los investigadores y expertos reconocidos en diversas áreas. Esto es falso, pues cualquier profesional o docente puede llegar a escribir para publicar e inclusive también los estudiantes de pregrado y posgrado.

Un tercer mito es que muchos piensan que la única forma de publicar en las revistas es enviar trabajos de investigación complejos. No es cierto, pues aunque los estudios son apetecidos por las revistas, hay otras maneras de publicar. Esto incluye casos interesantes de la práctica clínica, experiencias personales, análisis crítico constructivo de problemas, reseñas históricas y comentarios sobre estudios publicados en las revistas.

En síntesis, cualquier persona que escriba bien puede tener acceso a las revistas científicas. La redacción es una destreza que se perfecciona con práctica continua.

Finalidad de los artículos

Para la UNESCO (11) la finalidad esencial de un artículo científico es comunicar los resultados de investigaciones, ideas y debates de una manera clara, concisa y fidedigna; la publicación es uno de los métodos inherentes al trabajo científico. Por ello es preciso establecer estrategias de publicación bien elaboradas y seguir con conocimiento de causa una serie de normas adecuadas para facilitar el

intercambio entre científicos de todos los países y reducir a proporciones razonables el incremento del volumen de publicaciones.

Para llegar a cumplir con su finalidad, el artículo científico debe presentar en su redacción características fundamentales (12):

- Coherencia: Debe guardar un orden, ir desde las preguntas y objetivos iniciales, a la resolución y respuesta de las mismas al final.
- Precisión: se utilizan las palabras que comunican exactamente lo que se quiere decir.
- Claridad: el texto se lee y se entiende rápidamente. Tiene un lenguaje sencillo, con oraciones bien construidas y cada párrafo desarrolla su tema siguiendo un orden lógico. La claridad está íntimamente ligada a la sencillez.
- Brevedad: incluye sólo información pertinente al contenido del artículo y comunica dicha información usando el menor número posible de palabras.
- Orden: el artículo se desarrolla u organiza en etapas o partes, siguiendo el esquema llamado IMRYD, o alguna disposición particular de la revista, aunque hoy en día las disposiciones técnicas de presentación de artículos tienden a ser homogéneas.

En 1978 se reunió en Vancouver, Canadá, un grupo de editores de revistas biomédicas en inglés los cuales convinieron en crear requerimientos uniformes de preparación de manuscritos. Este grupo evolucionó al

llamado Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Los requerimientos han sido revisados periódicamente y más de 500 publicaciones han acordado aceptar éstos (1).

El esquema básico completo sería el siguiente:

- Portada o Título
- Autores
- Resumen
- I.M.R. y D.
- Conclusión (No siempre se incluye este ítem).
- Agradecimientos.
- Bibliografía.
- Apéndice de Tablas y Figuras que no se encuentren en los resultados.

La historia del IMRYD

Las primeras revistas publicaban artículos que llamamos descriptivos. De forma típica, un científico informaba: 'primero esto y luego aquello'. A menudo, las observaciones guardaban un simple orden cronológico. Este estilo descriptivo resultaba apropiado para la clase de ciencia sobre la que se escribía. De hecho, este estilo directo de informar se emplea aun hoy en las revistas a base de cartas, en los informes médicos sobre casos, en los levantamientos geológicos, etc.

Hacia la segunda mitad del siglo XIX, la ciencia empezaba a moverse de prisa y de formas cada vez mas complicadas. Especialmente gracias a la labor de Robert Koch y Louis Pasteur, que confirmaron la teoría microbiana de las

enfermedades y elaboraron métodos de cultivos puros para estudiar y utilizar sistemas de fermentación, tanto la ciencia como la información sobre la ciencia hicieron grandes adelantos (1). En esa época, la metodología se hizo sumamente importante. Para acallar a sus críticos, muchos de los cuales eran fanáticos creyentes en la teoría de la generación espontánea, Pasteur considero necesario describir sus experimentos con exquisito detalle. Como los colegas razonablemente responsables de Pasteur pudieron reproducir sus experimentos, el principio de reproducibilidad de los experimentos se convirtió en dogma fundamental de la filosofía de la ciencia, y una sección separada de métodos condujo al formato IMRYD, sumamente estructurado.

Después de la segunda guerra, las inversiones en ciencia de EEUU y otras potencias aumentaron. El dinero produjo resultados, los resultados artículos, y las revistas se vieron presionadas, sobre todo las nuevas. Los editores de las revistas científicas (en defensa propia) comenzaron a exigir que los manuscritos estuvieran sucintamente escritos y bien estructurados. El espacio de las revistas se hizo demasiado precioso para desperdiciarlo en verbosidades o redundancias. El formato IMRYD, que había estado haciendo lentos progresos desde finales del siglo XIX, se hizo de

utilización casi universal en las revistas de investigación (1).

En 1972 el American National Standards Institute estableció como norma para la presentación de artículos científicos el formato IMRYD, y con esto formalizó y le dio un sentido práctico (13).

En la actualidad, el IMRYD goza de un amplia popularidad en las ciencias biomédicas, y se emplea además, en la preparación de otros documentos, como las tesis, conferencias y hasta ensayos de divulgación en revistas académicas.

El formato IMRYD puede delimitarse mediante una serie de preguntas:

¿Qué cuestión del problema se estudio? La respuesta es la Introducción.

¿Cómo se estudio el problema? La respuesta son los Métodos.

¿Cuáles fueron los resultados o los hallazgos? La respuesta son los Resultados.

¿Qué significan estos resultados? La respuesta es la Discusión.

Según el IMRYD, en la sección de introducción se presentan los antecedentes del problema y se justifica la razón por la que se aborda el estudio; en métodos, se refieren los procedimientos utilizados para resolver el problema y los materiales empleados; en los resultados, se muestran los datos generados por el trabajo; y en la discusión el autor interpreta los hallazgos en relación a otros estudios y argumenta la validez de la investigación (13).

Es así como el IMRYD ayuda al autor a organizar y escribir su texto, y ofrece una especie de mapa para guiar a los directores, árbitros y a lectores en el análisis del manuscrito.

Debemos tener en cuenta que para mantener nuestros conocimientos actualizados, tenemos que examinar los datos contenidos en un número muy elevado de artículos. Por ello, el sistema IMRYD nos permite acceder a datos publicados en diferentes revistas en forma uniforme, concisa y fácilmente comprensible.

Referencias

1. Day RA. Cómo escribir y publicar trabajos científicos. 1996. Organización Panamericana de la Salud. Washington.
2. Arribalzaga EB, Borracci RA, Giuliano RJ, Jacovella PF. El artículo científico. 2005. 1 Ed. Ed. Magíster Eos. Buenos Aires.
3. Schaffner AC. The Future of Scientific Journals: Lessons From the Past. Information Technology and Libraries 1994; 13: 239-247.
4. Palatino M. Las publicaciones del campo científico: las revistas académicas de América Latina. Anales Documentación 2005; 8: 217-35.
5. Albornoz M. Estrategias para la promoción de las publicaciones científicas argentinas. Acta Bioquím. Clin Latinoam 2006; 40: 233-7.
6. Council of Science Editors. Disponible en:
<http://www.councilscienceeditors.org/>
7. Camps D, Recuero Y, Samar ME, Avila RE. Herramientas para la recuperación de la información: Los términos MeSH (Medical Subject Headings). MedUNAB 2006; 9:58-62.
8. Camps D. Las nuevas tecnologías en el desarrollo profesional. MedUNAB 2006; 9:257.
9. Reyes Ortiz CA. Recomendaciones para escribir un artículo científico. MedUNAB 2001; 12 (4): 161-5.
10. Bobenrieth Astete MA. Lectura crítica de artículos originales en salud. Medicina de Familia (And) 2001; 2: 81-90.
11. UNESCO. Guía para la redacción de artículos científicos destinados a la publicación. 1983. 2 Ed. UNESCO. París.
12. Mari JA. Manual de redacción científica. 2003. Sexta Ed. Disponible en:
<http://caribjsci.org/epub1/index.htm>
13. Garcia del Junco J, Castellanos Verdugo CM. La difusión de las investigaciones y el formato IMRYD: Una pesquisa a propósito de la lectura crítica de los artículos científicos. Acimed 2007; 15 (1). Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/aci/vol15_1_07/aci04107.htm

Respuesta de *T. spiralis* a cambios bruscos de temperatura y pH a través de las Hsp25, 60, 70 y 90

Response of *T. Spiralis* to abrupt changes of temperature and pH through of Hsp25, 60, 70 and 90

Autores: Luna Sánchez B*, Barbosa Cisneros OY**, Reveles-Espinoza AM***, Quiñonez-Bañuelos G****, Sánchez-Rodríguez SH*****

* Q.F.B. ** Doctora en Ciencias (Fisiología). *** Estudiante de Q.F.B. FCQ-UAZ. **** Estudiante de Q.F.B., FCQ-UAZ. ***** Doctor en Ciencias (Fisiología). Departamento de Biología Celular. Unidad Académica de Biología Experimental. Universidad Autónoma de Zacatecas.

Correspondencia: Dr. Sergio Hugo Sánchez Rodríguez. Fernando Villalpando #80, Col. Ramón López Velarde. Guadalupe, Zacatecas, México. C.P. 98600. Tel/Fax (492) 923-00-57. E-MAIL: smdck@hotmail.com

Resumen

Las proteínas de choque calórico (Hsp) se expresan de manera constitutiva en todas las células de un organismo y se sobreexpresan por una gran variedad de agentes estresantes como alteraciones en la temperatura y el pH. *Trichinella spiralis* es un nematodo que infecta el músculo de prácticamente todos los mamíferos y provoca la enfermedad llamada Triquinelosis. En el presente estudio se determinó, la expresión de las Hsp25, 60, 70 y 90 cuando el nematodo *T. spiralis* es sometido a diferente temperatura y pH. *T. spiralis* se obtuvo de ratas Long Evans por digestión artificial, posteriormente fueron sometidos a temperatura de 40, 21, 4, 0, -20, -50°C y pH de 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9. Después, fueron procesados para inmunofluorescencia, PAGE-SDS y Western blot. Se encontró: *T. spiralis* expresa en condiciones normales de temperatura (21°C) a las hsp25, 70 y 90, con un incremento en la expresión de la hsp25 cuando el nematodo es estresado a bajas temperaturas, mientras que a altas su expresión disminuye; la hsp70 y 90 se incrementa cuando el nematodo es estresado a altas y bajas temperaturas. Así mismo, se observó la expresión de la hsp60 a temperatura de -50°C. *T. spiralis* sometida a diferente pH reveló, que las Hsp25, 70 se sobreexpresa a un pH tanto ácido como básico, mientras que la hsp90 solamente se sobreexpresa a un pH ácido y disminuye su expresión a un pH básico. Conclusión: *T. spiralis* sobrevive a cambios bruscos de temperatura y pH ayudado por la expresión de las Hsp25, 60, 70 y 90.

Palabras clave: *T. spiralis*, proteínas de estrés calórico, temperatura, pH

Abstract

Heat shock proteins (Hsp) are expressed of constituent way in all the cells of an organism and they are over expressed by stress caused by a great variety of agents, like temperature and pH. *Trichinella spiralis* is a nematode that infects the muscle in most of the mammals caused Trichinelosis diseased. In the present study was determined the degree of expression of different size of proteins Hsp25, 60, 70 y 90 when *T. spiralis* is force under different temperature and pH conditions. *T. spiralis* were obtained from Long Evans rats by artificial digestion, later they were incubate under different temperatures 40, 21, 4, 0, -20, -50°C and diverse pH conditions of 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9. The samples were process for indirect immunofluorescence, analyzed by PAGE-SDS and Western blot. Results: *T. spiralis* in normal conditions at temperature of 21°C expresses Hsp25, 70 and 90, however there is an increase of Hsp25 expression when nematode is stressed to low temperatures and the expression decrease under high temperatures conditions; the expression of Hsp70 and Hsp90 increase when nematode is stressed in high and low temperatures. Our results show also the expression of Hsp60 in low temperatures of -50 °C. *T. spiralis* submit to different pH revealed that Hsp25 and 70 are over expressed to acidic and basic pH, while Hsp90 is only over expressed to acidic pH and decrease its expression to a basic pH. Conclusion: *T. spiralis* survives to abrupt changes of temperature and pH, supported by the expression of Hsp25, 60, 70 and 90.

Key words: *T. spiralis*, Heat shock protein, Temperature, and pH

Introducción

Las Zoonosis son enfermedades transmisibles entre los animales y el hombre.^[1,2] La triquinelosis fue descrita por Owen en 1835,^[3] es una enfermedad parasitaria causada por el nematodo *Trichinella spiralis*, infecta el músculo de prácticamente todos los mamíferos, se ha reportado en casi todo el mundo, su prevalencia es alta en Europa y Asia. La enfermedad en el ser humano, se asocia con la ingesta de carne infectada y sus productos crudos o mal cocidos, sobre todo de cerdo.^[4,5,6,7] El ciclo biológico de *T. spiralis* en mamíferos incluye 3 estadios; adultos, larva recién nacida (LRN) y larva infectante (LI).^[4,8]

Se ha observado que *T. spiralis* sobrevive a cambios ambientales adversos como son una baja de temperatura cuando el animal es sacrificado, cuando la carne infectada es almacenada ya sea por los comerciantes o las amas de casa a 4 y -20°C, además, *T. spiralis* sobrevive a temperaturas de cocción y freído, y más aún, sobrevive a cambios drásticos de pH en su paso por tracto digestivo del huésped al infectarlo, en el entendido de que no solo tiene una gran capacidad de supervivencia a cambios adversos, sino que presenta una alta infectividad, causando enfermedad.

Por lo anteriormente descrito, nos propusimos analizar las características fisiológicas de *T. spiralis*

que le confiere resistencia para sobrevivir a cambios adversos en su medio ambiente local, principalmente a diferente temperatura y cambios en el pH. Para ello nos enfocamos al estudio de las proteínas de choque calórico (Hsp), que se expresan de manera constitutiva en todas las células tanto procariotas como eucariotas.^[9,10,11,12,13,14]

Estas Hsp se sobreexpresan cuando ocurren cambios en el medio ambiente local de las células de todos los organismos tanto inferiores como superiores, es decir, se sobreexpresan en respuesta al estrés.^[15,16] Dentro de los estresores que inducen la síntesis de las Hsp están: la hipoglucemia, la anoxia, el calor, el etanol, el peróxido de hidrógeno, iones de metales pesados, arsenicales, infecciones con ciertos virus,^[17,18] enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico,^[19] por privación de agua y alimento,^[20] radiación ultravioleta, radiación electromagnética de baja frecuencia y los campos intensos de radiación gamma,^[21,22] los rayos gamma de baja intensidad, entre otros.^[23] La función de las Hsp es proteger a la célula del daño producido por el estrés, mediante la unión a proteínas parcialmente desnaturalizadas, disociando agregados de proteínas y regulando el doblado correcto y la traslocación intracelular de proteínas sintetizadas de novo.^[24]

La familia de las Hsp está altamente conservada en todos los organismos. Se han clasificado en seis familias de acuerdo a su peso molecular: a).- Las Hsp de 100-110 kDa, b).- Las Hsp de 83-90 kDa. c).- Las Hsp de 66-78 kDa, d).- Las Hsp de 60 kDa, e).- Las Hsp pequeñas de 13-25 kDa. [13,14,25,26]

En el contexto fisiológico, las proteínas Hsp juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis celular bajo condiciones normales, como condiciones de estrés. [9,26,27,28] Bajo condiciones normales, las Hsp tienen influencia en la síntesis, transporte y degradación de proteínas; [29,30] bajo condiciones de estrés, actúan como moléculas chaperonas. [31] Cabe señalar que la sobreexpresión de chaperonas moleculares incluyendo miembros de la familia de Hsp70 y pequeñas proteínas de estrés en *Drosophila* y *C. elegans* han mostrado que extienden la duración de la vida de estos organismos. Además, recientes estudios han implicado a los factores de shock térmico (HSF) como reguladores de la longevidad. [32,33,34]

Proteínas Hsp en *T. spiralis*

Se conoce que los parásitos están sometidos a varios estresores impuestos por el huésped; una vez que han penetrado en él, hay condiciones adversas como el calor o ambientes oxidativos que deben ser superados; [35,36] por consiguiente estos parásitos

han desarrollado estrategias de supervivencia morfológicas y fisiológicas. Algunos autores indican un importante papel de las Hsp en los cambios morfológicos del parásito y en su resistencia a estresores. [37,38,39,40] La inducción de las Hsp ha sido relacionada incluso con el incremento de la virulencia en algunos parásitos. [41,42]

Las fluctuaciones en el nivel de Hsp están relacionadas con la viabilidad e infectividad de las larvas, ya que en condiciones de estrés, la homeostasis es sostenida a través del incremento en el nivel de Hsp70, cuando se pierde la infectividad, los niveles de Hsp son alterados considerablemente, la homeostasis puede no ser perdida puesto que la viabilidad no decrece. El decremento en los niveles constitutivos de Hsp70 y Hsp90 puede ser un indicador de muerte celular programada conocida como apoptosis. [43] De hecho la inducción de Hsp70 y Hsp90 ha sido asociada con una supresión de apoptosis en muchos estudios. [44,45] Es clara la relación existente entre la reducción en los niveles de Hsp70 y Hsp90 y el decremento de la viabilidad e infectividad de las larvas.

Además, en algunos estudios se ha observado que a temperaturas bajas se reduce el efecto perjudicial del estrés oxidativo; el calor no induce incremento en los niveles de Hsp60/Hsp70 ni reduce la infectividad; incrementos en los niveles de Hsp inducidos por estrés

oxidativo pueden causar baja infectividad. [46]

Con respecto a la termotolerancia, a bajas temperaturas *Trichinella spp.*, tiene varias implicaciones, una de ellas es que las LI de todas las especies deben tener una habilidad para resistir la exposición a temperaturas bajas, que ocurre en un huésped infectado después de muerto. De hecho, la biología de la *Trichinella* y su distribución a nivel mundial sugieren que la LI tiene una tolerancia genéticamente determinada a cambios de temperatura según la región. Hay *Trichinella spp.* típicas de ciertas regiones, por ejemplo, en el ártico *T. nativa*, en ambiente tropical *T. nelsoni*, y la *T. spiralis*, cosmopolita. [47,48]

Las Hsp a pesar de su naturaleza altamente conservada, pueden ser altamente inmunogénicas. [49,50] Por lo anterior y debido a todas sus funciones vitales, las Hsp se utilizan como marcadores de daño por estrés en enfermedades, [51,52,53] en estudios de eficacia de drogas, [54] en estudios ecotoxicológicos, [55] y como constituyente de vacunas. [39] La cuantificación seguida por la comparación de los niveles de Hsp puede ser realizada para todos los organismos y tejidos de donde se puedan obtener biopsias. Esto permitirá el diagnóstico del daño producido por el estrés en el tejido, y en particular durante la infección, pero también permitirá el monitoreo de la progresión

o resolución de una parasitosis durante el tratamiento. [52] En un reciente estudio de expresión de Hsp60, Hsp70 y Hsp90 en órganos de ratas con re-infección de *Trichinella spiralis*, [56] se observó que contrariamente a la infección primaria de las ratas [52] no exhiben ningún aumento en la expresión de Hsp. La insensibilidad de las Hsp en las ratas re-infectadas parece estar relacionado con la inmunidad adquirida. Con lo anterior es probable que las Hsp60, Hsp70 y Hsp90 sean el blanco de la respuesta inmune del huésped en la infección por este nematodo. [50]

En el proceso de infección, las Hsp de los parásitos, juegan un papel central en la adaptación y diferenciación del parásito y en la protección de los mecanismos de muerte del hospedero al parásito, como son metabolitos reactivos y bajo pH. Mas aún, las Hsp del parásito *Trichinella* y en especial la Hsp70 es conocida como una proteína altamente inmunogénica. [50,57]

Se ha observado que la larva infectante de *T. spiralis* cuando es expuesta a peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y frío, expresa la Hsp50, [58] y al ser expuesta a peróxido de hidrógeno al 1% y 2% se provoca un incremento de las Hsp60, 70 y 90. [59] Cuando *T. spiralis* es expuesta a 4°C, sobreexpresa la Hsp70, sin cambios en la expresión de la Hsp60 y una disminución de la Hsp90 [60]. Cuando *T. spiralis* es tratada con antihelmínticos,

no se han observado cambios en la expresión de las Hsp60, 70 y 90, salvo para la Hsp50 que disminuye su expresión cuando *T. spiralis* es tratada con mebendazol. [59]

Por lo anterior, es importante investigar los mecanismos de adaptación del nematodo *T. spiralis*, debido a que puede infectar a un número variado de huéspedes, por lo que el estudio fisiológico-adaptativo de *T. spiralis* puede proveer información sobre los mecanismos que ayudan al establecimiento y permanencia de la enfermedad causada por este parásito.

En el presente estudio se determinó, cuales son las Hsp que expresa el nematodo *T. spiralis*, que le permiten adaptarse a diferentes cambios como son temperatura y pH durante el proceso de implante en un huésped y así causar enfermedad.

El objetivo del trabajo fue: determinar la expresión de las proteínas Hsp25, 60, 70 y 90 cuando el nematodo *T. spiralis* es sometido a diferente temperatura (40, 21, 4, 0, -20, -50°C) y diferente pH (2, 3, 4, 5, 7, 8, 9).

Material y métodos

Lugar de realización del trabajo: El trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Biología Celular de la Unidad Académica de Biología Experimental de la Universidad Autónoma de Zacatecas.

Nematodos de *T. spiralis*. Para mantener la cepa de *T. spiralis*, se

utilizaron ratas Long Evans hembras con una edad promedio de dos meses y medio, con un peso aproximado de 250 gramos. Cada animal fue infectado con 500 LI de *T. spiralis* por vía oral (trozo de carne infectada)(Xenodiagnóstico). Los animales se mantuvieron en condiciones normales de bioterio.

Obtención de LI por la Técnica de Digestión Artificial:

Las LI viables se obtuvieron del músculo de ratas Long Evans infectadas con *T. spiralis* por seis semanas, las cuales al sacrificarlas, se obtuvo el tejido muscular que fue molido (pierna, masetero, lengua, diafragma e intercostales). Se pesaron 60 gramos de carne y se colocaron en un costal de tela de tul, el cual se introdujo en un embudo de separación para ser sometida a digestión con jugo gástrico artificial, preparado con 1 litro de agua destilada conteniendo pepsina a una concentración de 10,000 U, 3% de HCL 0.2 N (pepsina 3.5 grs. más 7 ml de HCL), teniéndolo en incubación por 24 horas a 37° C para después recolectar el paquete larvario, mismo que fue resuspendido en una solución amortiguadora de fosfatos (PBS; pH de 7.2) (Gibco BRL, Grand Island NY, USA, 21300-58). [61]

Inducción de estrés: El paquete larvario se dividió en 14 partes iguales, 1 como control, 6 fueron sometidas a diferentes temperaturas (-50, -20, 0, 4, 21, 40°C) en medio de cultivo RPMI (Gibco BRL, Grand Island NY, USA, 11875-093), y las otras 7 se estresaron

con jugo gástrico artificial a diferente pH (2, 3, 4, 5, 7, 8, 9) todos a un tiempo de 3 horas y a 37°C.

Lisis de los nematodos y PAGE-SDS:

Los nematodos de *T. spiralis* sometidos a estrés a diferente temperatura y diferente pH, se lavaron 3 veces con solución de fosfatos salinos (PBS; pH de 7.2) (Gibco BRL, Grand Island NY, USA, 21300-058), se le añadió 1 ml. de buffer de lisis que contiene: Triton X-100 al 1%, NaCl 140 mM, EDTA 1 mM, Tris-HCl 10 mM pH 7.6 e inhibidor de proteasas 1 mM, PMSF (Sigma Chemical Co, St Louis MO, USA, P-7626). En frío, las larvas en el buffer de lisis se homogenizaron en un mortero. El lisado se centrifugó por 10 minutos a 1600 g y el sobrenadante fue recuperado y se determinó la concentración de proteínas.^[62] La cuantificación de proteína se realizó mediante la técnica descrita por Bradford (1976)^[63]. De cada condición experimental, 30 µg de proteína se caracterizaron en geles de poliacrilamida (PAGE-SDS al 12.5%) de acuerdo a la técnica descrita por Laemmli (1970).^[64]

Western Blot y análisis: Las proteínas en los geles de poliacrilamida-SDS fueron transferidas a papel de nitrocelulosa (Amersham Laboratories, Buckinghamshire, England, RPN303C), como describió Towbin (1979).^[65] Después, para identificar a las proteínas Hsp, el blot fue tratado con anticuerpos monoclonales específicos contra las

proteínas Hsp25, 60, 70 y 90 (Sigma Chemical Co, St Louis MO, USA, I-1395, T-6674, H-4149, H-5147) con una dilución 1:1000. Un anticuerpo anti-IgG de ratón conjugado a peroxidasa (Sigma Chemical Co, St Louis MO, USA, A-9044) dilución 1:1500, es usado como segundo anticuerpo, seguido por un sistema de detección quimioluminiscente (ECL, RPN2106, Amersham, Little Chalfont, Buckinghamshire, England), que fue detectado en una película radiográfica BioMax (Eastman Kodak Co, Rochester, NY, USA, 870-1302) en un tiempo de 1 minuto.

Determinación de la cantidad de Hsp: Las autorradiografías obtenidas por el método de ECL se analizaron por densitometría (Eagle Eye, Stratagene Mitsubishi), con el fin de cuantificar la cantidad de proteína. El valor de 21°C fue tomado como condición control de temperatura y 7 el valor control de pH (valor neutro).

Inmunofluorescencia: Las larvas obtenidas por digestión artificial y sometidas a diferente temperatura y pH, se lavaron 5 veces con PBS, bloqueadas con suero fetal bovino (SFB) al 3% en PBS por 30 minutos e incubadas por 1 hora con anticuerpos específicos contra las Hsp25, 60, 70 y 90 (I-1395, T-6674, H-4149, H-5147, Sigma Chemical Co, St Louis MO.) diluidos a 1:500 en 3% de SFB-PB. Después del lavado, la incubación del primer anticuerpo es seguido por el

segundo anticuerpo (1:100, F-9137: FITC sheep anti-mouse; Sigma Chemical Co., St Louis MO.) por 1 hora a temperatura ambiente. Después de 5 lavados con PBS, las larvas fueron colocadas en portaobjetos, se les colocó un cubreobjetos y se analizaron por microscopía confocal (Carl Zeiss, Axiovert 200M).

Análisis estadístico: Las bandas de proteína Hsp25, 60, 70 y 90 obtenidas bajo las condiciones de estrés por temperatura y pH que fueron analizadas por densitometría, los resultados obtenidos fueron expresados como media \pm s.e.m., donde n es el número de observaciones.

Discusión

En nuestra investigación, las larvas infectantes de *T. spiralis* fueron expuestas a varios estresores, simulando los impuestos por el mismo huésped o bien, por el manejo de la carne desde el sacrificio de un animal infectado hasta su almacenamiento. Lo anterior se justifica debido a que *T. spiralis* sobrevive a cambios adversos de temperatura por almacenamiento o cocción, y variaciones en el pH durante el paso por tracto digestivo de un huésped, y así causar enfermedad.

En el presente estudio se analizaron las proteínas de choque calórico (Hsp) que expresa el nematodo *T. spiralis*, y que de manera fisiológica le permiten adaptarse a cambios como son temperatura y pH durante el

proceso de implante en un huésped, causando enfermedad, por lo que el objetivo del presente trabajo fue: determinar el grado de expresión de las proteínas Hsp25, 60, 70 y 90 cuando el nematodo *T. spiralis* es sometido a diferente temperatura (40, 21, 4, 0, -20, -50°C) y diferente pH (2, 3, 4, 5, 7, 8, 9). El analizar cambios en el pH es debido a que en el tejido infectado se tiene un pH y al ser ingerido por un huésped a lo largo del tracto digestivo se presentan diferentes pH.

Al analizar por Western blot a las proteínas Hsp constitutivas de *T. spiralis* a temperatura ambiente (21°C), encontramos que expresa en mayor proporción la Hsp25, le sigue la Hsp90, y en menor cantidad la Hsp70. Es normal haber encontrado la expresión de algún miembro de la familia de las Hsp en *T. spiralis*, ya que se conoce que se expresan prácticamente en todas las células vivas, tanto procariotas como eucariotas y que tienen funciones esenciales bajo condiciones de desarrollo normal como es el plegado correcto de proteínas durante su síntesis, transportar de un compartimiento subcelular a otro y ayudar en la degradación de proteínas entre otras funciones. ^[9,13,14,15,66] Bajo esta condición experimental, no se encontró la expresión de la Hsp27 y 60.

La localización de las Hsp25, 70 y 90 analizada por inmunofluorescencia utilizando microscopía confocal, fue de manera homogénea en esófago,

cavidad celómica y cutícula para la Hsp25; la localización de Hsp70 fue homogénea principalmente en esófago y cutícula; y la Hsp90 la encontramos homogénea principalmente en cavidad celómica.

Al estresar *T. spiralis* a diferentes temperaturas y analizar cambios en la expresión de las Hsp, encontramos que existe un incremento de la Hsp25 conforme *T. spiralis* se somete a bajas temperaturas (4, 0, -20, -50), en cambio a altas (40°C), se reduce su expresión. Lo anterior corresponde con lo reportado en organismos multicelulares, donde las smHsp son las proteínas de estrés calórico que más se induce su expresión por condiciones estresantes, pero también están sujetas a la expresión regulada durante el desarrollo en ausencia de estrés, demostrado en estudios de *Drosophila*.^[67]

En el presente estudio, la sobreexpresión de la Hsp70 se da por calor (40°C) o por frío (-50°C). Se ha reportado que la Hsp70 se encuentra en todos los organismos estudiados, desde bacterias, levaduras y el hombre, localizadas de manera ubicua en las células, cuya función principal es en el transporte y la unión a proteínas desdobladas y su corrección.^[68] Durante el estrés por calor u otro tipo de estresores, la Hsp70 es una proteína inducible, ayudando al plegado correcto de proteínas parcialmente

desnaturalizadas, y disociando agregados de proteínas.^[13,14] La Hsp70 fue la primera proteína observada como inducible por estresores como el calor entre otros.^[13] Además, se ha encontrado que durante el choque térmico se protege selectivamente a las mitocondrias con una correlación estrecha entre el grado de protección mitocondrial y la concentración de Hsp70.^[69] Esta protección es confirmada en ratas expuestas a choque térmico previo a una perfusión cardiaca con peróxido de hidrógeno, donde provocó aumento en la concentración de Hsp70.^[36]

En el presente estudio, el comportamiento de la Hsp90 es sobreexpresarse ya sea por frío o por calor, y entre sus funciones se ha encontrado que ayuda a prevenir el agrupamiento de otras proteínas que están desplegadas debido a incrementos en la temperatura u otro tipo de estresor, también se asocia a componentes celulares como los receptores de hormonas esteroideas,^[70] así mismo juega un papel crucial en la regulación de enzimas y transcripción de proteínas dentro de la célula.^[71]

Uno de los hallazgos más relevantes de la presente investigación fue que bajo la condición experimental de -50°C, aparece la expresión de la Hsp60. Mencionamos antes el papel que juegan la Hsp70 y Hsp90 en el doblado de proteínas en células sometidas a estrés, lo que

junto con la expresión de la Hsp60 y la Hsp10, ayuda bajo las mismas condiciones a la supervivencia celular, ya que funciona como chaperona que facilita el doblado y renaturalización de proteínas en células sometidas a estrés, así mismo, su función a nivel mitocondrial es en el transporte de proteínas, en donde la Hsp60 y Hsp70 facilitan el tráfico bidireccional entre la mitocondria y el citoplasma, sin dejar de mencionar su función en la respuesta inmune, ya que la Hsp60 tiene propiedades inmunodominantes, ^[67] siendo todas estas características un punto importante en la ayuda para contrarrestar el estrés.

La expresión de las Hsp por cambios de temperatura fue analizado por inmunofluorescencia utilizando microscopía confocal, con el propósito de analizar posibles cambios en la localización de las Hsp en *T. spiralis*. En general, se encontró que la localización de la Hsp es homogénea en esófago, cavidad celómica y cutícula cuando tenemos temperatura de 21°C, y conforme se disminuye la temperatura, este patrón llega a ser a lo largo del parásito de manera homogénea, difusa y de puntillero.

Así mismo, al analizar por Western blot la expresión de las Hsp cuando *T. spiralis* es sometida a diferente pH, encontramos que las Hsp25, 70 y 90 se expresan a diferente pH, donde las Hsp25 y 70 se sobreexpresan a un pH tanto ácido

como básico, mientras que la Hsp90 solamente se sobreexpresa a un pH ácido y disminuye su expresión a un pH básico. La distribución de las Hsp bajo las condiciones estresantes de pH es a lo largo de todo el nematodo similar a la encontrada a temperatura ambiente de 21°C.

Podemos concluir, que los nematodos sobreviven a cambios bruscos de temperatura y pH ayudados por la expresión de cuatro proteínas del estrés calórico, la Hsp25, 60, 70 y 90, y otras proteínas aún no caracterizadas.

Es importante hacer un análisis más profundo sobre los mecanismos que utiliza *T. spiralis* para implantarse en un huésped y causar enfermedad. Los aspectos más importantes de nuestro estudio, es acerca de la supervivencia del nematodo a temperaturas extremas y a cambios en el pH.

Es crucial seguir estudiando sobre los mecanismos de adaptación y supervivencia de este nematodo debido a la expresión y sobreexpresión de las proteínas de estrés calórico, así como analizar la variación de estas proteínas durante diferentes procesos de preacondicionamiento a estresores como la temperatura y variaciones en el pH, junto o en paralelo con los de evasión de la respuesta inmune del huésped.

Agradecimientos

Apoyo del CONACYT. Dr. Sergio Hugo
Sánchez Rodríguez. Contrato: 499100-
5-I31456-N.

REFERENCIAS

1. Schwalbe CW. Medicina veterinaria y salud pública. México, DF. Editorial Novaro. 1969.
2. Martínez-Conde J. Guía del inspector veterinario titular. 2- Epizootiología y zoonosis. Barcelona: Biblioteca Veterinaria Aedos. 1975.
3. Owen R. description of a microscopic entozoan infesting the muscle of the human body. Trans. Zool. Soc. 1835;1:315-324.
4. Despommier D, Gwadz WR, Hotez JP. Parasitic disease. Springer Verlag. Third edition. 1994. pp: 32-40.
5. Álvarez de Sotomayor RMB. La Triquinosis, Revista de Ciencias Naturales. 2005;2.
6. Krivokapich SJ, Molina V, Bergagna HF, Guarnera EA. Epidemiological survey of Trichinella infection in domestic synanthropic and sylvatic animals from Argentina. J. Helminthol. 2006;80(3):267.
7. Reiterova K, Kincekova J, Snabel V, Marucci G, Pozio E, Dubinsky P. Trichinella spiralis-outbreak in the Slovak Republic. Infection. 2007;35(2):89-93.
8. Despommier D. *Trichinella spiralis*. Apple Trees Productions, New York, 2004.
9. Lindquist S. The heat shock response. Annual Review of Biochemistry. 1986;55:1151-1191.
10. Lindquist S, Craig EA. The heat shock proteins. Annu. Rev Genet. 1988;22:631-637.
11. Morimoto RI, Milaski KL. Stress Proteins in Biology and Medicine. Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y. 1990. pp. 1-36.
12. Welch WJ. Stress Proteins in Biology and Medicine, Morimoto RI., et al., (eds). Cold Spring Harbor Lab. Cold spring Harbor, N.Y. 1990. pp:223-278.
13. Hendrick JP, Harti FU. Molecular chaperone functions of heat-shock proteins. Annual Review of Biochemistry. 1993;62:349-384.
14. Harti FU. Molecular chaperones in cellular protein folding. Nature. 1996;381:571-580.
15. Ciocca DR, Oesterreich S, Chammess GC, McGuire WL, Fuqua SAW. Biological and clinical implications of heat shock protein 27000 (Hsp27): a review. Journal of National Cancer Institute. 1993;85:1558-1569.
16. Lin H, Li H, Blank M, Head M, Goodman R. Magnetiv field activation of protein-DNA Binding. Journal of Cellular Biochemistry 1998;70:279-303.
17. Guerreiro V. Jr, Raynes DA. Synthesis of heat stress proteins in lymphocytes from livestock. J. Anim. Sci. 1990;68:2779.
18. Bañuelos-Valenzuela R, Sánchez-Rodríguez SH. La proteína de estrés calórico hsp70 funciona como un

- indicador de adaptación de los bovinos a las zonas áridas. REDVET. 2005.VI(3).
19. Villalobos-Hurtado R, Sánchez-Rodríguez SH, Avalos-Díaz E, Herrera Esparza R. Possibile ruolo di hsp70 nel trasporto di autoantigeni alla giunzione dermo-epidermica nel lupus eritematoso sistemico. possible role of hsp70 in autoantigen shuttling to the dermo-epidermal junction in systemic lupus erythematosus. Reumatismo. 2003;55(3):155-158
20. Barajas-Vásquez GE, Baldwin-Sevilla C, Barbosa-Cisneros OY, Sánchez-Rodríguez SH. Las proteínas de estrés calórico hsp60, 70 y 90 participan en la adaptación de los caprinos a las zonas áridas. REDVET. 2005. VI(3).
21. Saran M, Bors W. Radiation chemistry of physiological saline reinvestigated: evidence that chloride-derived intermediates play a key role in cytotoxicity. Radiation Research. 1997;147:70-77.
22. Feder EM, Hoffmann EG. Heat-Shock proteins, molecular Chaperones, and the stress response: Evolutionary and Ecological physiology. Annu Rev. Physiol. 1999;61:243-282.
23. Vega-Carrillo HR, Bañuelos-Valenzuela R, Manzanares-Acuña E, Sánchez-Rodríguez SH. Response of Human Lymphocytes to low gamma ray doses. Alasbimn Journal. 2001;3(12).
24. Goodman R, Blank M. Magnetic field stress induces expression of Hsp 70. Cell Stress & Chaperones. 1998;3(2):79-88.
25. Hass YG. BiP-A Heat Shock Protein involved in immunoglobulin chain assembly. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1991;167:71.
26. Leppa S, Sistonen L. Heat shock response pathophysiological implications. Annals of Medicine. 1997;29:73-78.
27. Schlesinger M.J. Heat shock proteins. J Biol Chem. 1990;265:12111-12114.
28. Welch W.J. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins and implications for medicine and diseases. Physiol Rev. 1992;4:1063-1081.
29. Terlecky SR. Hsp70s and lysosomal proteolysis. Experientia. 1994;50:1021-1025.
30. Beissinger M, Buchner J. How chaperones fold proteins. Biol Chem. 1998;379:245-259.
31. Forreiter C, Nover L. Heat induced stress proteins and the concept of molecular chaperones. J Biosci. 1998;23:287-302.
32. Tatar M, Khazaeli AA, Curtsinger JW. Chaperoning extended life. Nature. 1997;390,30.
33. Yokoyama K, Fukumoto K, Murakami T, Harada S, Hosono R,

- Wadhwa R, Mitsui Y, Ohkuma S. Extended longevity of *Caenorhabditis elegans* by knocking in extra copies of Hsp70F, a homolog of mot-2 (mortalin)/mtHsp70/Grp75. FEBS Lett. 2002; 516:53–57.
34. Walker G.A. y Lithgow G.J. Lifespan extension in *C. elegans* by a molecular chaperone dependent upon insulin-like signals. Aging Cell. 2003; 2,131.
35. Callahan HL, Crouch RK, James ER. Helminth anti-oxidant enzymes: a protective mechanism against host oxidant?. Parasitol Today. 1988; 4:218-225
36. Polla S.B. Heat shock proteins in host-parasite interactions. Immunol Today. 1991; 3:38-41.
37. Hunter KW, Cook CL, Hayunga EG. *Leishmania* differentiation in vitro: induction of heat shock proteins. Biochem Biophys Res Comm. 1984; 125:755-760
38. Van der Ploeg LHT, Giannini SH, Cantor CR. Heat shock genes: regulatory role for differentiation in parasitic protozoa. Science. 1985; 228:1443-1446
39. Newport GR. Heat shock proteins as vaccine candidates. Immunology. 1991; 3:17-24
40. Van Leeuwen MAW. Heat-shock and stress response of the parasitic nematode *Haemonchus contortus*. Parasitol Res. 1995; 81:706-709
41. Smejkal RM, Wolff R, Olenick JG. *Leishmania braziliensis panamensis*: increased infectivity resulting from heat shock. Exp Parasitol. 1988; 65:1-9.
42. Buchmeier NA, Heffron F. Salmonella proteins induced following phagocytosis by macrophages are controlled by multiple regulons. Science. 1990; 248:730-732
43. Martínez J, Perez SJ, Bernadina WE, Rincón I, Rodríguez CF. Heat shock protein synthesis over time in infective *Trichinella spiralis* larvae raised in suboptimal culture conditions. Journal of Helminthology. 2004; 78:243–247.
44. Samali A, Orrenius S. Heat shock proteins: regulators of stress response and apoptosis. Cell Stress and Chaperones. 1998; 3:228-236.
45. Vayssier M, Polla BS. Heat shock proteins chaperoning life and death. Cell Stress and Chaperones. 1998; 3:221–227.
46. Martínez J, Rodríguez CF. Relationship between heat shock protein levels and infectivity in *Trichinella spiralis* larvae exposed to different stressors. Parasitol Res. 2005; 97(3):213-8.
47. Rausch RL. Trichinosis in the artic. In "Trichinosis in Man and Animals" (S.E. Gould, Ed.). Thomas, Springfield, IL. 1970. pp. 348-373.
48. Sokolova LB. The effect of temperature on the viability of

- different species of *Trichinella*. *Vopr. Prirod. Ochagov. Bolez.* 1979;10:185-187.
49. Del Giudice G. HSP70: a carrier molecule with built-in adjuvanticity. *Experientia.* 1994;11/12:1061-1066
50. Martínez J, Pérez SJ, Bernadina W, Rodríguez CF. HSP60, HSP70 and HSP90 from *Trichinella spiralis* as targets of humoral immune response in rats. *Parasitology Research.* 2001;87(6):453 – 458.
51. Macario AJL. Heat-shock proteins and molecular chaperones: implications for pathogenesis, diagnostics and therapeutics. *Int J Clinical Lab Res.* 1995;25:59-70
52. Martínez J, Pérez SJ, Bernadina W, Rodríguez CF. Influence of parasitization by *Trichinella spiralis* on the levels of heat shock proteins in rat liver and muscle. *Parasitology.* 1999a;118:201-209.
53. Merino S, Martínez J, Barbosa A, Møller AP, de Lope T, Pérez J, Rodríguez CF. Increase in a heat shock protein from blood cells in response of nestling house martins (*Delichon urbica*) to parasitism: an experimental approach. *Oecologia.* 1998;116:343-347.
54. Tosi P, Visani G, Ottaviani E, Gibellini D, Pellacani A, Tura S. Reduction of heat-shock protein-70 after prolonged treatment with retinoids: biological and clinical implications. *Am J Hematol.* 1997;56:143-150.
55. Eckwert H, Alberti G, Koehler HR. The induction of stress proteins (HSP) in *Oniscus asellus* (Isopoda) as a molecular marker of multiple heavy metal exposure: I. Principles and toxicological assessment. *Ecotoxicology.* 1997;6:249-262
56. Martínez J, Pérez SJ, Bernadina W, Rodríguez CF. Using heat shock proteins as indicators of the immune function in Wistar rats during a secondary *Trichinella spiralis* infection. *Vet Parasitol.* 1999b;85:269-275.
57. Ko RC, Fan L. Heat shock response of *T. spiralis* and *t. pseudospiralis*. *Parasitol.* 1996;112:89-95.
58. Martínez J, Pérez-Serrano J, Bernadina WE. Oxidative and cold shock enhanced induction of a 50kDa stress protein in *Trichinella spiralis*. *Parasitol Res.* 2002;88:427-430.
59. MARTINEZ J, PEREZ-SERRANO J, BERNARDINA WE, RODRIGUEZ-CAABEIRO F. Oxidative, Heat and Anthelmintic Stress Responses in Four Species of *Trichinella*: Comparative Study. *Journal of Experimental Zoology.* 2002; 293: 664-674
60. Martinez J, Perez-Serrano J, Bernadina WE, Rodriguez-Caabeiro F. Stress Response to Cold in *Trichinella* Species. *Cryobiology.* 2001;43:293-302.
61. Del Río A, Herrera RM, Herrera R. "Triquinosis experimental I:

- extracción de antígenos y procedimiento para detectar anticuerpos", Arch. Invest. Med. 1986;17:359-367.
62. Harlow E, Lane D. Antibodies a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory. Cold Spring Harbor, N.Y. 1988.
63. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analytical. Biochemistry. 1976;72:248-254.
64. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature (London). 1970;227:680-685.
65. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of protein from polyacrilamide gels nitrocellulose sheets: procedure and applications. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979;76:4350-54.
66. Jolly C, Morimoto RI. Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death. J. Natl. Cancer Inst. 2000;92:1564-72.
67. Arrigo, AP, Landry J. Expression and function of the low molecular weight Heat Shock Proteins. The Biology of heat shock proteins and molecular chaperones. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1999. pp. 335-373.
68. Kopecek P, Altmannova K, Weigl E. Stress proteins: Nomenclature, division and functions. Biomed. Papers.2001;145(2):39-47.
69. Lill R, Neupert W. Mechanism of protein import across the mitochondrial outer membrane. Trends Cell Biol. 1996;6:56-61.
70. Pennisi E. Expanding the eucariotes cast of chaperones. Research News Science. 1996;272:1613-1614.
71. Georgopoulos C, Welch WJ. Role of the major heat shock proteins as molecular chaperones. Annual Review of Biology. 1993;9:601-634

Tuberculosis Genital. A propósito de un caso.

Genital tuberculosis. On purpose of a case.

Autores: Geovani Rodríguez Romero (1), Zurayka Aparicio Arias (2), Miriala González Martínez (3), Rodolfo Enríquez Rodríguez (4)

(1) Especialista de 2do Grado en Ginecobstetricia. Profesor Asistente. Msc. Atención Integral a la Mujer. Jefe de Servicio de Obstetricia.

(2) Especialista de Primer Grado en MGI. Residente de 2do año en Imagenología. CIMEQ.

(3) Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación.

(4) Especialista de Primer Grado en Ginecobstetricia.

Contacto: Geovani Rodriguez Romero, email: zurayka@infomed.sld.cu

Resumen

A pesar de lo frecuente que resulta la tuberculosis pulmonar, constituyendo un verdadero problema de salud en muchos países subdesarrollados, la infección del aparato genital femenino por el bacilo es poco frecuente. Se presenta un caso de una paciente femenina de 50 años de edad, que ingresa por ascitis severa y pérdida de peso, operándose con el diagnóstico de un posible cáncer de ovario y que el diagnóstico histopatológico arrojó una tuberculosis genital.

Abstract

Although Pulmonary Tuberculosis results in being such a frequent health problem for third world countries the infection caused by the bacillus in the female genital system is not that frequent. We present a case of a 50 year old woman that was admitted for severe ascites and weight loss, with a diagnosis of possible ovarian cancer. She has then operated and the histological findings gave a report of Genital Tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis; Female genital tuberculosis/diagnosis; Ascites; ovarian cancer.

Introducción

A pesar de los avances en la medicina contemporánea, la tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud pública en muchos países. A nivel mundial, según cálculos recientes, cada año mueren casi 3 millones de personas a consecuencia de esta enfermedad y aparecen alrededor de 8 millones de nuevos enfermos de TB pulmonar; a través de estos casos nuevos se mantiene la transmisión de la infección y persiste la endemia (1). Nuestro país, a pesar de llevar un adecuado programa de control de esta enfermedad, no está exento a esta tendencia y aunque en más del 90% de los casos la afección es pulmonar, la misma puede afectar también cualquier órgano (2).

Se presenta un caso de una paciente femenina de 50 años de edad, que ingresa por ascitis severa y pérdida de peso, operándose con el diagnóstico de un posible proceso oncoproliferativo genital, y que el diagnóstico histopatológico arrojó una TB genital. Se realiza una breve revisión del tema.

Caso Clínico

Paciente T.O.D, HC: 137153, casada, 50 años, ingresa el 09/10/2006 y egresa el 02/11/2006.

MC: Inflamación en el abdomen y pérdida de peso.

HEA: Paciente con antecedentes de salud que desde 2 meses antes del ingreso viene presentando aumento de volumen del abdomen, decaimiento y pérdida de peso de más o menos 10 libras en un mes.

APP: G₃ P₂ A₁, menarquia: 11 años, menstruaciones abundantes.

Examen físico: Abdomen aumentado de volumen, tenso, no doloroso a la palpación, no circulación colateral, matidez en puntos declives.

TV: Útero aumentado de tamaño, se tacta masa tumoral en relación con el anejo derecho y que parece englobar el útero. Fondo de saco ocupado.

Se ingresa con el diagnóstico de ascitis severa para estudio, planteándose la posibilidad de un Cáncer de Ovario.

Analítica: Hemoglobina, 100 g/L; Eritrosedimentación, 95 mm; Coagulograma, normal; Proteínas

totales, normales; TGP, 5 UI; TGO, 3 UI; Pruebas Funcionales Hepáticas, normales; Paracentesis, líquido serofibrinoso; Bacteriológico sin crecimiento; Citológico, se observan células mesoteliales e inflamatorias a predominio de neutrófilos.

Rx de tórax: No lesiones pleuropulmonares.

Ultrasonido abdominal y ginecológico: Ascitis de moderada cuantía, hígado, vesícula, páncreas y riñones normales. Núcleo miomatoso de 7 cm, no se definen anejos.

Laparoscopia: Adherencias intrabdominales de forma trabeculada con implicación de los órganos, sin precisar etiología.

Informe operatorio: Abundante líquido ascítico serofibrinoso en cavidad, se observan pequeñas granulaciones blanquecinas en la pared de las asas intestinales y peritoneo parietal con múltiples adherencias interasas. Genitales internos cubiertos por una cápsula blanquecina que conjuntamente con el apéndice y parte del epiplón forman un proceso plastronado. Se liberan adherencias y

se realiza histerectomía total con doble anexectomía y omentectomía. Se toma muestra de líquido ascítico para cultivo y citológico. Se cierra el caso como una posible tuberculosis genital y se indican esputos BAAR y cultivo de orina para bacilo TB.

Es vista en consulta a los 30 días, asintomática. Se reciben esputos BAAR I, II y III negativos. Cultivo de orina para bacilo TB sin crecimiento. Cultivo de líquido ascítico sin crecimiento. Citológico, abundantes células inflamatorias.

Estudio histopatológico: Tuberculosis de la trompa derecha con presencia de un pequeño tubérculo en la corteza ovárica y en la serosa del apéndice cecal (fig.1)

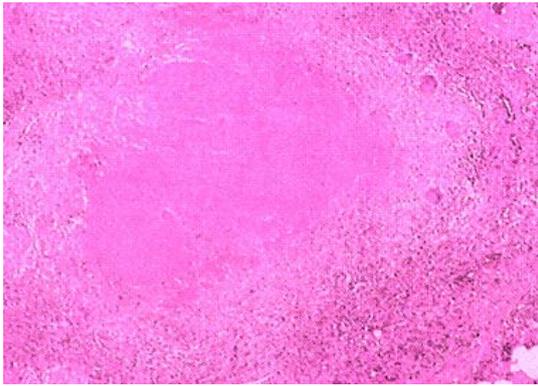


Fig.1 Fibroma uterino, endometrio proliferativo, cervicitis crónica, cuerpos blancos y quistes foliculares del ovario.

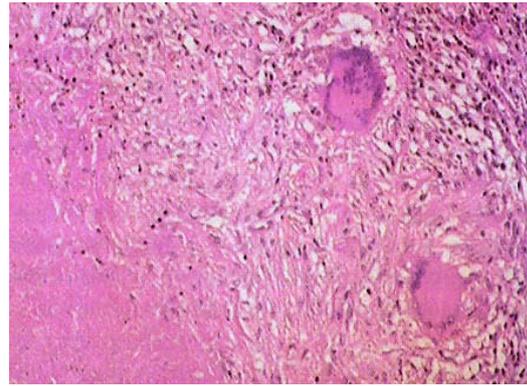


Fig.2 Lesiones granulomatosas con células epitelioides y células gigantes multinucleadas.

Se realiza la notificación inmediata del caso y se impone tratamiento específico según el esquema del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.

Discusión

La tuberculosis es ante todo una infección del aparato respiratorio, y el aparato genital femenino sólo puede afectarse a partir de un nido pulmonar de infección mediante diseminación hematógica de los microorganismos y asentación posterior de los mismos en el interior de la trompa de Falopio. Si la infección ha penetrado por el aparato gastrointestinal, la afectación

de la región íleocecal permite una propagación linfática fundamentalmente a la trompa de Falopio derecha (3,4). La descripción de la tuberculosis genital es atribuible a Morgagni a principios del siglo XVIII; la misma suele ser insidiosa y manifestarse cuando la infección ya está avanzada, pudiendo transcurrir un intervalo de 1 a 10 años entre la diseminación y la aparición de manifestaciones clínicas (2).

La tuberculosis afecta a todos los órganos genitales, pero en orden de frecuencia en primer lugar la trompa, seguida del endometrio, el endocérvix y el ovario (5). En ocasiones muy

contadas las porciones externas del periné o la vulva pueden ser lugares primarios de asiento de la infección (3, 6,7). Las manifestaciones clínicas están determinadas por esterilidad, que es el síntoma inicial más frecuente (3), la dismenorrea suele ser secundaria a una afectación endometrial al igual que los trastornos menstruales (1). La aparición de ascitis supone infección peritoneal y motiva la presencia de adherencias extensas y tubérculos que afectan la superficie visceral y parietal del peritoneo (3, 8,9).

Es posible que en la exploración física los órganos del aparato genital femenino infectados tengan un aspecto completamente normal. Sólo el 50% de los casos revela en la exploración bimanual signos de enfermedad pélvica, como pueden ser un aumento de tamaño o fijación de apéndices, piosalpin o hinchazón abdominal secundaria a peritonitis TB (3, 10,11). Muchos casos de enfermedad tuberculosa de los órganos genitales son asintomáticos y en muchos más sólo hay síntomas que hacen pensar

en un proceso inflamatorio no específico (6,7).

Casi nunca es posible hacer el diagnóstico de tuberculosis genital con la tinción de Zient-Nielsen y en cerca del 50% de las pacientes es posible aislar el microorganismo mediante cultivos apropiados (3, 8, 9,11). La laparoscopia ocupa un lugar fundamental en el manejo de la ascitis con sospecha de neoplasia intrabdominal ya que en estos casos la visualización de implantes blanquecinos de aspecto caseoso o la siembra millar nos puede orientar el diagnóstico (5,8).

El diagnóstico final de la Tuberculosis Pelviana muchas veces no se efectúa hasta el momento de la laparotomía y puede no estar claro ni aún en la mesa de operaciones; es necesario un estudio histológico cuidadoso que puede requerir varios bloques y muchos cortes, observándose lesiones granulomatosas con células epitelioides y células gigantes multinucleadas (3,12).

El tratamiento de la tuberculosis es médico con el que se consigue

curación rápida de la infección y mejoría de los signos y síntomas de la enfermedad. Se plantea la posibilidad de asociar corticoides a los tuberculostáticos en la tuberculosis genital ya que se reduciría la tasa de complicaciones por el efecto antiinflamatorio e inmunodepresor. El tratamiento quirúrgico quedaría relegado a casos excepcionales, de secuelas o tuberculosis resistentes (13).

Los principios básicos en el esquema del tratamiento médico de la tuberculosis genital son los mismos que en los pacientes con TB pulmonar (2), que incluyen una primera fase diaria de 2 meses de duración a base de Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Estreptomina, y una segunda fase de 5 meses con Isoniacida más Rifampicina, dos veces por semana .

Referencias Bibliográficas

1. Segal S, Alkut G. Environmental control of tuberculosis: continuing controversy. Clin Infect Dis 2004; 299-308.

2. Actualización del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. MINSAP, Cuba, 2005.
3. Daly W, Monif R. Micobacterias. En: James W Daly, Gules R G Monif. Enfermedades infecciosas en obstetricia y ginecología. La Habana: Científico-Técnica 2005:291-306.
4. Weinen H, Brenes MM. Genital tuberculosis in the female. Br J Obstet Gynecol 1998;140(1):27-37.
5. Dexeus Trias de Bes JM. Obstetricia y ginecología. Barcelona: Juventud 1965:537-42.
6. Botella J. Enfermedades del aparato genital femenino. En: José Botellas Llusíá, José A. Clavero Núñez. Tratado de ginecología. 12 ed. La Habana, 1998:441-59.
7. Shaeffer G. Female genital tuberculosis. Clin Obstet Gynecol Norteam 1990; 19:223.

8. Novak R. Tratado de ginecología. 9na ed. La Habana, Científico-Técnica, 1983:410-9.
9. Hopewell C. Tuberculosis y enfermedades producidas por micobacterias no tuberculosas. En: Jay H. Stein. Medicina interna. Tomo IIA, La Habana, Científico-Técnica, 1986:1473-89.
10. Ylinea O. Genital tuberculosis in women: clinical experience with 346 proved cases. Acta Obstet Gynecol Scand 1994:40-2.
11. Sutherland M. Genital tuberculosis in women. Am J Obstet Gynecol 1996; 79:486.
12. Robbins L, Contran S, Kumar V. Patología estructural y funcional. 3ª ed. México: Interamericana, 1988:1122.
13. Bukharie H. Paradoxical response to anti-tuberculous drugs resolution with corticosteroid therapy. Scand J Infect Dis 2000; 32:96-7.

El entrenamiento de la fuerza en mayores de 50 años: Consideraciones y perspectivas

The training of the muscle power in persons over 50 years:

Considerations and perspectives

Autor: Ramírez Villada Jhon Fredy, PhD

Facultad de Medicina

Laboratorio de Ciencias Morfofuncionales del Deporte

Universidad de Córdoba

E-mail: jhon_f_ramirez@yahoo.es // mmammutt5@yahoo.es

Resumen

Debido al deterioro sufrido por el sistema neuromuscular con el proceso natural de envejecimiento y la amenaza que representa para la capacidad de independencia funcional en personas ancianas, se vienen generando estudios, que partiendo del entrenamiento de la fuerza, buscan incidir sobre los aspectos funcionales (manifestación de la fuerza) y estructurales (tamaño de a fibra muscular) del sistema muscular.

El objetivo de esta breve revisión es analizar la estructura de diversos programas de entrenamiento sobre la producción de fuerza (fuerza máxima y fuerza explosiva) y el incremento de la masa muscular (hipertrofia) en adultos envejecidos.

En la revisión se hace un análisis de las principales propuestas orientadas al incremento de la fuerza, teniendo en cuenta las características de intensidad, volumen, frecuencia y duración, usada en los procesos.

De igual forma se hace una relación entre estos componentes de la planificación de los programas usados y los cambios reportados a nivel de la composición corporal y la funcionalidad, por ser la evidencia más importante a la hora de evaluar el grado de impacto de los procesos sobre el sistema muscular de las personas de avanzada edad.

Palabras clave: Entrenamiento. Fuerza muscular. Mayores. Fuerza máxima. Fuerza explosiva.

Abstract

Due to the deterioration caused by the neuromuscular system that represents the capability of functional independence of advanced age, there are a lot of studies that, taking into account the power, look for incising upon the muscular system functional aspects (manifestation of power) and structural (size of the muscular fiber).

The purpose of this brief revision is to analyze the structure of various programs of training about the production of power (maximum power and explosive power) and the increment of the muscular mass (hypertrophy).

In this revision, there is also an analysis of the main proposals oriented to the increment of the power taking into account the characteristics of the intensity, volume, frequency and duration used in the processes.

There is also a relationship between these components of the planification of the used programs and the reported changes not only in the corporal composition but also in the functional character that is the most important one in the moment of evaluating the range of impact of the processes acting upon the muscular system of elderly.

Key Words: Training. Muscular power. Elderly. Maximum power. Explosive power.

Periodo de revisión: 1981-2007

Introducción

El proceso de envejecimiento conlleva alteraciones considerables en la función cardiovascular, la presión sanguínea, la función aeróbica, el área de sección transversal muscular, la fuerza muscular, la densidad mineral ósea, la flexibilidad, la movilidad articular, entre otros [1,2].

Con el aumento de la población envejecida y las repercusiones para el gasto sanitario que se generan, se ha incrementado la preocupación por analizar la influencia de diferentes modelos o programas de actividad física, que contribuyan en el mantenimiento y mejora de la funcionalidad y el estilo de vida en estas poblaciones [3].

Entre los procesos, se destacan aquellos orientados de forma especial a la estimulación del sistema neuromuscular donde se han detectado alteraciones de tipo funcional y estructural (el deterioro de la fuerza manifestada, la atrofia muscular y la reducción de la activación nerviosa) que inciden directamente sobre la calidad y el estilo de vida [4,5,6].

La capacidad de manifestar fuerza, especialmente fuerza máxima y explosiva, es necesaria en la realización de muchas tareas de la vida cotidiana como levantarse de una silla, subir escaleras o saltar [7,8,9]. Estas expresiones cobran mayor importancia en los mayores, ya que actúan como un

mecanismo protector ante el riesgo de sufrir caídas o resbalones.

Por lo expresado y con el objetivo de atender estas necesidades de la población vieja, se viene generando multitud de propuestas de entrenamiento de la fuerza, donde se utilizan diferentes cargas de trabajo, distinto número de series, de repeticiones, de frecuencia, de recuperación, que merecen ser esclarecidas.

El objetivo de esta breve revisión es analizar la incidencia de diversas estructuras y/o programas de entrenamiento sobre la producción de fuerza (fuerza máxima y fuerza explosiva) y el incremento de la masa muscular (hipertrofia) de mayores de 50 años.

Efectos de la actividad física sobre la producción de fuerza.

El ejercicio en edades avanzadas es especialmente importante por la influencia que ejerce sobre el deterioro de la actividad cognitiva y motriz causada por el proceso natural de envejecimiento [10,11].

La práctica habitual y continua de actividad física ha mostrado tener una influencia positiva en la salud cuando se comparan sujetos activos y sedentarios de avanzada edad, destacándose la capacidad para conducir las actividades de la vida diaria, una mejor recuperación, incremento en la velocidad de movimiento, menor riesgo de sufrir

enfermedades y accidentes, entre otros [12, 13, 14, 15].

A nivel neuromuscular y en el caso específico de las alteraciones funcionales y estructurales, varios estudios demuestran que pueden ser mejoradas tras la aplicación de programas de entrenamiento que vinculen actividades de fuerza máxima y fuerza explosiva [16, 17, 18, 19].

Sin embargo, cuando el entrenamiento de la capacidad fuerza hace parte de otros contenidos (caminar, danzar) dentro de la sesión, se presentan dudas sobre los efectos en el sistema muscular, ya que pasa a ser un contenido más general y menos estructurado.

Es inevitable preguntar ante el panorama planteado ¿cuáles son las características estructurales (intensidad, volumen, frecuencia) de los programas que reportan efectos adaptativos en la fuerza y la masa muscular de los ancianos?

Son varios elementos, dentro del diseño estructural de los programas, los que inciden directa o indirectamente sobre los resultados, ya que esta claro que la actividad física por si sola no garantiza adaptaciones significativas en el sistema neuromuscular [20, 21].

Al respecto, algunos estudios que evaluaron la manifestación de fuerza y la variación en la composición corporal en personas activas con una práctica no inferior a dos días por

semana y superior a seis meses, revelan pocas o nulas adaptaciones a nivel muscular y ligeras variaciones en la composición corporal [22, 23].

Otro ejemplo se revela con un entrenamiento a baja intensidad (> 50%) y volumen (series 1-3, repeticiones 2-6), ya que colabora en el mantenimiento de los valores en fuerza y composición corporal, pero se hace insuficiente cuando el objetivo es potenciar positivamente estas variables [4, 24, 25].

En este línea de estudios, un ensayo con mujeres saludables realizado sobre un año, combinando intensidades (80% y 40% de 1RM), con series (>2) y repeticiones bajas (>8), no halló variaciones significativas en la fuerza máxima [26]. En contraste, se reporta que con intensidades ligeras pueden obtenerse sutiles incrementos iniciales en la fuerza muscular de los mayores, pero no cambios substanciales en la composición corporal [27, 28, 29].

Otro elemento a considerar dentro de la estructura de los programas es la frecuencia de participación, ya que intervenciones inferiores a tres días por semana, sin un control y reajuste de la intensidad y el volumen de la carga, es inadecuado, tanto en el entrenamiento de jóvenes deportistas, como en el de personas de edad avanzada [30, 31, 32].

Aunque algunos autores han mencionado "que existe cierta sensibilidad reportada por sujetos ancianos relacionada con la duración, el volumen y el tipo de entrenamiento", se evidencia que no todos los programas son apropiados a la hora de estimular el sistema muscular [33, 34].

La variación en la intensidad y el volumen de entrenamiento (series, repeticiones, recuperación y velocidad de ejecución) de estos programas es por tanto, un factor determinante en las modificaciones de fuerza muscular y composición corporal, a lo cual debe sumarse la duración de los procesos, los contenidos y sobre todo, el tipo de dinamometría (isométrica, isocinética o isoinercial) usada a la hora de cuantificar, controlar y reajustar las cargas de entrenamiento [35].

Entrenando a nuestros mayores: un debate sobre el uso de las series únicas versus las series múltiples

Desde hace algún tiempo se viene discutiendo sobre los beneficios de aplicar series únicas o series múltiples hasta el agotamiento, dentro de los programas de entrenamiento, generalmente orientados a deportistas y jóvenes principiantes [36, 37, 38].

En el año 1988 se inicia esta interesante polémica a partir de la revisión de más de 33 estudios orientados en comparar las ganancias de fuerza en relación al uso de

protocolos con series únicas y protocolos con series múltiples. Las deducciones surgidas de este trabajo es que ambos protocolos son igualmente efectivos cuando el objetivo es ganar fuerza [24].

Posteriores revisiones han ampliado este tema, revelando en un meta análisis de más de 140 estudios, que un protocolo con series únicas beneficia el incremento en fuerza, pero un protocolo con series múltiples es aconsejable cuando se alcanza cierto nivel de entrenamiento, ya que se hace necesario un estrés continuo, para maximizar las ganancias en esta capacidad [38, 39].

En el caso de lo mayores, gran parte de los estudios que se entrarán a analizar, han contado dentro de sus protocolos con el uso de series múltiples, revelando importantes adaptaciones en la expresión de fuerza y cambios estructurales significativos.

Sin embargo, teniendo en cuenta la edad, el género, el estado de salud, los objetivos y el tiempo disponible, es recomendable no descartar el uso de series únicas con adultos mayores de 50 años, ya que facilita la adherencia a los programas, el logro paulatino de los objetivos y el éxito formativo (enseñanza-aprendizaje) en nuevos hábitos de vida.

Superada esta etapa y como se entrará a considerar, se hace necesario dependiendo de la manifestación de

fuerza a entrenar, que tanto el volumen como las intensidades se reajusten con el objetivo de favorecer adaptaciones neuromusculares más marcadas.

Programas con un enfoque especial en la capacidad fuerza (fuerza máxima y explosiva).

En contraste con aquellos programas de entrenamiento donde las alteraciones en fuerza muscular son ligeras o nulas y donde no se evidencian cambios en los compartimientos corporales, se vienen sugiriendo nuevas propuestas que se caracterizan por unos modelos de planificación más rigurosamente estructurados y controlados [40, 41, 42].

Algunos de estos ensayos, han revelado la posibilidad de mejorar la fuerza en sujetos entre 50-75 años [30, 43, 44] e incluso en edades superiores entre los 88-96 años, con cambios substanciales en la manifestación de esta capacidad de hasta el 100% [45].

Además de los beneficios funcionales, atendiendo a la intensidad y la duración de los procesos, otros estudios dejan ver la posibilidad de aumentar el área de sección transversal muscular en población envejecida, sin la presencia de lesiones o problemas derivados de las intervenciones [46,30].

Entrenamiento de la fuerza máxima.

Varios estudios informan sobre la posibilidad de aumentar los niveles de fuerza máxima en los adultos envejecidos, con adaptaciones significativas observadas a partir de los 3 meses, y con unos efectos más notorios a nivel estructural y funcional, cuando se prolonga el entrenamiento entre los 6 y 12 meses [30, 43, 47, 48].

Las intensidades más usadas y que se relacionan con incrementos considerables de la fuerza o masa muscular en estas edades, se encuentran entre el 60% y el 80% de 1 RM [49, 50, 30]. Algunos trabajos que han analizado el comportamiento de la fuerza con intensidades menores, revelan resultados bajos en estas variables, incluso una vez se suspende la actividad, se describe una merma más acusada en contraste con aquellos grupos entrenados previamente a altas intensidades, los cuales mantienen sus valores más tiempo, a pesar de la inactividad [18, 51].

En algunos casos los cambios en fuerza se han asociado con incrementos del área de sección transversal de las fibras de contracción lenta (*Slow Twitch*) y rápida (*Fast Twitch*). Algunos ejemplos, son los incrementos logrados en el área de sección transversal muscular (AST) de los músculos cuádriceps "femoralis", reportados tras entrenamientos a intensidades superiores al 60% de 1 RM [46, 30].

Estas intensidades generalmente se relacionan con el uso de multiserias y repeticiones que se mantienen en un rango de 4 a 8, que se corresponden con estructuras sugeridas en la teoría del entrenamiento de la fuerza que ya han sido estudiadas en población activa o deportistas de alto rendimiento [52, 53].

Generalmente, los estudios que reportan aumentos significativos en fuerza y masa muscular, mantienen una frecuencia de participación semanal mínima de tres días por semana, mientras que aquellos que usaron estímulos inferiores revelaron adaptaciones menores en las variables analizadas.

Entrenamiento de la fuerza explosiva.

El interés por estudiar todos los aspectos relacionados con la manifestación de fuerza explosiva en población envejecida es relativamente nuevo y, en consecuencia, los trabajos existentes aportan resultados variados cuyo origen está en el diseño metodológico, los protocolos de valoración, el tiempo total de experimentación, los tamaños y las características de la muestra.

Según estudios analizados, las intensidades con más influencia sobre la fuerza explosiva es un combinación de cargas elevadas (entre el 60% y el 80%) y cargas ligeras (entre el 30% y el 50%) [6, 32, 54]. Se han descrito

incrementos significativos tras la aplicación de este tipo de programas con cifras que van desde 18% [55, 56], hasta datos récord que informan de aumentos entre el 37% y 46% [50], cuando se emplea dinamometría de tipo isoinercial como los saltos, para evaluar y controlar los cambios.

Cuando se usan procedimientos de tipo isocinético, las ganancias son igualmente significativas e importantes ya que se sitúan entre 17% y el 25% como describen algunos trabajos [57, 54, 58]. Por otro lado, estos datos se relacionan con las variaciones observadas en la fuerza máxima isométrica y la pendiente máxima de fuerza en los primeros milisegundos de la curva fuerza-tiempo, las cuales se dan producto de una mejora en la capacidad de realizar movimientos rápidos [59, 60].

En Los programas analizados y cuando se usan intensidades menores (30%-50% de 1RM) con respecto a la manifestación máxima de fuerza, con series bajas (3-6), repeticiones situadas entre 6-12 y ejecutadas rápidamente, se describen importantes resultados a nivel funcional (aumento de la fuerza explosiva), tanto de miembros inferiores como superiores [60, 61, 62].

En este tipo de programas la frecuencia de participación semanal en las sesiones se sitúa entre dos y tres días, los cuales según los protocolos sugeridos, son suficientes siempre y

cuando las intensidades, las series, las repeticiones y la recuperación se ubiquen dentro de los criterios descritos anteriormente.

En cuanto a la duración de los procesos, se han reportado cambios en la fuerza explosiva con estructuras cortas que van desde los 3 meses [32, 58, 36], y con modificaciones más marcadas cuando se extiende la actividad entre los 6 y 12 meses [63, 6, 48, 61], debido en parte a la contribución de las adaptaciones estructurales (hipertrofia muscular y cambios en la velocidad de transmisión nerviosa).

Nueva propuesta para el entrenamiento de la fuerza explosiva

Se viene sugiriendo la inclusión de saltos en los procesos orientados al mejoramiento de la fuerza explosiva y el incremento de la densidad mineral ósea de los mayores activos [35, 64, 36].

Algunos estudios encuentran una respuesta osteogénica y muscular importante tras la aplicación de programas que vinculan saltos, especialmente en mujeres premenopáusicas y varones de edad avanzada, pero sin cambios en mujeres posmenopáusicas, a pesar de prolongarse la actividad sobre periodos superiores a seis meses [66, 67, 68, 69, 7]. Un ejemplo está descrito tras el

uso combinado de un sobrepeso de 5 kilogramos, control nutricional y saltos múltiples, donde se observó un descenso en la pérdida de densidad mineral ósea comparado con el grupo control respectivo, aunque sin incrementos significativos para la misma [68].

Por otro lado, se han descrito aumentos en la fuerza explosiva de los miembros inferiores y mejora en tareas funcionales como la velocidad de desplazamiento, aunque sin cambios en el área de sección transversal muscular, posiblemente causada por una respuesta adaptativa de tipo neural como sugieren los autores [69, 67].

Debido a la características de los sujetos, la duración de los programas, la frecuencia de participación, la cantidad de saltos, las pruebas dinamométricas usadas, entre otros aspectos, se presentan varias dudas relacionadas con el control de la intensidad, el volumen, la duración y la recuperación de estos procesos, que merecen esclarecerse, dada la posible contribución práctica de estas acciones.

Programas con un enfoque especial en la capacidad resistencia aeróbica: implicaciones para la función muscular.

Con el paso de los años hay una merma importante en la capacidad de resistencia aeróbica que condiciona la funcionalidad de los mayores [70, 71]. Esta cualidad física puede ser

mejorada, de hecho, algunos ensayos donde se aplican actividades aeróbicas han comprobado cambios similares entre sujetos mayores y de edad media, con incrementos que van del 10% al 30% para el consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx) [72, 73].

De igual forma se destaca que, aunque se empleen intensidades de entrenamiento similares entre ancianos y sujetos de edad media (75% al 85% de la reserva cardiaca máxima), las variaciones en VO_2 máx se mantienen relativamente constantes entre los grupos, una vez cesa el entrenamiento [72].

Tanto el entrenamiento de la fuerza, como el de resistencia aeróbica, vienen siendo sugeridos y reconocidos como una estrategia efectiva a la hora de mejorar el nivel de independencia funcional y el estado de salud en mayores envejecidos [4, 13, 74].

De hecho, se viene recomendando programas mixtos, que atiendan tanto al sistema cardiorrespiratorio como neuromuscular para favorecer las capacidades de resistencia aeróbica y fuerza [13, 75, 76].

Estos programas combinados vienen demostrando su efectividad cuando son aplicados con personas de edad avanzada, ya que con una adecuada estructura y control del entrenamiento, favorecen cambios significativos en fuerza y resistencia,

sin necesidad de una frecuencia de participación muy alta [75, 77].

Las repercusiones de estos datos son importantes para la función muscular, puesto que un aumento en el VO_2 máx se relaciona con la habilidad máxima del músculo para extraer oxígeno [73]. Además se ha comprobado tras la aplicación de programas que vinculan tareas aeróbicas, que estos ejercicios inciden sobre otros aspectos como la hipertensión, la hiperlipidemia, la obesidad, la diabetes tipo II, la tolerancia a la glucosa, entre otros [78, 79].

La fuerza y la independencia funcional

Hay un deterioro importante del Vo_2 máx y la fuerza muscular relacionada con el proceso de envejecimiento, donde se aprecia que con el paso de los años, el porcentaje de fibras musculares disminuye, viéndose de esta forma comprometida la capacidad de independencia funcional [70, 71, 55, 80].

Algunos estudios han descrito que la potencia muscular está más relacionada con las limitaciones funcionales en ancianos, que el pico de fuerza máxima de un músculo [81, 82, 83]. Así por ejemplo, la potencia muscular generada por los miembros inferiores y determinada por el salto vertical, se ha correlacionado con la capacidad de realizar diversas tareas,

sugiriendo la necesidad de mejorar la manifestación de esta capacidad con el objetivo de incidir sobre otros aspectos de la locomoción [84, 7, 85].

Otras correlaciones descritas son entre la fuerza y la velocidad de movimiento, que pueden variar de forma significativa con el incremento de la fuerza y la masa muscular [23, 71].

Asimismo, se ha sugerido la debilidad muscular como uno de los factores que influye sobre los problemas de equilibrio presentados en los ancianos. Al parecer, y como se demuestra experimentalmente, hay una correlación entre la capacidad de expresar fuerza rápidamente y la capacidad para realizar ajustes posturales, mantener la estabilidad y el equilibrio [6].

Por otro lado, el estado del sistema neuromuscular determinará la posibilidad de ejecutar cierto tipo de ejercicios destinados a mejorar otras cualidades físicas como la resistencia aeróbica, beneficiando de esta forma la calidad y cantidad de tareas que el sujeto puede realizar [88, 7, 89].

De acuerdo a lo expuesto y con el objetivo de minimizar una reducción funcional asociada con la edad, es recomendable incluir ejercicios con cargas elevadas y ejercicios de naturaleza explosiva en los programas de actividad física para personas mayores [6, 71].

Conclusiones

Gracias a la dinámica misma de la ciencia experimental, tenemos una información valiosa relacionada con el comportamiento adaptativo del sistema muscular de los ancianos, que invita a reevaluar los procesos de diagnóstico, control, evaluación y contenidos de la actividad física en estas poblaciones, con miras a mejorar su salud y estilo de vida.

Para lograr este objetivo, es necesario diseñar cuidadosamente los programas de actividad física, con la idea de influir sobre los factores estructurales (área de la fibra y velocidad de transmisión nerviosa) y funcionales (manifestación de fuerza) del sistema muscular del anciano.

En este sentido, aunque la actividad física en estas edades debe estar inmersa en un marco lúdico y recreativo, atendiendo a necesidades totalmente diferentes a las del alto rendimiento, no es menos cierto, que mantener unos niveles mínimos y adecuados de salud y funcionalidad, obliga a una estructuración más precisa y racional de los contenidos, puesto que deben relacionarse adecuadamente aspectos como la intensidad, el volumen, la duración la recuperación y el control del entrenamiento.

Referencias bibliográficas

1. Daley MJ and Spinks WL. Exercise, Mobility and Aging. *Sport Med* 29(1): 1-12, 2000.
2. Skelton DA and Beyer N. Exercise and injury prevention older people. *Scand J Med Sci Sports* 13: 17:85, 2002.
3. Dolan P and Torgersson D. The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. *Osteoporos Int* Vol 8: 611-617, 1998.
4. Buchner DM, Cress ME, Iatouris BJD, Esselman PC, Margherita AJ, Price R, and Wagner EH. The effect of strength and endurance training on gait, balance, fall risk, and health services use community-living older adults. *J Gerontol* Vol 52: M218-M224, 1997.
5. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, J.Flek S, Franklin B, C.Fry A, Hoffman JR, Newton RU, Potteiger J, Stone MH, Ratamess NA, and Triplett-McBrindge T. American College of Sport Medicine: progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* Vol 34, No 2: 364-380, 2002.
6. Izquierdo M. Activación Neural, área de la sección transversal y producción de fuerza de los músculos extensores de los miembros inferiores. Adaptaciones neuromusculares durante el entrenamiento de fuerza en hombres de 40 y 70 años. Tesis doctoral *España: Universidad de León* pag: 1-111, 1997.
7. Bassey E, Fiatarone MA, O'Neill EF, Kelli M, Evans W, and Lipsitz L. Leg extensor power and functional performance in very old men and women. *Clin Sci* Vol 82.: 321-327, 1992.
8. Bassey E and Harries V. Force velocity characteristics of knee extensor muscles in young and elderly females. *J Physiol* Vol 384.: 32-38, 1987.
9. Pavol MJ, Owings TM, Foley KT, and Grabiner MD. Influence of Lower Extremity Strength of healthy Older Adults on the Outcome of an Induced Trip. *JAGS* Vol 50: 256-262, 2002.
10. Chodzko-Zaico WJ. Physical fitness, cognitive performance and aging. *Med Sci Sports Exerc* Vol 23: 868-872, 1991.
11. Buckwalter JA. Decreased mobility in the elderly: the exercise antidote. *Physician Sport Med* Vol 25: 126-128, 130-123, 1997.
12. National Health and Medical Research Council. Exercise and the older people: series on clinical management publishing service. Vol 2 Camberra, 1994.
13. American College of Sport Medicine. Position Stand: exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* Vol 30(6): 992-1008, 1998.
14. Skelton DA, Kennedy J, and Rutherford O. Lower limb muscle strength and power in community dwelling female fallers and non-fallers

- aged over 65 years. *J Physiol*: 531-548, 2001.
15. Lord S, Sherrington C, and Menz H. Falls in older people: risk factors and strategies for prevention. *Cambridge Cambridge University Press*, 2000.
16. Izquierdo M and Aguado X. Adaptaciones Neuromusculares Durante el Entrenamiento de Fuerza en Hombres de Diferentes Edades. *Apunts Vol 55*: 20-26, 1998.
17. Van-Custem M, Jacques D, and Karl. H. Changes in single motor unit behaviour contribute to the increase in contraction speed after dynamic training in humans. *J Physiol* 513: 295-305, 1998.
18. Häkkinen K, Alen M, Newton RU, and Kraemer WJ. Neuromuscular adaptation during prolonged strength, detraining and re-strength-training in middle-aged and elderly people. *Eur J App Physiol Vol 83*: 51-62, 2000.
19. Häkkinen K, Kraemer WJ, Pakarinen A, Triplett-McBride T, McGiugan JM, Bronks R, and Newton RU. Effects of heavy Resistance/Power training on Maximal Strength, Muscle Morphology, and Hormonal Response Patterns in 60-75 Year Old Men and Women. *Can J Appl Physiol Vol 27* (3): 213-231, 2002.
20. Ravé JMG, Fernández MD, and Abellan. MV. Anthropometric modifications derived from strength training in people from 50 to 70 years of age. *Arch Med Deporte XX*: 121-128, 2003.
21. Viana BH, Gómez JR, Paniagua MV, Silva MED, Núñez V, and Lancho JL. Características antropométricas y funcionales de individuos activos, mayores de 60 años, participantes en un programa de actividad física. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 39 (5): 297-304, 2004.
22. Ramírez AIF and Ramírez ASF. Effect of an exercise program on physical fitness of institutionalized elderly men. *Arch Med Deporte Vol XVI*. No: 72: 325-332, 1999.
23. Ramírez JF, Viana BH, Gómez J, Silva MED, Núñez VM, and Lancho JL. Características antropométricas, de velocidad de movimiento y equilibrio dinámico en mayores físicamente activos. *Arch Med Deporte Vol 2* (3), 2006b.
24. Carpinelli RN and Otto RM. Strength training. Single versus multiple sets. *Sport Med Vol 26*: 73-84, 1998.
25. Buchner DM. Preserving Mobility in Older Adults. *West J Med* 167: 258-264, 1998.
26. Pruitt LA, Taaffe DR, and Marcus R. Effects of a one-year high-intensity resistance training program on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res Vol 10*: 1788-1795, 1995.
27. McMurdo ME and Rennie LM. Improvements in quadriceps strength with regular seated exercise in the institutionalized elderly. *Arch Phys Med Rehabil Vol 75*: 600-603, 1994.

28. Jette AM, Harris BA, Sleeper L, Lanchman ME, Helstein D, and Giorgetti M. A home-based exercise program for nondisabled older adults. *J Am Geriatric Soc* Vol 44: 644-649, 1996.
29. Krebs DE, Jette AM, and Assmann SF. Moderate exercise improves gait stability in disabled elders. *Arch Phys Med Rehabil* Vol 79: 1489-1495, 1998.
30. Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, and Evans WJ. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* Vol 71: 644-650, 1988.
31. Lexel J, Downham D, Larsson Y, Bruhn E, and Morsing B. Heavy resistance training in older Scandinavian men and women: short- and long-term effects on arm and leg muscles. *Scand J Med Sci Sports* Vol 5: 329-341, 1995.
32. Kraemer WJ, Häkkinen H, Newton RU, Nindl BC, Volek JS, McCormick M, Gotshalk LA, Grodon SE, J S, Fleck, Campell WW, Putukian M, and Evans WJ. Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. *J Appl Physiol* 87(3): 982-992, 1999.
33. Komi PV. Training of muscle strength and power: interaction of neuromotoric, hypertrophic and mechanical factors. *J Sport Med* Vol 7: 10-15, 1986.
34. Häkkinen K and Parakinen A. Serum hormones and strength development during strength training in middle-aged and elderly men and women. *Acta Physiol Scand* Vol 150: 211-219, 1994.
35. Izquierdo M and Aguado X. Estimación de la producción explosiva de fuerza: consideraciones y tópicos. *Arch Med Deporte* Vol 62: 493-503, 1997.
36. American College of Sport Medicine. "Position Stand on Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults". *Med Sci Sports Exerc* Vol 34: 364-380, 2002.
37. Kemmler W, Engelke K, Lauber D, Weineck J, Hensen J, and Kalender W. Exercise effects on fitness and bone mineral density in early postmenopausal women: 1-year EFOPS results. *Med Sci Sports Exerc* Vol 34: 2115-2123, 2002.
38. Philips WT, Broman TE, Burkett LN, Swan PD. Single set strength training improves strength, endurance and functional fitness in community living older adults. *Activities, Adaptation and Aging*, Vol 27:1-18, 2004.
39. Rhea RM, Alvar BA, Burkett LN, and Ball SD. "A meta-analysis to determine the dose response for strength development". *Med Sci Sports Exerc* Vol: 35: 456-464, 2003a.
40. Rhea RM, Alvar BA, and Burkett LN. "Single versus multiple sets for strength: a meta-analysis to address the controversy". *Research Quarterly for Exercise and Sport* Vol: 73: 485-488, 2003b.

41. Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, and Evans WJ. High-intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. *JAMA* Vol 263: 3029-3034, 1990.
42. Skelton DA, Young A, Greig CA, and Malbut KE. Effects of resistance training on strength, power, and selected functional abilities of women aged 75 and older. *J Am Geriatric Soc* Vol 43: 1081-1087, 1995.
43. Häkkinen K, Kraemer WJ, Kallinen M, Linamo V, Pastinen UM, and Newton RU. Bilateral and unilateral neuromuscular function and Muscle cross-sectional area in middle-aged and elderly men and women. *J Gerontol* Vol 51A: B21-B29, 1996.
44. Hagberg JM, Seals DR, Yerg YE, Gavin J, Gingerich R, Premachandra B, and Holloszy JO. A physiological comparison of young and older endurance athletes. *J Appl Physiol* Vol 51: 634-650, 1998.
45. Charette SL, McEvoy L, Pyka G, Snow-Harter C, Guido D, Wiswel RA, and Marcus R. Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. *J Appl Physiol* Vol 70: 1912-1916, 1991.
46. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, and Evans aWJ. Exercise Training and Nutritional Supplementation for Physical Frailty in Very Elderly People. *The New England Journal of Medicine* Vol 330: 1769-1775, 1994.
47. Häkkinen K and Häkkinen A. Muscle cross-sectional area, force production and relaxation characteristics in women at different ages. *Eur J App Physiol* Vol 62: 410-414, 1991.
48. Grimby G, Aniasson A, Hedberg M, Henning GB, Grandgard U, and Kvist H. Training can improve muscle strength and endurance in 78- to 84-yr old men. *J Appl Physiol* Vol 73: 2517-2523, 1992.
49. Rice C, Cunningham D, Paterson D, and Dickinson J. Stregth training alters contractile properties of the triceps brachii in men afed 65-78 years. *Eur J App Physiol* Vol 66: 275-280, 1993.
50. Häkkinen K and Komi PV. Effect of explosive type strength training on electromyographic and force production characteristics of leg extensor muscles during concentric and various strech-shortening cycle exercise. *Scand J Sports Sci* Vol 7 (2): 65-76, 1985.
51. Izquierdo M, Häkkinen K, Ibañez J, Garrúes M, Antón A, Zúñiga A, Larrion JL, and Gorostiaga EM. Effects of strenght training on muscle power and serum hormones in middle-age and older men. *J Appl Physiol* Vol 90 (4): 1497-1507, 2001.
52. Fatouros IG, Kampas A, Katrabasas I, Nikolaidis K, Chatzinikolaou A, and Taxildaris DLaK. older men are intensity dependent

- strength, anaerobic power, and mobility of inactive Strength training and detraining effects on muscular. *Br J Sport Med* Vol 39: 776-780, 2007.
53. Cometti G. Los métodos modernos de musculación. *Barcelona, Edit Paidotribo*, 1989.
54. Gonzáles JJ and Gorostiaga E. Fundamentos del entrenamiento de la fuerza. Aplicación al alto rendimiento deportivo. *INDE, Barcelona*, 1995.
55. Newton RU, Häkkinen K, Häkkinen A, McCormick M, Volek J, and Kraemer WJ. Mixed-methods resistance training increases power and strength of young and older men. *Med Sci Sports Exerc* Vol 34 (8): 1367-1375, 2002.
56. Häkkinen K, Kallinen M, Izquierdo M, Lassila H, Malkia E, Kraemer W, Newton R, and Alen M. Changes in agonista-antagonist EMG, muscle CSA, and force during strength training in middle age and older people. *J Appl Physiol* Vol 84 (4): 1341-1349, 1998.
57. Häkkinen K, Kraemer W, Newton R, and Alen M. Changes in electromyographic activity, muscle fibre and force production characteristics during heavy resitenance/power strength training in middle-aged and older men and women. *Acta Physiol Scand* Vol 171: 51-62, 2001.
58. Jozsi A, Campell W, Joseph L, Davey S, and Evans W. Changes in power with resitance training in older and younger men and women. *J Gerontol Sci* Vol 54: M591-506, 1999.
59. Earles D, Judge J, and Gunnarsson. O. Velocity training induces power-specific adaptations in highly functioning older adults. *Arch Phys Med Rehabil* Vol 82: 872-888, 2001.
60. Häkkinen K and Häkkinen A. Neuromuscular adaptations during strength training in middle-aged and elderly males and females. *En: Proceedings of the Second North American Congress in Biomechanics, Draganich et al(eds), Chicago, 61*, 1992.
61. Häkkinen K, Kraemer W, and Newton R. Muscle activation and force production during bilateral and unilateral concentric and isometric contractions of the knee extensors in men and women at differnent ages. *Electromyograph Clin Neurophysiol* Vol 37 (3): 131-142, 1997.
62. Izquierdo M, Häkkinen K, Antón A, Garrues M, Ibañez J, Ruesta M, and Gorostiaga. EM. Maximal strength and power, endurance performance, and serum hormones in middle-aged and elderly men. . *Med Sci Sports Exerc* Vol 33, No 9: 1577-1587, 2000.
63. Izquierdo M, Häkkinen K, Ibañez J, Garrúes M, Antón A, Zúñiga A, Larrion JL, and Gorostiaga EM. Effects of strenght training on muscle power and serum hormones in middle-age and older men. *J Appl Physiol* Vol 90 (4): 1497-1507, 2001.
64. Bassey EJ, Rothwell MC, Littlewood JJ, and Pye DW. Pre- and

- postmenopausal women have different bone mineral density responses to the same high-impact exercise. *JBMR* Vol 13(12): 1805-1814, 1998.
65. American College of Sport Medicine. Position stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc*: 1985-1996, 2004.
66. Ari H, Pekka K, Harri S, Pekka O, Matti P, Marjo R, Kirti U-R, and Iikka V. Randomised controlled trial of effect of high impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. *Lancet* Vol 348: 1343-1347, 1996.
67. Notelovitz M, Martín D, Tesar R, et al. Estrogen therapy and variable resistance weight training increase bone mineral in surgically menopausal women. *J Bone Miner Res*. Vol 6: 583-90, 1991.
68. Kohrt WM, Ehsani AA, and Birge SJ. Effects of exercise involving predominantly either joint-reaction or ground reaction forces on BMD in older women. *J Bone Miner Res* Vol 12: 1253-1261, 1997.
69. Heideken PWV, Littbrand H, Johansson A, Nordström P, and Gustafson Y. Jumping exercises with and without raloxifene treatment in healthy elderly women. *J Bone Miner Res* Vol 20: 376-382, 2002.
70. Snow CM, Shaw JM, Winters KM, and Witzke KA. Long-term exercise using weighted vest prevents hip bone loss in postmenopausal women. *J Gerontol* Vol 55: M489-M491, 2000.
71. Ramírez JF. Influencia de un programa de entrenamiento con saltos en la fuerza explosiva y la funcionalidad de varones longevos. Tesis Grado (Doctor en Ciencias Aplicadas a la Actividad Física y el Deporte) *Universidad de Córdoba, Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Morfológicas (Spain)*, 2006 a.
72. Fleg JL and Lakkata EG. Role of muscle loss in the age associated reduction in VO₂max. *J Appl Physiol* Vol 64: 1147-1151, 1988.
73. Rodgers M, Hagberg J, Martin W, Ehsahi AA, and Holloszy J. Decline in VO₂max with aging in master athletes and sedentary men. *J Appl Physiol* Vol 68: 2195-2199, 1990.
74. Shwartz RS and Buchner DM. Exercise in the elderly: physiologic and functional effects. In: WR Hazzard, EL Bierman, JP Blass, WH Ettinger, JB Halter, editors. Principles of geriatric medicine and gerontology. 3rd ed *New York: McGraw-Hill* 91-105, 1993.
75. Shwartz RS, Shuman WP, Larson V, and et al. The effect intensive endurance exercise training on body fat distribution in young and older men. *Metabolism* Vol 40: 545-551, 1991.
76. Brown-Amy W. Perioral muscle activity young and older adults during speech and nonspeech tasks. *Journal of speech and hearing* Vol 39: 761-770, 1996.
77. Izquierdo M, Ibañez J, Häkkinen K, Kraemer WJ, and Larrión JI. Once weekly combined resistance and

- cardiovascular training in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc* Vol 36(3): 435-443, 2004.
78. Wood RH, Reyes MA, Welsh J, and et al. Concurrent cardiovascular and resistance training in healthy older adults. *Med Sci Sports Exerc* Vol 33: 1751-1758, 2001.
79. Taaffe DR, Duret C, Wheelles S, and Marcus R. Once weekly resistance exercise improves muscle strength and neuromuscular performance older adults. *J Am Geriatric Soc* Vol 47: 1208-1214, 1999.
80. Astrand PO. Why exercise? *Med Sci Sports Exerc* Vol 24: 153-162, 1992.
81. Cononie CG, Graves JE, Pollock ML, and et al. Effect of exercise training on blood pressure in 70 to 79 yr old men and women. *Med Sci Sports Exerc* Vol 23: 505-511, 1991.
82. Izquierdo M, Ibañez J, Gorostiaga E, Garrues M, Zuñiga A, Antón A, Larrión JL, and Häkkinen. K. Maximal strength and power characteristics in isometric and dynamic actions of the upper and lower extremities in middle-aged and older men. *Acta Physiol Scand* 167: 167-168, 1999.
83. Bosco. C. La Fuerza Muscular: aspectos metodológicos. *INDE, Barcelona*, 1998.
84. Davies CTM and Young K. Effects of external loading on short term power output in children and young male adults. *Eur J App Physiol* Vol 52: 351-354, 1984.
85. Maud PJ and Shultz BB. Gender comparisons in anaerobic power and capacity test. *Sport Med* Vol 20: 51-54, 1986.
86. Suni JM, Miilunpalo SI, Asikainen TM, Laukkanen RT, Oja P, Pasanen MF, Bos K, Vuori IM. *Phys Ther* 1998; 78 (2): 134-148.
87. Rantanen T. Maximal isometric strength in older adults. Cross-national comparisons, background and association with mobility. *Studies in sport, physical education and health. University of Leon (Spain)*. 1994.
88. Astrand PO and Rödaahl K. *Texbook of work physiology. Ed MacGrawhill C New York*: 1-334, 1986.
89. Nevitt MC, Cummings SR, Kidds S, and Black D. Risk factors for current nonsyncopal falls: a prospective study. *JAMA* Vol 261: 2663-2668, 1989

Revisión de anomalías congénitas de la vena cava inferior más frecuentes y papel de los métodos de imagen en su diagnóstico e interpretación.

Congenital malformations of the inferior vena cava: Review of the importance of imaging techniques in their diagnosis and interpretation.

Autores: Miguel Villar García, Juan Pérez Martínez¹, Enrique Juliá Mollá, Elena Lozano Setién, Lorenzo Abad Ortiz, Rosa Collado Jiménez, M^a Victoria Rueda Narváez, Tomás Cros de Galarreta.

S. Radiodiagnóstico y S. Nefrología¹. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Correspondencia: Miguel Villar García, miguelvillar@ono.com

Resumen

El uso de las técnicas de imagen (Ultrasonidos, TAC, RMN y la Angioflebografía), han puesto de manifiesto las múltiples anomalías congénitas de la vena cava inferior (VCI) y sus tributarias en pacientes asintomáticos.

Es fundamental su conocimiento para una correcta interpretación de los estudios de imagen y evitar así los falsos diagnósticos de masas o adenopatías retroperitoneales, siendo a su vez de gran utilidad para el cirujano el conocimiento de dichas anomalías antes de la intervención, para poder realizar una buena planificación del abordaje quirúrgico.

Palabras Clave: Sistema venoso. Radiología. Cirugía Vascolar

Abstract

The use of imaging techniques (US, MRI and the angio-flebography) has shown several congenital malformations of the inferior vena cava and related structures in asymptomatic patients.

It is necessary its knowledge to a correct interpretation of the imaging studies and to avoid any false diagnosis of masses or retroperitoneal adenopathies. These results are very useful for surgeons before the surgery, to be able to establish a right management of the surgical process.

Key words: Venous system. Radiology. Vascular Surgery.

Revisión:

1. Embriogénesis:

La VCI se desarrolla entre la 6ª y 8ª semana embrionaria, formándose de la regresión de tres pares de venas embrionarias que en orden de aparición se conocen como venas cardinales posteriores, venas subcardinales y venas supracardinales. Tras múltiples anastomosis y regresiones, formarán el complejo sistema de la VCI formando cuatro segmentos que de superior a inferior se conocen como segmento hepático, suprarrenal, renal e infrarrenal respectivamente (1).

2. Anomalías congénitas o variantes

Se han descrito hasta trece variantes en humanos, basándose en un estudio del desarrollo de la VCI propuesta por Huntington (2). Recientes estudios analizan las malformaciones vasculares con las distintas pruebas de imagen disponibles en la actualidad (5,6).

Aquí vamos a hacer una breve descripción de las variantes más frecuentes, de su desarrollo embrionario y sus implicaciones clínico-radiológicas y quirúrgicas (Figura 1).

-Vena cava doble:

Tiene una prevalencia de 0.2-3%. Embriológicamente consiste en una persistencia tanto de las venas supracardinal derecha como de la vena supracardinal izquierda.

La VCI izquierda desemboca en la vena renal izquierda y cruza anteriormente a la Aorta para formar junto con la VCI derecha el segmento VCI suprarrenal normal (Figuras 2a y 2b).

La importancia clínica y radiológica deriva de un mal diagnóstico de adenopatías retroperitoneales (3). Y desde el punto de vista quirúrgico la recurrencia de TEP tras la colocación de un solo filtro cava en la VCI derecha.

-Vena cava inferior izquierda:

Tiene una prevalencia de 0.2-0.5%. Siendo el resultado de la regresión de la vena supracardinal derecha y persistencia de la vena supracardinal izquierda.

La VCI izquierda se une a la vena renal izquierda y cruzarán anteriormente a la Aorta para unirse a la vena renal derecha y formar la porción de VCI suprarrenal en su posición normal.

Su importancia clínica y radiológica radica en no confundir a la VCI izquierda con adenopatías retroperitoneales, y su importancia quirúrgica en la dificultad de colocar un filtro de vena cava por vía transyugular (4).

-Continuación de la VCI en sistema ázigos:

Prevalencia de un 0.6%. Consiste en un fallo de la formación de la anastomosis de la VCI hepática con la vena subcardinal derecha, con la consecuente atrofia de este segmento

último. Por tanto la sangre venosa retornará por la anastomosis supracardinal, también conocida como Sistema Ázigos.

La importancia clínica radica en su frecuente asociación con malformaciones cardíacas congénitas o a síndrome de poliesplenia.

-Vena renal izquierda circumaórtica.

Tiene una prevalencia de 9%. Es la persistencia de la rama dorsal de la vena renal izquierda embrionaria. Por tanto existirán dos venas renales izquierdas, una que cruza normalmente anterior a la Aorta y entre 1 y 2 cm por debajo la vena renal izquierda dorsal cruzará por detrás de la Aorta para unirse también a la VCI (Figuras 3a y 3b).

Su importancia clínico-radiológica de nuevo es no confundir este segmento retroaórtico con adenopatías.

Desde el punto de vista quirúrgico, es importante su conocimiento previo a una nefrectomía, para hacer así una buena planificación.

-Vena renal izquierda retroaórtica.

Prevalencia de un 2.1%. Representa la persistencia únicamente del segmento dorsal de la vena renal izquierda embrionaria. Dicha vena renal dorsal izquierda cruzará por detrás de la Aorta para unirse a la VCI (Figura 4). La importancia la hemos descrito en el apartado anterior.

-Doble VCI con vena renal derecha retroaórtica y continuación de la VCI en el sistema hemiazigos

Es la coexistencia de varias anomalías. Persiste la vena lumbar izquierda, la supracardinal torácica y la anastomosis suprasubcardinal izquierda. Además hay un fallo en el desarrollo de la anastomosis hepato-subcardinal derecha. También persiste el segmento dorsal de la vena renal derecha que cruzará por detrás de la Aorta para unirse a la VCI izquierda, la cual se continuará cefálicamente con el sistema hemiazigos retrocrural.

La importancia quirúrgica de este hallazgo es de vital importancia ya que si en la cirugía torácica se ligase el sistema hemiazigos, provocaríamos la muerte del paciente, ya que ésta es su única vía de drenaje del hemicuerpo inferior.

-Doble VCI con vena renal izquierda retroaórtica y continuación de la VCI en sistema Ázigos.

Consiste en la coexistencia de la vena supracardinal y de la porción dorsal de la vena renal izquierda embrionaria y atrofia de su segmento ventral. Todo ello además se asocia al fallo en el desarrollo de la anastomosis hepato-subcardinal.

-Ausencia de VCI infrarrenal y persistencia del segmento suprarrenal.

Consiste en un fallo del desarrollo de las venas cardinales posteriores y supracardinales. Condicionará

insuficiencia venosa de miembros inferiores y TVP.

-Uréter retrocavo:

Es un fallo en el desarrollo del sistema venoso supracardinal derecho con persistencia del sistema venoso cardinal posterior derecho, con lo que el uréter derecho cursará por detrás de la VCI.

Conclusión:

La complejidad en el desarrollo del sistema embrionario de la VCI a partir de tres pares de venas embrionarias implica multitud de variantes en el retorno venoso cuando existe alguna alteración en la embriogénesis.

Estas variantes van a tener una gran importancia tanto desde el punto de vista clínico como quirúrgico, por lo que su conocimiento por parte de los radiólogos es de gran importancia ya que además de ayudar a realizar un mapa vascular que le sirva al cirujano para una buena planificación prequirúrgica, también ayudará dicho conocimiento de las variantes a no cometer errores diagnósticos de masas o adenopatías retroperitoneales.

Bibliografía:

1) Phillips E. Embryology, normal anatomy, and anomalies. In: Ferris EJ, Hipona FA, Kahn PC, Phillips E, Shapiro JH, eds. Venography of the inferior vena cava

and its branches. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1969; 1-32.

2) Huntington GS, McLure CFW. The development of the veins in the domestic cat (*Felis domestica*) with especial reference, 1) to the share taken by the supracardinal vein in the development of the postcava and azygos vein and 2) to the interpretation of the variant condition of the postcava and its tributaries, as found in the adult. *Anat Res* 1920; 20:1-29.

3) F. Edward Bass, Michael D. Redwine, Larry A Kramer: Spectrum of Congenital Anomalies of the Inferior Vena Cava: Cross-sectional Imaging Findings.

4) Schultz, CL, Morrison S, Bryan PJ. Azygos continuation of the inferior vena cava: demonstration by NMR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8: 774-776.

5) Zafer K, Serife U, Levent O. Venous variants and anomalies on routine abdominal multidetector row CT. *European Journal of Radiology*. 2007;61:267-278.

6) Zhang L, Yang G, Qi J. Spectrum of the inferior vena cava: MDCT findings. *Abdom Imaging*. 2006; Sep 12.

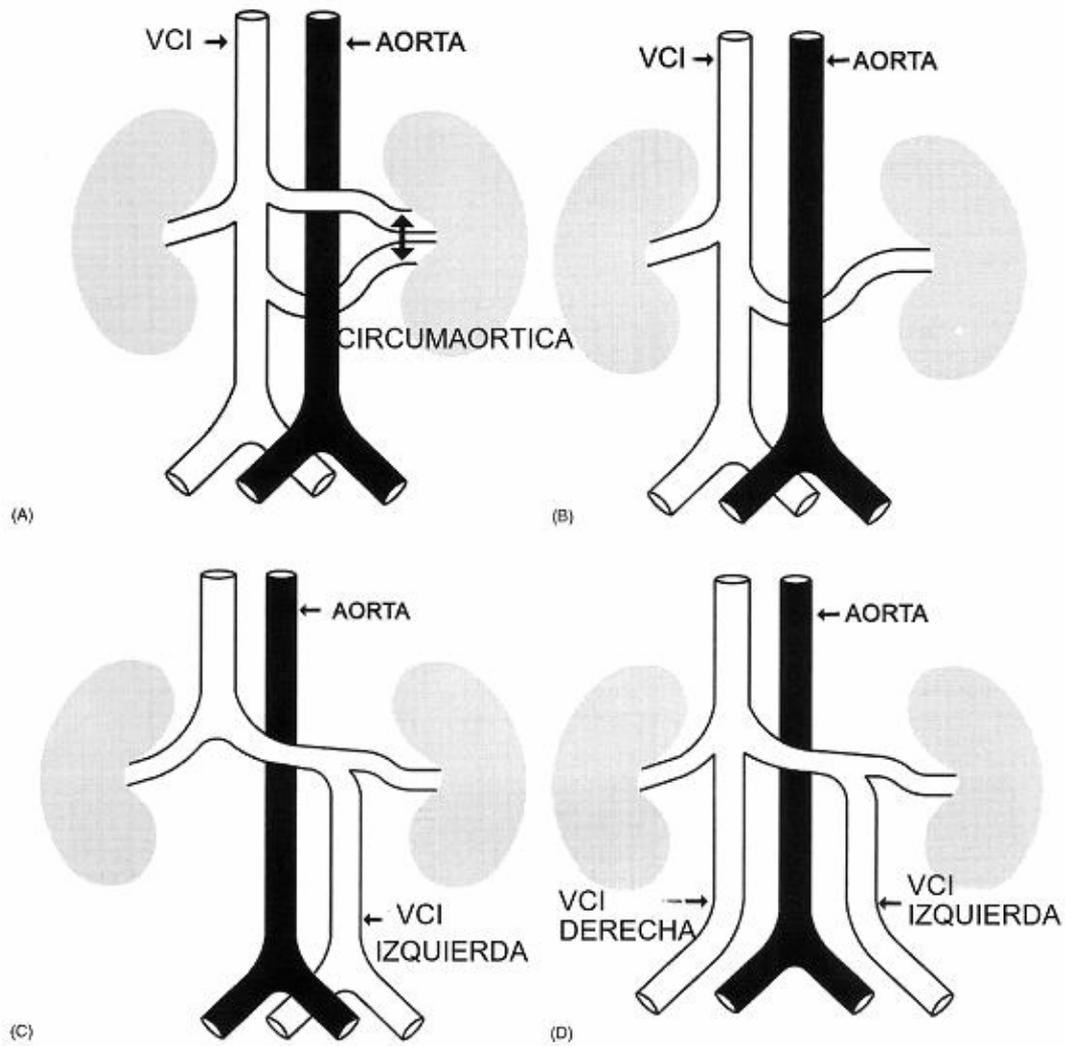


Figura 1. Extraído de (5): Esquema de las principales anomalías congénitas de Vena Cava Inferior (VCI).A) vena renal izquierda circumaórtica. B) vena renal izquierda retroaórtica. C) vena cava inferior izquierda. D) vena cava doble.

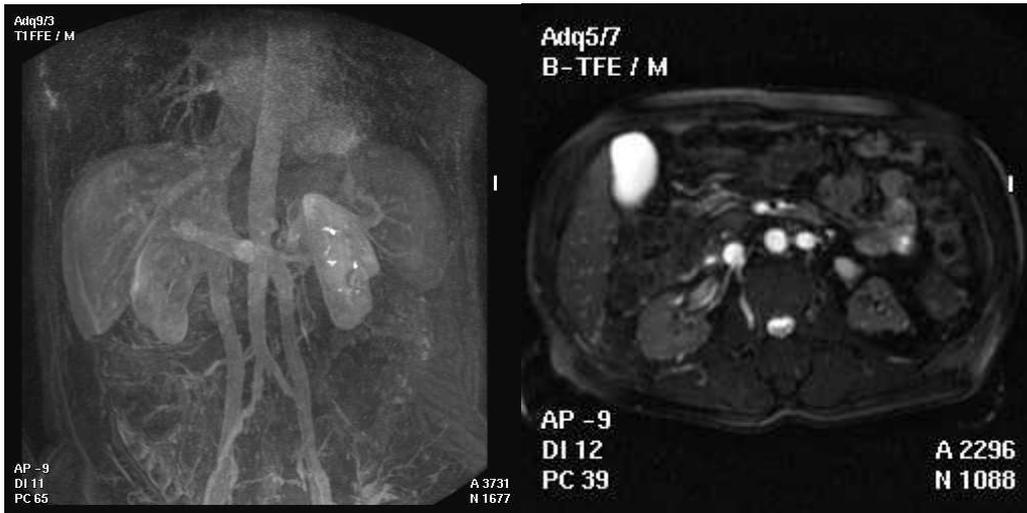


Figura 2. a) Angio-RM en plano coronal donde se visualiza en su totalidad el recorrido de la vena cava doble. En la fig b) se muestra un plano axial dónde se ven las dos cavas a los dos lados de la Aorta.



Figura 3. a) se muestra un TC dónde se observa vena renal izquierda circunmaórtica en su margen anterior a la Aorta; b) se muestra su porción retroaórtica.



Figura 4. Se presenta un Angio-TC con MIP dónde vemos cruzar a la vena renal izquierda por detrás de la Aorta.

El estrés impuesto por los rayos gamma, peróxido de hidrógeno y calor es amortiguado por cambios en la expresión y localización de la HSP70 en células HeLa

The stress apprised for gamma ray, hydrogen peroxide and heat is muffled for changes in the expression and localization of HSP70 in HeLa cells

Autores: Sergio H. Sánchez-Rodríguez*, Elena D. Ramírez Alvarado**, Olga Y. Barbosa Cisneros***

* Doctor en Ciencias (Fisiología). Departamento de Biología Celular. Unidad Académica de Biología Experimental. Universidad Autónoma de Zacatecas.

** Q.F.B. Departamento de Biología Celular. Unidad Académica de Biología Experimental. Universidad Autónoma de Zacatecas.

*** Doctora en Ciencias (Fisiología). Departamento de Biología Celular. Unidad Académica de Biología Experimental. Universidad Autónoma de Zacatecas.

Contacto: Dr. Sergio Hugo Sánchez Rodríguez. Departamento de Biología Celular. Unidad Académica de Biología Experimental. Universidad Autónoma de Zacatecas. Fernando Villalpando #80, Col. Ramón López Velarde. Guadalupe, Zacatecas, México. C.P. 98600. Tel/Fax (492) 921-13-26. email: smdck@hotmail.com

Resumen:

Para determinar el estrés producido en células HeLa por exposición a radiación ionizante (rayos gamma), peróxido de hidrógeno y calor, hemos enfocado el estudio a la proteína de choque calórico 70 (hsp70), la cual, es constituyente normal en las células y su síntesis se incrementa con la exposición a varias formas de estrés. En el presente estudio, se observó el efecto estresante producido por los rayos gamma, el peróxido de hidrógeno y el calor, a través de la expresión de la Hsp70 en células HeLa. Las proteínas de las células HeLa estresadas fueron caracterizadas por PAGE-SDS, Western blot e inmunodetectadas con un

anticuerpo monoclonal contra la Hsp70.

Los resultados presentan que los rayos gamma, el peróxido de hidrógeno y el calor son factores estresantes en células HeLa, cuya respuesta se manifiesta a través de la sobreexpresión de la proteína Hsp70. La cantidad de Hsp70 expresada, está en función al tiempo de exposición a los rayos gamma. El nivel de expresión de Hsp70 por radiación gamma es muy similar al producido por el peróxido de hidrógeno, mientras que con calor el daño es mas severo con un cambio en la distribución de la Hsp70 de la fracción soluble a la insoluble a 42°C.

Palabras clave: HeLa, Estrés, Rayos Gamma, Calor, Peróxido de Hidrógeno.

Abstract:

To determine the stress produced in HeLa cells for ionise radiation (gamma rays), hydrogen peroxide and heat, we have focused this study in the heat shock protein 70 (Hsp70), which is regular component of the cells and their synthesis increases exposure to several forms of stress. In the present study, observed the stressing effect produced by gamma rays, hydrogen peroxide and heat, through the expression of Hsp70 in HeLa cells. Proteins of stressed HeLa cells were characterized by PAGE-SDS, Western blot and immunodetected with antibodies against Hsp70. The results showed that low intensity gamma rays, hydrogen peroxide and heat are stress factors in HeLa cells, the which is manifest with the over expression of the protein Hsp70. The level of Hsp70 by gamma radiation is very similar to exposition to hydrogen peroxide, while with heat, the damage is more severe with a change in the Hsp70 distribution of the soluble fraction to the insoluble at 42°C.

Key words: HeLa, Stress, Gamma Rays, Heat, Hydrogen Peroxide.

Introducción

La capacidad de los organismos para enfrentar y sobrevivir a los cambios adversos en su medio ambiente, representa un aspecto integral de la evolución. En el reino animal, existen numerosos ejemplos de organismos, los cuales han utilizado vías únicas que les permiten continuar sobreviviendo en un medio ambiente hostil e incompatible con el sostenimiento de la vida. La respuesta celular de los organismos a estos cambios en su medio ambiente, es a través de las proteínas de choque calórico (hsp) que proveen protección a la célula durante y/o después de recobrase de la agresión del medio ambiente. [1,2]

Las proteínas de choque calórico y/o chaperonas moleculares se induce su expression en respuesta a señales estresantes y son esenciales en el control y regulación de la apoptosis así como, en el crecimiento normal de las células. [3] Las Hsp, incluidas las chaperonas moleculares, se expresan de manera constitutiva y ubicua en las células eucariotas y procariotas. [4,5,6] En condiciones adversas, la función de éstas proteínas es proteger a la célula del daño producido por el estrés, mediante la unión a proteínas parcialmente desnaturalizadas, disociando agregados de proteínas y regulando el doblado correcto y la traslocación intracelular de proteínas sintetizadas de novo, así como, facilitar

la degradación de proteínas anormales. [7,8,9] Las proteínas de estrés son inducidas por varios agentes estresantes, [10] entre los que están: la hipoglucemia, la anoxia, el calor, el frío, el etanol, el peróxido de hidrogeno, iones de metales pesados, arsenicales, infecciones con ciertos virus, [11,12,13] la radiación ultravioleta, la radiación electromagnética de baja frecuencia, los campos intensos de radiación ionizante [14,15] y los campos de radiación gamma de baja intensidad. [16]

En el estudio de los riesgos generados por la exposición a niveles bajos de radiación ionizante de naturaleza ambiental o artificial, [17] se ha encontrado que bajas dosis de radiación ionizante benefician el crecimiento, desarrollo y fertilidad de animales, así mismo coadyuvan a su longevidad, siendo estos efectos, una medida de ajuste a las condiciones ambientales. [18]

La radiación cuando interacciona con los sistemas biológicos, y en particular con las células que los constituyen, se da en: 1). Membrana, provocando alteraciones osmóticas; 2). Citoplasma, donde la radiación ionizante interacciona con la molécula de agua produciendo iones o radicales libres, y pueden llegar a producir peróxido de hidrógeno o hidroxiperóxido hiperoxidante, compuestos altamente tóxicos; 3). En núcleo, puede en algunos casos,

romper la molécula de DNA y alterar su función. ^[19]

La radiación ionizante al interactuar con la célula, produce proteínas desnaturalizadas debido a la ionización de la molécula de agua y a la generación de radicales libres, por lo que el estrés en la célula induce un incremento en la expresión de las Hsp70; lo anterior ha sido reportado para dosis gamma de 400 y 1000 Gy. ^[20] Se ha visto en células de ratón que al ser expuestas a campos de radiación ionizante se presenta el fenómeno de apoptosis, debido a que se expresan proteasas específicas para histona H1 con la consecuente fragmentación del DNA. ^[21] En timocitos de ratones BALB/c cuando son irradiados, la hsp70 juega un papel citoprotector al regular la no expresión de la proteína p53 y Bax, ambas involucradas en la apoptosis celular ; ^[22] mientras que en esplenocitos de ratón, cuando son sometidos a un preacondicionamiento a bajas dosis de radiación gamma (15 cGy) y posteriormente se someten a dosis más altas (6 Gy) existe una reducción de la muerte celular (apoptosis) debido a una respuesta adaptativa a través de la hsp70. ^[23]

Debido a que el papel principal de las Hsp es proteger a los organismos de los efectos tóxicos del calor y otras formas de estrés, ^[24,25] en el presente estudio nos enfocamos a estudiar el papel de la hsp70 cuando las células HeLa son estresadas con dosis bajas de

radiación gamma, la cual, genera por ionización radicales libres con la consecuente formación de agentes oxidantes, así mismo, comparar este estrés con un agente oxidante conocido como es el peróxido de hidrógeno y otro estresor como es el calor que se conoce que induce la sobreexpresión de la hsp70. ^[26]

Material y métodos

Línea celular y cultivo: Las células HeLa (células epiteliales de humano) se obtuvieron de la American Type Culture Collection. Estas células se sembraron en medio de cultivo DMEM suplementado con 100 U/ml de penicilina, estreptomycin 100 µg/ml (In Vitro, México), 0.08 U/ml de insulina (Eli Lilly, México, D.F.) y 10 % de suero fetal Bovino (Gibco BRL, Grand Island, N.Y. 16000-028), a 37°C en botellas de plástico desechables (Costar 3151, Cambridge, Ma.) con una atmósfera de 5% de CO₂ y 95% humedad relativa. Las células, sembradas a confluencia, se despegaron del sustrato con una solución de tripsina al 0.05% y EDTA al 0.05% (In Vitro, México, D.F.), se resuspendieron en CDMEM y se sembraron a confluencia (5X10³ células por cm²) en cajas de cultivo. [27]

Estrés celular y marcaje metabólico: Para inducir la expresión de las proteínas de choque calórico Hsp70, las células HeLa incubadas a 37°C, se expusieron a un campo de rayos gamma de 0.03 cGy-h⁻¹ proveniente de una fuente de ¹³⁷Cs, a cuatro diferentes tiempos: 30, 40, 50 y 60 min. Así mismo, otro lote de células se estresaron con calor manteniéndolas por 1 hora a diferentes temperaturas: 37, 40, 42 y 44 °C; otro conjunto de células se estresaron con peróxido de hidrógeno a una concentración de 800 y 1200 µM durante 1 hora a 37°C. Para

determinar la expresión de nuevas proteínas Hsp sintetizadas durante el estrés, las células se colocaron en un medio de cultivo con metionina marcada con ³⁵S (Amersham Laboratories, Buckinghamshire, England, UB2688), cuya actividad específica fue de 1.85x10⁵ Bq/ml.

Lisis celular: Después de los tratamientos estresantes, las células se lavaron con 1 ml de solución buffer fosfato (PBS) frío pH de 7.2 (Gibco BRL, Grand Island NY, USA, 21300-058), se lisaron con 200 µl de una solución de lisis que contiene: Tritón X-100 al 1%, (Merck West Germany), NaCl 140 mM, EDTA 1 mM, Tris-HCl 10 mM pH 7.6 (Gibco BRL Grand Island NY), mas 1 mM de PMSF (sigma chemical Co, St Louis MO, USA). [28] El lisado celular, se centrifugó por 10 minutos a 14000 rpm recuperándose el sobrenadante (fracción soluble) y el precipitado (fracción insoluble).

Determinación de proteínas: Mediante el método de Bradford (1976)., [29] se determinó la cantidad total de proteína de cada condición experimental para su posterior caracterización por PAGE-SDS.

Electroforesis en geles de poliacrilamida (PAGE-SDS): Se realizó al 10%, mediante la técnica descrita por Laemmli (1970). [30]

Inmunotransferencia: Las proteínas en los geles de poliacrilamida, se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa, (Amersham Hybond-C #

RPN303C), utilizando la técnica de Towbin et al. (1979).^[31]

Inmunodetección: El papel de nitrocelulosa conteniendo las proteínas, se incubó por 24 h. en solución bloqueadora (3% de leche descremada Sbelty de Nestlé en PBS). Después, la membrana de nitrocelulosa se lavó 3 veces con solución de PBS. Luego se incubó por 1 h. con un anticuerpo monoclonal contra la Hsp70 (Sigma Chemical, St Louis, USA, H-5147), para después lavarse en forma alternada por 5 veces con solución de PBS y PBS-Tween-20. Posteriormente, la membrana se incubó durante 1 h. con un segundo anticuerpo conjugado a peroxidasa (Sigma Chemical, St Louis, USA, A-9044). Pasado el tiempo de incubación, se procedió a lavar en la forma anteriormente señalada, para después agregar a la membrana, un reactivo quimioluminiscente, ECL (Amersham Laboratories, Buckinghamshire, England, RPN2106), que al reaccionar con la peroxidasa emite luz, la cual, se detectó mediante una placa fotográfica (Dupont de Neumors USA). Para el revelado de la película se utilizó revelador Kodak GBX # 616-0832 y fijador Kodak GBX # 616-2911.

Autoradiografía y Densitometría: La membrana de nitrocelulosa fue expuesta a una placa radiográfica (Eastman Kodak Co, Rochester, NY, USA, 870-1302) por 45 días, con el fin de visualizar las proteínas marcadas radioactivamente (³⁵S-metionina). Las autoradiografías obtenidas con la marca de ³⁵S-metionina y las reveladas por inmunoblot con ECL, fueron leídas utilizando un densitómetro óptico (Eagle Eye, Estategene Mitsubishi). Para determinar la cantidad de proteína sintetizada de nuevo durante el estrés, el valor obtenido de ³⁵S se dividió entre el obtenido por ECL.

Análisis estadístico: A cada banda de proteína Hsp70 obtenida por Western blot bajo las condiciones de estrés por radiación, peróxido de hidrógeno y calor, se le realizó densitometría, y a los valores numéricos obtenidos de esta, se le obtuvo la media y su desviación.

Resultados y discusión

En el presente trabajo, se estudió el efecto estresante producido en células HeLa por los rayos gamma, el peróxido de hidrógeno y el calor, a través de la expresión de la hsp70. La tolerancia que presentan los organismos a un agente estresante, puede ser natural o inducida, [8] donde participa la síntesis de las Hsp como un mecanismo de respuesta celular. [32]

Las células HeLa en condiciones normales de cultivo, expresan de manera constitutiva a la proteína Hsp70, y cuando son expuestas a campos de radiación gamma, se incrementa su expresión. La cantidad de Hsp70 expresada en las células HeLa, está en función al tiempo de exposición a los rayos gamma (Figura 1, Tabla 1, Figura 2B). Esta misma respuesta celular, se ha observado en linfocitos humanos expuestos a campos bajos de radiación gamma [16] y campos más intensos. [20] Se conoce que una de las funciones de la hsp70 en condiciones de estrés, es unirse a péptidos y proteínas dañadas para evitar su agregación, contribuyendo en

su reparación y con ello proteger a la célula del agente estresor en cuestión. [8,33] Además, la Hsp70 es fundamental en el preacondicionamiento a cierto agente estresante, debido a que la inducción de la Hsp70 se correlaciona con la protección a daños subsecuentes. [11,34,35]

La sobreexpresión de la hsp70 también se explica por la formación de radicales libres generados a partir de la molécula de agua vía radiólisis; dichos radicales libres se unen y forman entre otros, moléculas reductoras como el peróxido de hidrógeno que producen la desnaturalización de las proteínas, siendo éste mecanismo de desnaturalización, el que dispara la respuesta al estrés a nivel celular con la consecuente expresión de las Hsp. [36]

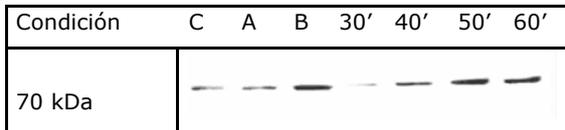
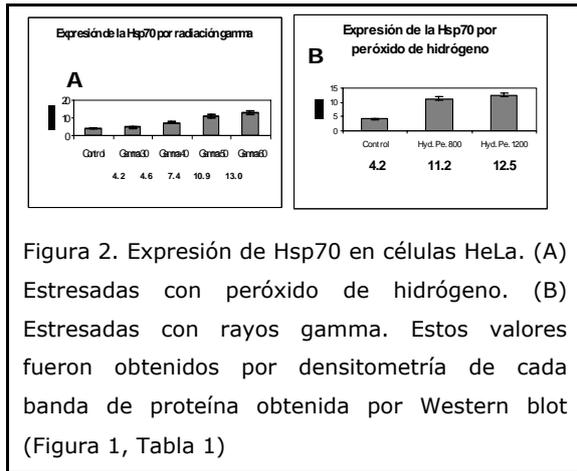


Figura 1. Inmunodetección: ECL. Expresión de la proteína Hsp70 en células HeLa expuestas a rayos gamma y peróxido de hidrógeno. C (Células control). A y B (Células tratadas con 800 µM y 1200 µM de peróxido de hidrógeno). 30, 40, 50, 60 minutos (células expuestas a un campo de rayos gamma).

Condición	Cantidad Relativa de Proteína Hsp70
Control	4.25 ± 0.18 (5)
Peróxido de Hidrógeno (800 µM)	11.28 ± 0.65 (5)
Peróxido de Hidrógeno (1200 µM)	12.51 ± 0.37 (5)
Rayos γ (t = 30 minutos)	4.23 ± 0.11 (5)
Rayos γ (t = 40 minutos)	7.49 ± 0.19 (5)
Rayos γ (t = 50 minutos)	10.98 ± 0.16 (5)
Rayos γ (t = 60 minutos)	13.03 ± 0.13 (5)

Tabla I. Valores relativos de proteína Hsp70 expresada en células HeLa con dos estresores, rayos gamma y peróxido de hidrógeno. Estos valores fueron obtenidos por densitometría de cada banda de proteína obtenida por Western blot (Figura 1).



Para demostrar en este trabajo lo antes reportado y hacer una correlación entre el estrés por radiación gamma y el inducido por un agente oxidante, las células HeLa fueron estresadas con peróxido de hidrógeno, donde se observó, un incremento en la expresión de la proteína Hsp70. El nivel de proteína Hsp70 se incrementó conforme se aumentó la concentración de peróxido de hidrógeno (Figura 1, tabla 1, Figura 2A), que es congruente con lo reportado por Cotto et al. (1997).^[37] Con lo anterior, observamos que la sobreexpresión de hsp70 inducida con peroxido de hidrógeno, es similar al encontrado por rayos gamma. También se ha reportado, que la sobreexpresión de las Hsp confiere protección contra la acción del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y de oxiradicales generados por drogas anticancerígenas.^{[12,13, 38 - 42].}

En el presente estudio, utilizamos un estresor control como es el calor, el cual, se conoce que induce la sobreexpresión de la hsp70,^[26,43,44]

así, las células HeLa se sometieron a diferente temperatura, encontrando un incremento de la Hsp70 conforme se aumentaba la temperatura (Figuras 3, tabla 2).

Cond. °C	37	40	42	44	37	40	42	44
70 kDa	[Banda]				[Banda]			
	Soluble				Insoluble			

Figura 3. Inmunodetección: ECL. Expresión de la proteína Hsp70 en células HeLa estresadas con calor. Fueron analizadas tanto la fracción soluble como la insoluble de cada extracto celular. 37°C (Células control), 40, 42, 44°C (Células estresadas con calor).

Es evidente que existe un incremento mayor de la hsp70 cuando las células son estresadas con calor, fenómeno reportado en células estresadas con hipertermia,^[11,26,34] mientras que con peroxido de hidrógeno, el nivel de expresión es similar al encontrado por rayos gamma, recordando que durante la interacción de la radiación con la molécula de agua,

Condición	Cantidad Relativa de Hsp70
Control Soluble 37°C	4.25 ± 0.18 ⁽⁵⁾
Soluble 40°C	44.07 ± 0.52 ⁽⁵⁾
Soluble 42°C	6.58 ± 0.90 ⁽⁵⁾
Soluble 44°C	59.13 ± 1.10 ⁽⁵⁾
Control Insoluble	1.39 ± 0.13
Insoluble 40°C	3.60 ± 0.13 ⁽⁵⁾
Insoluble 42°C	53.23 ± 0.66 ⁽⁵⁾
Insoluble 44°C	5.64 ± 0.14 ⁽⁵⁾

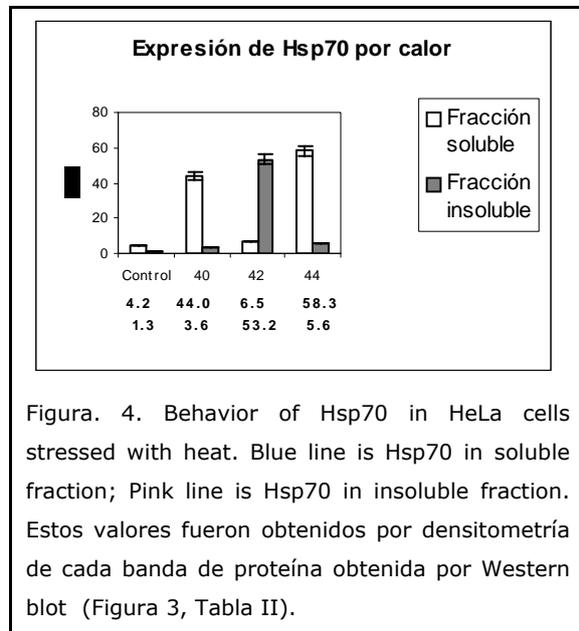
Tabla II. Valores relativos de expresión de la proteína Hsp70 en células HeLa estresadas con calor. Estos valores fueron obtenidos por densitometría de cada banda de proteína obtenida por Western blot (Figura 3).

se producen radicales libres y la subsiguiente producción de peróxido de hidrógeno en la célula, por lo que podemos decir que las concentraciones usadas de peróxido son suficientes para inducir un daño similar al encontrado por el estrés producido por la radiación gamma en las células HeLa.

Con el fin de determinar, si los agentes estresantes utilizados en el presente trabajo inducían la desnaturalización de proteínas celulares y con ello cambio en sus propiedades bioquímicas de ser solubles en su estado nativo e insolubles cuando se desnaturalizan, con un consecuente cambio en la localización de la hsp70, ya que esta asiste durante el estrés en la ayuda tanto a proteínas solubles pero en mayor proporción a proteínas desnaturalizadas o insolubles; razón por la cual, las células HeLa estresadas por rayos gamma, peróxido de hidrógeno y calor, se les analizaron cambios en la localización de las Hsp tanto en la fracción soluble como la insoluble, en donde se encontró: La radiación gamma y el peróxido de hidrógeno inducen un incremento de la hsp70 en las células HeLa a nivel de fracción soluble (datos anteriormente descritos). En el caso de la fracción insoluble, al analizar la localización y expresión de la proteína Hsp70, ésta no se encontró en células estresadas con radiación gamma y con peróxido de hidrógeno, indicándonos que éstos estresores al nivel y concentración

utilizados, no inducen un daño severo que induzca un gran cantidad de proteínas desnaturalizadas.

En cambio con calor, estresor utilizado en el presente estudio como control, ya que un inductor de la expresión de la hsp70, [26,43,44] se observó que en la fracción soluble, la hsp70 solo se encontró a los 37, 40 y 44°C, existiendo una ausencia de la Hsp70 a los 42°C, mientras que en la fracción insoluble, la hsp70 solo se encontró a 42°C (Figura 4).



Lo anterior nos muestra que existe un daño importante en las proteínas a los 42°C, donde la Hsp70 se encuentra asociada a ellas, y que de alguna manera han perdido su características bioquímicas de ser solubles, encontrándolas solamente en la fracción insoluble. Las proteínas dañadas por el calor son reparadas y otras degradadas a través de las Hsp, y debido a esta función, es por lo que se

observan cambios en la localización y sobreexpresión de la Hsp70 en las fracciones soluble e insoluble, ya que se ha visto, que las Hsp protegen a la célula durante el estrés, facilitando la reparación o degradación de proteínas dañadas después de un evento estresante. ^[45] Estudios hechos en mitocondrias se ha encontrado algo similar, donde el choque térmico protege selectivamente a las mitocondrias con una correlación estrecha entre el grado de protección mitocondrial y la concentración de Hsp70. ^[46] Esta protección es confirmada en ratas expuestas a choque térmico previo a una perfusión cardiaca con peróxido de hidrógeno, donde provocó aumento en la concentración de la Hsp70. ^[47]

Es necesario realizar estudios más profundos sobre la distribución de esta proteína en la células cuando son estresadas por calor a 42°C, y sobre todo, ver con que tipo de proteínas sensibles a calor se encuentra asociada la hsp70.

Conclusiones

Los rayos gamma son un agente estresante en células HeLa, cuya respuesta ante este campo de radiación es a través de la expresión de la proteína Hsp70. La cantidad de Hsp70 expresada está en función del tiempo de exposición a los rayos gamma. Así mismo, se observó que el comportamiento en la expresión de la

Hsp70 por rayos gamma, es similar al producido por el peróxido de hidrógeno, mientras con calor, el daño es más severo con un cambio en la distribución de la hsp70 de la fracción soluble a la insoluble a los 42°C.

Agradecimientos

Proyecto apoyado por CONACYT al Dr. Sergio Hugo Sánchez Rodríguez. Contrato: 499100-5-I31456-N.

Referencias

1. Welch WJ, Kang SH, Beckmann PR, Mizzen AL. Response of Mammalian Cells to Metabolic Stress: Changes in Cell Physiology and Structure/Function of Stress Proteins. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 1991;167:31-50.
2. Nollen, E.A.A. and Morimoto, R.I. Heat shock response: cellular and molecular responses to stress, misfolded proteins, and diseases associated with protein aggregation. In *Wiley Encyclopaedia of Molecular Medicine*. John Wiley and Sons, Inc., 2002; pp: 1553- 1563.
3. Jolly, C. and Morimoto R.I. Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92: 1564-72.
4. Lindquist S, and Craig EA. The Heat Shock Proteins. *Annual Review of Genetics*. 1988;22:631-637.
5. Morimoto RI, and Milaski KL. Stress

- Proteins in Biology and Medicine. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1990; pp. 1-36.
6. Iwama GK, Thomas PT, Forsyth RB, Vijayan MM. Heat Shock Protein-expression in Fish. *Reviews in Fish Biology and Fisheries*. 1998;8:35-56.
 7. Goodman R, Blank M. Magnetic Field Stress Induces Expression of hsp 70. *Cell Stress & Chaperones*. 1998;3:79-88.
 8. Parsell DA, Lindquist S. Heat shock proteins and stress tolerance. En: *The biology of heat shock proteins and molecular chaperones*. Eds. RI Morimoto, A Tissieres, S Georgopoulos. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1994; pp. 457-493.
 9. Leppa S, Sistonen L. Heat shock response pathophysiological implications. *Annals of Medicine*. 1997;29:73-78.
 10. Lin H, Li H, Blank M, Head M, Goodman R. Magnetic Field Activation of Protein-DNA Binding. *Journal of Cell Biochemistry*. 1998;70:279-303.
 11. Guerreiro VJr., Raynes DA. Synthesis of Heat Stress Proteins in Lymphocytes from Livestock. *J Anim Sci*. 1990;68:2779-2783.
 12. Ciocca DR, Oesterreich S, Chammess GC, McGuire WL, Fuqua SAW. Biological and clinical implications of heat shock protein 27000 (hsp27): a review. *Journal of National Cancer Institute*. 1993;85(19):1558-1569.
 13. Garrido, C., Gurbuxani, S., Ravagnan, L. and Kroemer, G. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2001;286:433- 442.
 14. Feder ME, Hoffmann GE. Heat-shock Proteins, Molecular Chaperones, and the Stress Response: Evolutionary and Ecological Physiology. *Annual Review of Physiology*. 1999;61:243-282.
 15. Saran M, Bors W. Radiation Chemistry of Physiological Saline Reinvestigated: Evidence that Chloride-derived Intermediates Play a Key Role in Cytotoxicity. *Radiation Research*. 1997;147:70-77.
 16. Vega-Carrillo HR., Bañuelos-Valenzuela R., Manzanares-Acuña E., Sánchez-Rodríguez SH. Response of human lymphocytes to low gamma ray doses. *Alasbimn Journal*. 2001;3(12).
 17. Parson PA. Low Level Exposure to Ionizing Radiation: Do Ecological and Evolutionary Considerations Imply Phantom Risks? *Perspectives in Biology and Medicine*. 1999;43:57-68.
 18. Parson PA. Hormesis: an Adaptive Expectation with Emphasis on Ionizing Radiation. *Journal of Applied Toxicology*. 2000;20:103-112.
 19. Granier R, Gambini denis-Jean.

- Applied radiobiology and radiation protection. Ed. Ellis Horwood Series. 1990.
20. Sierra-Rivera E, Voorhees GJ, Freeman ML. Gamma Irradiation Increases hsp-70 in Chinese Hamster Ovary Cells. *Radiation Research*. 1993;135:40-45.
21. Gaziev AI, Kutsyi MP. Gamma-irradiated DNA activates histone H1-specific proteinase of rat liver nuclei. *Int Radiat Biol*. 1992;61(2):169-174.
22. Gordon SA, Hoffman RA, Simmons RL, Ford HR. Induction of heat shock protein 70 protects thymocytes against radiation-induced apoptosis. *Arch Surg*. 1997;132(12):1277-1282.
23. Kang CM, Park KP, Cho CK, Seo JS, Park WY, Lee SJ, Lee YS. Hspa4 (HSP70) is involved in the radioadaptive response: results from mouse splenocytes. *Radiat Res*. 2002;157(6):650-655.
24. Lyashko VN, Vikulova VK, Chernicov VG, Ivanov VI, Ulmasov KA, Zatssepina OG, Evgen'ev MB. Comparison of the heat shock response in ethnically and ecologically different human population. *Proceedings of National Academy of Sciences of the USA*. 1994;91:12492-12495.
25. Morimoto RI. Regulation of the Heat Shock Transcriptional Response Cross Talk Between a Family of Heat Shock Factors, Molecular Chaperones and Negative Regulator. *Genes and Development*. 1998;12:3788-3796.
26. Hendrick JP, Hartl FU. Molecular chaperone functions of heat-shock proteins. *Annual Review of Biochemistry*. 1993;62:349-384.
27. Diaz-Latoud C, Diaz JJ, Fabre-Jonca N, Kindbeiter K, Jean-Madjar JJ, Arrigo AP. Herpes Simplex Virus Us11 Protein Enhances Recovery of Protein Synthesis and Survival in Heat Shock Treated HeLa Cells. *Cell Stress & Chaperones*. 1997;2:119-131.
28. Harlow E, Lane D. *Antibodies. A laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory. Cold Spring Harbor, N.Y. 1998.
29. Bradford MM. A Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*. 1976;72:248-254.
30. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970;227:680-685.
31. Towbin HT, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of protein from polyacrilamide gels to nitrocellulose sheets: Procedure and some applications. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*. 1979;76:4350-4354.
32. Morimoto RI, Tissieres A, Georgopoulos C. The biology of the

- heat shock proteins and molecular chaperones. New York: Cold Spring Harvor Laboratory Press,1994; pp-610.
33. Karlin S, Brocchieri L. Heat Shock Protein 70 Family: Multiple Séquence Comparisons, Function and Evolution. *J Molecular Evolution*. 1998;47:565-577.
34. Donati Y, Slosman DO, Polla BS. Oxidative injury and the heat shock response. *Biochem Pharmacol*. 1990;32:104-113.
35. Turman MA, Kahn DA, Rosenfeld SL, Apple CA, Bates CM. Characterization of Human Proximal Tubular Cells after Hypoxic Preconditioning: Constitutive and Hypoxia-induced Expression of Heat Shock Proteins Hsp70 (A, B and C), Hsc70 and Hsp90. *Biochemical and Molecular Medicine*. 1997;60:49-58.
36. Freeman ML, Borrelli MJ, Meredith MJ, Lepock JR. On the Path to the Heat Shock Response: Desestabilization and Formation of Partially Folded Protein Intermediates, a Consequence of Protein Thiol Modification. *Free Radical Biology & Medicine*. 1999;26:737-745.
37. Cotto JJ, Fox SG, Morimoto RI. HSF1 Granules: A Novel Stress-induced Nuclear Compartment of Human Cells. *J Cell Sci*. 1997;110: 2925-2934.
38. Garrido C, Mehlen P, Fromentin A, et al. Inconstant association between 27-kDa heat shock protein (Hsp27) content and doxorubicin resistance in human colon cancer cells. *Eur J Biochem*. 1996;237:653-9.
39. Oesterreich S, Weng Ch, Qiu M, Hilsenbeck S, Osborne C, Fuqua S. The small heat shock protein hsp27 is correlated with growth and drug resistance in human breast cancer cell lines. *Cancer Res*. 1993;53:4443-4448.
40. Hettinga J, Lemstra w, Meijer C, et al. Heat-shock protein expression in cisplatin-sensitive and resistant human tumor cells. *Int J Cancer*. 1996;67:800-807.
41. Garrido C, Ottavi O, Fromentin A, et al. Hsp27 as a me-diator of confluence-dependent resistance to cell death in-duced by anticancer drugs. *Cancer Res*. 1997;57:2661-2667.
42. Bonnal C, Calvo F. Resistance to antineoplastic treatments: mechanisms, clinical value. *C. R. Seances Soc Biol Fil*. 1996;190-4: 455-66.
43. Harti FU. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*. 1996;381:571-580.
44. Pennisi E. Expanding the eucariotes cast of chaperones. *Research News Science*. 1996;272:1613-1614.
45. Kopecek P, Altmannova K, Weigl E. Stress proteins: Nomenclature, division and functions. *Biomed. Papers*. 2001;145(2): 39-47.

46. Lill R. and Neupert W. Mechanism of protein import across the mitochondrial outer membrane. Trends Cell Biol. 1996;6: 56-61.
47. Polla BS, Kantengwa S, Francois D, Salvioli S, Franceschi C, Marsac C, Cossarizza A. (1996) Mitochondria are selective targets for the protective effects of heat shock against oxidative injury. Proc Natl Acad Sci. 1996;93: 6458-6463.

Fallo hepático fulminante asociado al uso de Fenitoína

Fulminant hepatic failure by Phenytoin toxicity

Autores: Ilodo Miramontes, Gustavo; Vázquez Martínez, Alberto; López Pérez, Angel; Insua Segovia, Pilar; Cid Manzano, Milagros; Fernández Gil, Nuria Gracia; Mouriz Fernández, Lorena.

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Complejo Hospitalario de Ourense

Contacto: Ilodo Miramontes, Gustavo

E-mail: gillmir@hotmail.com

Resumen:

Presentamos un caso de un varón 61 años con datos bioquímicos de hepatitis aguda grave asociados a disminución del nivel de conciencia, fetor hepático, asterixis e inestabilidad hemodinámica pocas horas después de la administración de fenitoína. En la biopsia hepática realizada pocos días más tarde se observó necrosis centrolobulillar. La recuperación fue completa con la retirada del fármaco. La toxicidad de la fenitoína se debe tener en cuenta en casos similares de insuficiencia hepática aguda grave.

Palabras clave: Fenitoína. Hepatitis. Hepatitis fulminante.

Abstract:

We present the case of a 61 year old male who became hemodynamically instable with decreased level of consciousness, tremor and increased hepatic enzymes in blood a few hours after intravenous administration of phenytoin. A liver biopsy revealed a centrolobulillar necrosis. The drug was stopped and the patient made a full recovery. Phenytoin toxicity must be taken in account in patient who present with acute liver failure.

Key words: Phenytoin, Hepatitis, Fulminant hepatitis.

Introducción:

La fenitoína es un anticonvulsivante utilizado en una gran variedad de patologías.

Además tiene propiedades antiarrítmicas y miorelajantes.

El mecanismo de acción terapéutica no está claro, se ha descrito su efecto sobre los canales iónicos celulares, activación del transporte y estabilización de membrana.

La fenitoína ha sido propuesta para otros usos terapéuticos, pero su utilización ha sido limitada por sus múltiples efectos adversos e interacción con otras drogas [1].

Los fármacos y tóxicos son causas bien conocidas de fallo hepático fulminante. La hepatotoxicidad inducida por fenitoína está bien descrita pero existen muy pocos casos bien documentados de hepatitis aguda grave inducida por fenitoína [2].

Se presenta un caso de hepatitis fulminante asociada al uso de fenitoína.

Caso clínico:

Varón de 61 años sin antecedentes de interés que ingresó en el Unidad de Neurocirugía por hematoma epidural no quirúrgico tras caída secundaria a síncope. Al ingreso exploración neurológica sin focalidad (Glasgow Coma Scale 15). Inicialmente se decidió tratamiento conservador y profilaxis antimicrobial con fenitoína endovenosa a dosis de 125 miligramos cada 8 horas. A las 48 horas presentó disminución del

nivel de conciencia, fetor hepático y asterixis acompañados de hipotensión arterial severa, taquicardia supraventricular a 170 latidos por minuto y respiración superficial. El resto del examen físico era normal. Ante la necesidad de cuidados intensivos se decidió ingreso en la Unidad de Reanimación. Se procedió a intubación orotraqueal, inicio de ventilación mecánica y soporte vasoactivo con aminas.

Los resultados de la analítica al ingreso en reanimación fueron:

Bioquímica: glucosa 200 mg/dl, urea 28 mg/dl, creatinina 1.1 mg/dl, sodio 136 mmol/l, potasio 4.3 mmol/l, aspartato aminotransferasa (GOT) 7163 UI/l, alanina aminotransferasa (GPT) 795 UI/l, gamma/glutamil transferasa (GGT) 166 UI/l, lactato deshidrogenasa 955 UI/l, bilirrubina 3 mg/dl. Hemograma: Hemoglobina 11 g/dl, hematocrito 30.2%, plaquetas 99,0 mil/ul, leucocitos 7.70 mil/ul. Coagulación: Tiempo Protrombina 19.9 seg, actividad protrombina 38%, INR 1.9.

Las serologías del virus de la hepatitis A (IgM), hepatitis B (HBsAg y anti-HBc), hepatitis C, hepatitis E, virus Herpes simplex (IgM), virus Epstein-Barr (IgM) y Citomegalovirus (IgM) fueron negativas. El RNA del virus de la hepatitis C era negativo en suero por PCR. Los anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales fueron negativos. La cuantificación en

suelo de IgG, IgA, IgM, hormonas tiroideas, ferritina, ceruloplasmina y alfa-1-antitripsina estaba dentro de la normalidad.

Los niveles de fenitoína sérica fueron de 25.6 ug/ml.

La radiografía de tórax y la ecografía abdominal no mostraban anomalías.

En el TAC cerebral presentaba un hematoma epidural tampo-parietal izquierdo de 10 mm de espesor ya presente en el TAC del ingreso.

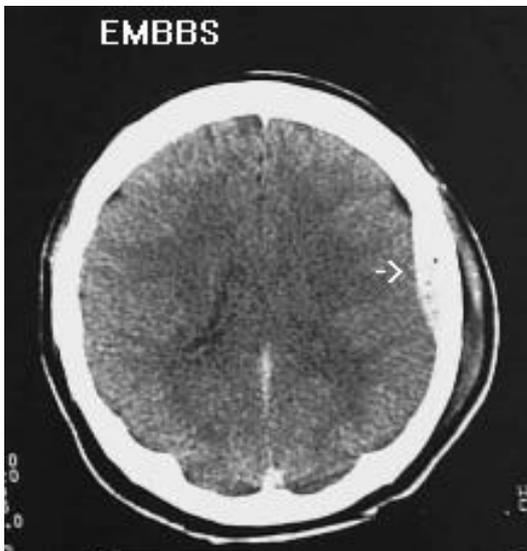


Figura 1. Hematoma epidural tampo-parietal izquierdo

Ante la sospecha de FHF inducido por fenitoína se decidió su retirada.

A partir de entonces mejoría clínica y progresiva normalización de marcadores de daño hepático, permitiendo la retirada de apoyo respiratorio y hemodinámico a los 8 días. El nivel de conciencia volvió a la normalidad.

Se realiza biopsia hepática percutánea observándose datos de hepatitis aguda

en evolución con necrosis centrolobulillar (Figura 2).

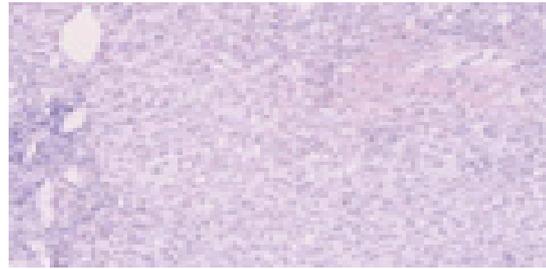


Figura 2. Biopsia hepática realizada al noveno día de ingreso. Se observan datos de hepatitis aguda en evolución, con necrosis centrolobulillar (hematoxilina - eosina, 60x).

Dada la resolución del cuadro se decidió su traslado a la Unidad de Neurocirugía. El posterior seguimiento confirmó la total resolución de las anomalías bioquímicas.

Discusión:

La fenitoína fue sintetizada en 1908 por Bilz, pero su actividad anticonvulsivante no fue descubierta hasta 1938. Desde entonces es el fármaco más utilizado para el tratamiento de las convulsiones, estando indicada en las crisis tonicoclónicas generalizadas, crisis parciales, convulsiones focales y neuralgia del trigémino. Aunque químicamente esta relacionada con los barbitúricos, no pertenece a esa clase de fármacos. La fenitoína tiene también propiedades antiarrítmicas tipo IB y fue el antiarrítmico de elección en la intoxicación digitálica antes de la utilización de los fragmentos Fab [1]. La fenitoína es un ácido débil con un pKa de 8.3. Su absorción en un medio ácido como el estómago es muy baja,

absorbiéndose fundamentalmente en el duodeno. Los niveles pico se alcanzan de dos a ocho horas después de la administración de una dosis oral. En los casos de intoxicación, la absorción puede mantenerse hasta 7 días después, debido a la disminución del vaciamiento gástrico y a la formación de farmacobezoar [3].

El 90% de la fenitoína se metaboliza a nivel del sistema enzimático microsomial hepático. El principal metabolito, es un derivado parahidroxifenilo que es inactivo. Seguidamente, los metabolitos sufre un proceso de glucuronoconjugación siendo excretados por la bilis y posteriormente por la orina.

Los efectos adversos producidos por la fenitoína son relativamente frecuentes y presentan gran variedad de manifestaciones. Pueden afectar al tracto gastrointestinal: vómitos, constipación, dolor epigástrico, anorexia y pérdida de peso; al sistema nervioso central: nistagmo, confusión mental, ataxia, visión borrosa, diplopía, insomnio y dolor de cabeza, o afectaciones cutáneas: rash morbiliforme y raramente dermatitis de distintas etiologías, lupus eritematoso o incluso síndrome de Stevens Johnson. Es conocida también la hiperplasia gingival producida por fenitoína, la hipertricosis o afectaciones hepáticas de distinta gravedad [4,5].

Existe una alta variabilidad genética en la tasa de metabolización de este

fármaco. Generalmente, los niños lo metabolizan rápidamente, y por lo tanto su vida media es más corta que en los adultos. En estos últimos, la vida media de la fenitoína es de 22 horas. Aunque esto es extraordinariamente variable, con un rango entre 4 horas y varios días. Esto puede ser debido a disfunción hepática, inducción enzimática o factores genéticos.

Estas manifestaciones, por lo general, remiten al suspender el tratamiento, aunque en la literatura se encuentran descritos varios casos con un desenlace fatal [2,6].

La hepatitis inducida por fenitoína fue descrita por primera vez en 1941 por Mandelbam et al., tres años después de su introducción como fármaco anticonvulsivante. Su incidencia es menor del 1% [7]. De acuerdo con una reciente revisión de 50 casos de hepatotoxicidad por fenitoína, su aparición en adultos se produce dentro de las seis primeras semanas de terapia. La distribución por edades es similar, y su incidencia es mayor en gente de raza negra. El daño hepático es principalmente citotóxico, con una necrosis extensa hepatocelular, aunque la hepatitis colestásica y granulomatosa también han sido descritas. Establecer el diagnóstico puede ser difícil, y requiere la exclusión de otras causas de daño hepático. La biopsia hepática es la principal prueba usada en el diagnóstico. En nuestro paciente la biopsia hepática mostraba cambios

compatibles con el diagnóstico de hepatitis inducida por drogas, con necrosis hepatocelular, inflamación e infiltración portal por linfocitos y eosinófilos y algunas lesiones granulomatosas. El mecanismo de la hepatotoxicidad es desconocido aunque se han propuesto diferentes teorías, entre las más comunes destacan la hipersensibilidad y la formación de metabolitos tóxicos [8,9,10].

Se presenta un caso de hepatitis aguda grave inducida por fenitoína demostrada histológicamente en el que se descartan otras posibles causas: infecciosas, tóxicas, inmunológicas y metabólicas. Los datos de encefalopatía aguda como signo de insuficiencia hepática, el descenso en la tasa de protrombina permitirían clasificarlo como fallo hepático fulminante de acuerdo con los criterios de O'Grady [11].

Bibliografía:

1. Donna Seger. Phenytoin and other anticonvulsants. En: Hadda Lester M, Winchester James F. Philadelphia. W.B. Saunders: 1990; 877-893.
2. Lee T J, Carney C N, Lapis J L, Higgins T y Fallon H J. Dyphenylhydantoin-induced hepatic necrosis. *Gastroenterol* 1976; 70: 422-424.
3. Earnest MP, Marx JA, Drury LR. Complications of intravenous phenytoin for acute treatment of seizures: Recommendations for usage. *JAMA* 1983; 249: 762-765.
4. Silverman A K, Fairley J, Wong R C, Dallas T X, Rochester N Y y Davis C A. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 721-41.
5. Haruda F. Phenytoin hypersensitivity: 38 cases. *Neurology* 1979; 29: 1480-1485.
6. Pezzimeenti J F y Hahn A L. Anicteric hepatitis-induced by diphenylhydantoin. *Arch Inter Med* 1970;125: 118-20.
7. Mandelbaum H, Kane L J. Dilantin sodium poisoning: report of case with dermatitis exfoliativa, pyrexia and hepatic an splenic enlargement. *Archive Neurology Psychiatric*. 1941; 45: 768-771.
8. Smythe M A, Umstead G S. Phenytoin hepatotoxicity: a review of the literature. *Drug intell and clin Pharm*. 1989; 23: 13-18.
9. Prosser T R, Lander R D. Phenytoin-induced hypersensitivity reactions. *Clinical Pharmacy*. 1987; 6: 728-734.
10. Korman L B, Olson M J. Phenytoin-induced hepatitis, rhabdomyolysis and renal dysfunction. *Dlinical Pharmacy* 1989; 8: 514-515.
11. O'Grady J, Schalm R, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 33: 273-5.

La variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. ¿Riesgo, incertidumbre o seguridad en el uso de la sangre y de sus hemoderivados?

The variant Creutzfeldt-Jakob Disease. Risk, uncertainty or safety in the use of the blood and blood derivatives?

Autor: Antonio Liras

Departamento de Fisiología, Universidad Complutense de Madrid, y Comisión Científica de la Real Fundación "Victoria Eugenia" de Hemofilia.

Contacto: Antonio Liras. Apdo. Correos 313. 28230 Las Rozas de Madrid. email: aliras@hotmail.com

Resumen

Ha transcurrido ya mucho tiempo desde que el médico francés Juan Bautista Denys llevara cabo, en 1667, la primera transfusión exitosa de sangre a un ser humano. Utilizando plumas de ave como cánulas, se transfundió sangre de oveja a un joven pero éste sobrevivió poco tiempo a la curación de Denys que fue acusado de asesinato. Ahora en nuestro siglo XXI, el siglo de la Biotecnología, nos encontramos con nuevos retos en Medicina. La aparición de las llamadas enfermedades emergentes y reemergentes como es la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) o "mal de las vacas locas" y su variante (vECJ) en humanos, hacen replantearse aspectos relativos a la bioseguridad de una técnica tan extendida y tan útil a la vez como ha sido la perfusión de sangre, de sus derivados componentes o de los productos farmacológicos que se obtienen de su plasma. A nuevos retos, nuevas y futuras estrategias para la prevención.

Palabras clave: Enfermedad Creutzfeldt-Jakob; sangre; priones; hemofilia.

Periodo de revisión: 1990-2007.

Abstract

Quite a long period of time has elapsed since the French physician Jean-Baptiste Denys carried out the first successful blood transfusion to a human being. Using bird feathers as canules, sheep blood was transfused to a young man which died soon after Denys' treatment and Denys was accused of murder. Now, in the XXI century, the biotechnology century, we face new challenges in Medicine. New emerging and reemerging diseases like the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) or "mad cow disease" and its human variant (vCJD), challenge the biosafety aspects of a widely extended and extremely useful technique as is the perfusion of blood, of its derived components and of other pharmacologic products obtained from plasma. To face new challenges we need new and future prevention strategies.

Key words: Creutzfeldt-Jakob's Disease; blood; prions; haemophilia.

Period of revision: 1990-2007.

Hemoterapia: Pasado, presente y enfermedades emergentes

Desde hace más de 20 años, la hemoterapia se ha basado en lograr la máxima seguridad de las transfusiones de sangre total, de sus componentes o de los derivados plasmáticos ya que la disponibilidad de una sangre segura y fiable constituye un factor crucial para el progreso de la medicina y el mantenimiento de la Salud Pública. Esta inquietud nació en aquel entonces cuando, aproximadamente, 1 de cada 100 unidades de sangre transmitía el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C (VHC).

A pesar de las mejoras introducidas desde aquella primera transfusión de Denys (1), en cuanto a la selección de los donantes y en cuanto a las innovaciones tecnológicas, tanto serológicas como de detección de agentes infecciosos mediante las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, debemos permanecer todavía muy atentos para prevenir futuras y potenciales catástrofes iatrogénicas, porque no en vano se calcula, por ejemplo, que 1 de cada 2000 transfusiones de plaquetas podrían contener agentes infectivos. El paludismo o el dengue se están convirtiendo en un nuevo problema de Salud Pública que afecta también a la seguridad transfusional. Hace no muchos años estas infecciones se asociaban a los viajes exóticos y esporádicos y que se solucionaban manteniendo en cuarentena

durante unos meses a los afectados que pudieran ser posibles donantes de sangre.

La situación actual es muy diferente. Miles de inmigrantes y emigrantes se trasladan en pocas horas, cada vez más y de forma exponencial, por todo el mundo y el *Trypanosoma cruzi* puede llegar en el 50% de los inmigrantes que proceden de zonas endémicas para este agente. Pero quien dice *Trypanosoma* puede decir *Babesia*, *Leishmania*, *Virus del Nilo*, *Virus de la Gripe Aviar*, *Síndrome Respiratorio Agudo* o *Virus Chikungunya*. En otras palabras, las enfermedades emergentes y reemergentes que condicionan, extraordinariamente, la seguridad transfusional (2).

Porque la realidad, como bien define Zessin (3), es que estamos ante la "livestock revolution" o lo que es lo mismo "revolución del ganado" y la globalización, que se caracterizan por un aumento del libre intercambio de animales y de productos alimenticios. Las condiciones de la vida moderna son una consecuencia de la globalización que determina en muchos de los casos la prevalencia de ciertos factores responsables de las llamadas enfermedades emergentes. Así, se puede hablar de ciertos cambios ecológicos tales como aquellos debidos a la agricultura o al desarrollo económico o fruto de anomalías climáticas, cambios demográficos humanos o de comportamiento, viajes, comercio, tecnología e industria, adaptación y cambios en los microorganismos, y la falta, en general, de medidas relacionadas con la

Salud Pública. En lo que respecta a los agentes patógenos una característica llamativa de las enfermedades emergentes y reemergentes es el aumento del rango de diversidad que ahora existe desde las bacterias, rickettsias, hongos, protozoos, helmintos, hasta las proteínas (priones) pasando por los virus.

De esta forma, la perspectiva epidemiológica no permite una predicción y prevención a largo plazo respecto a la mayor parte de los nuevos patógenos, y más bien sólo ofrece una estimación teórica y grosera de los riesgos para una determinada población de patógenos. La correlación mínima entre la producción animal, las enfermedades de origen animal y las enfermedades humanas exige reconsiderar conceptos, métodos y estructuras, estableciendo nuevas medidas para la coordinación de situaciones de emergencia contra las enfermedades que traspasan las barreras ínter especie.

Encefalopatías Espongiformes Transmisibles

La Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) ha puesto de actualidad a un conjunto de enfermedades que afectan a los animales y al hombre. A lo largo del tiempo estas enfermedades han recibido diferentes denominaciones, algunas poco rigurosas desde un punto de vista académico, que aludían al presumible agente causal, todavía hoy insuficientemente conocido. Así, se habla de enfermedades causadas por virus lentos, por viroides, viriones o virus no

convencionales y, más recientemente, de enfermedades por priones (4, 5).

Hasta hace 30 años la más conocida, la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), era una forma rara de demencia desconocida para muchos facultativos. Ahora el nombre nos es familiar, y ello ha sido debido a la aparición en 1996, de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) más conocida como Enfermedad de las "vacas locas". La posible asociación de la nueva variante en humanos de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) con la EEB convierte a esta rara enfermedad en centro de atención de autoridades sanitarias, de profesionales de la asistencia médica y de la población en general. Además, el hecho de que la vECJ pueda suponer un riesgo en transfusiones de sangre y sus derivados, ha causado cierta intranquilidad social.

Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET) tienen como causa un agente infeccioso si bien también se puede presentar como enfermedad genética o esporádica. Su denominación se basa en dos de sus principales características: la espongiosis cerebral y la transmisibilidad. En humanos, pueden presentarse la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) en sus formas esporádica, iatrogénica y familiar; el Kurú; la Encefalopatía de Gerstmann-Sträussler-Scheinke (GSS); el Insomnio Familiar Letal (esporádica o familiar) (FFI/SFI) y la variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) que es exclusiva de humanos.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) afecta al cerebro produciendo la desestructuración total neuronal haciendo que el cerebro presente una apariencia de esponja y pierda toda su funcionalidad nerviosa (6). Se trata de una enfermedad de naturaleza degenerativa y de pronóstico fatal cuya prevalencia es, aproximadamente, de una persona por millón a nivel global. En España, en el año 2006, se registraron 30 casos de ECJ. Esta enfermedad puede darse de forma esporádica (idiopática), hereditaria o adquirida. El 80-90% de los casos en el mundo son del tipo esporádico. La ECJ es un mal neurológico transmisible secundario a implantes de duramadre, córnea o tratamientos con hormona de crecimiento de origen hipofisario, fundamentalmente. El agente causal es una proteína llamada príon (PrP). Si bien los casos hereditarios e infecciosos están perfectamente documentados, la causa de la aparición del príon se desconoce en la mayor parte de los casos informados. Los síntomas son los típicamente neurológicos que afectan al movimiento, así como somnolencia extrema y una máxima torpeza. Los grados más graves de la enfermedad pueden cursar con síntomas psiquiátricos como puede ser un estado severo de demencia. Aunque se han investigado mucho, durante los últimos años, los aspectos bioquímicos y de replicación de los priones, mucho queda todavía por saber sobre los mecanismos moleculares que dan lugar a la neurodegeneración del sistema nervioso,

aunque es muy posible que se encuentren alterados los mecanismos de biogénesis celular de estas proteínas que controlan el "tráfico" intracelular, el plegamiento o el direccionamiento extracelular (7). También se encuentra en estudio la reciente hipótesis de que la infección por priones pueda requerir el contacto íntimo entre un determinado tejido, como pudiera ser el muscular, y neuronas o terminaciones nerviosas infectadas (8). Tampoco se sabe si una pequeña cantidad de príon puede ser determinante para padecer la enfermedad, aunque se puede intuir, como para cualquier otro tipo de infección, que su desencadenamiento pueda ser dosis dependiente o dependiente de otros cofactores (9).

Hasta el momento actual, se han descrito tres causas para la ECJ: i) esporádica o espontánea que es la más habitual, representando el 85% de todos los casos; ii) familiar o hereditaria en la que interviene un componente genético que se trata de una mutación puntual en el gen que codifica la proteína del príon y que hace que ésta se pliegue defectuosamente, precipite y desestructure el cerebro, y iii) iatrogénica que se produce cuando se adquieren los priones bien por la dieta en carne de animales afectados o de sus derivados, por transplantes o bien por la administración de sangre o derivados que contienen priones y que proceden de personas que ya padecen la enfermedad o que se encuentran asintomáticas. La variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-

Jakob (vECJ) se trata de la forma en humanos del "mal de las vacas locas".

El agente causal es una proteína infecciosa denominada príon que no se inactiva por los métodos antivirales habituales (10). Estos nuevos agentes infecciosos se transmiten a través de la sangre ya que se encuentran adheridos a la membrana externa de los linfocitos. Además, son difícilmente filtrables, es decir, no se retienen, debido a su muy pequeño tamaño, en los filtros convencionales de esterilización. Por otra parte, ya que son proteínas que, con su estructura normal, se encuentran en el organismo de forma fisiológica y no patológica, no se reconocen como extrañas por el organismo ya que conservan las regiones antigénicas intactas, por lo que no se genera una respuesta inmunológica eficaz de rechazo. Esta enfermedad presenta un periodo ventana o asintomático que puede ser muy largo, de hasta 40 años, teniendo en cuenta que niños que recibieron la hormona del crecimiento en los años 60' y que se obtenía de la hipófisis de cadáveres, ahora están desarrollando la vECJ. De este hecho se deriva una problemática difícilmente controlable relacionada con la calidad de las donaciones ya que además, hoy por hoy, no está disponible una prueba "in vitro" para realizar en sangre y detectar los priones, pudiéndose tan solo realizar el diagnóstico por biopsias de tejido nervioso o por biopsia "postmortem".

Es fácil imaginar, por tanto, la situación de un donante de sangre que se encuentre en el periodo asintomático de la enfermedad y

que lo desconozca. Esto unido a la imposibilidad de realizar una prueba diagnóstica sistemática a los donantes, hace de éstas personas, donantes de alto riesgo desde el punto de vista de Salud Pública. Además, tampoco, hoy por hoy, existe un tratamiento para la curación de la enfermedad y el desenlace es fatal. Tan solo se ha descrito una prolongación del tiempo de incubación de la enfermedad, al reducir la acumulación del príon en el cerebro, administrando pentosal polisulfato por vía intraventricular (11).

El príon (PrP) en su forma normal (PrP^c), cuya función se desconoce, se localiza en el cerebro y en otras regiones del organismo en el hombre y en muchos animales. La proteína anormal del príon o PrP^{sc}, es químicamente idéntica a la forma normal pero su conformación espacial es diferente, haciéndola resistente a los procesos de degradación normal en la célula e induciéndose su acumulación en varios tejidos, especialmente en el sistema nervioso central donde se produce el daño más severo (12). Además, los priones se transmiten a través de la sangre (13). El progreso de la enfermedad se caracteriza por una pérdida de tejido neuronal que da lugar a un aspecto del cerebro de esponja característico. Un hecho importante es que no hay respuesta perceptible por parte del sistema inmune contra el príon anómalo, aún teniendo una conformación espacial diferente. Por otra parte, la proteína anormal del príon es resistente a la mayor parte de los métodos usados para inactivar bacterias y virus. Como consecuencia de

esto, los priones no se inactivan totalmente por el calor, la luz ultravioleta u otros procedimientos estándares de esterilización, tales como el hipoclorito sódico en las concentraciones habituales. El autoclavado simple (un solo ciclo) no sirve para desnaturalizar la proteína anormal del prión presente en los instrumentos quirúrgicos.

La proteína anormal inicial del prión se puede producir espontáneamente (explicación posible para la ECJ esporádica); estar ligada a una anomalía genética heredada del gen PrP (ECJ familiar); o adquirirse a través de material biológico de personas infectadas o por productos derivados del plasma (ECJ iatrogénica). Es de destacar que una gran proporción de los pacientes con ECJ esporádica y la vECJ presentan el polimorfismo del codón 129 (metionina/metionina) que se trata de un factor genético condicionante (14). Este genotipo, que está presente en el 40% de la población general, probablemente predispone a la conversión del prión normal en el anormal que se asocia a la enfermedad.

En los casos en que se desarrolla la enfermedad se produce un cambio conformacional del prión lo que favorece el acumulo de la proteína priónica en las células neuronales, hecho que altera su función y desemboca, finalmente, en la vacuolización del tejido cerebral.

Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ)

El primer caso de EEB en humanos surge en 1994, una década después de su aparición en las vacas. En 1996 se describe, por primera vez, una nueva enfermedad, relacionada con la EEB, que se define como variante de la ECJ (vECJ) cuyo origen era o podía ser el consumo de carne de vacas infectadas por la EEB sobre la base de la coincidencia espacio-temporal y en contra de la idea de que las EET animales no afectaban al hombre. En los últimos años numerosas pruebas experimentales han demostrado que la vECJ es la manifestación en humanos de la EEB a través de lo que ya se denomina "salto de las barreras inter-especie".

El número de casos de EEB, alcanza su máximo (cerca de 200000 vacas) en 1992, y disminuye hasta una casuística mínima en 1998, dejando una cascada epidemiológica de la vECJ, en humanos, debido al consumo de productos bovinos contaminados, que no se restringió al Reino Unido ya que han surgido casos en otros países ya sea como resultado de la importación de animales enfermos o de suplementos dietéticos como es el caso de las harinas cárnicas.

Parece tratarse de una enfermedad con características clínicas y anatomo-patológicas propias y claramente diferenciales respecto a la ECJ clásica o esporádica. Aparece en adultos más jóvenes con un desarrollo más lento, de unos 14 meses frente a los 4 de la ECJ clásica. La ECJ clásica se presenta a nivel mundial con una incidencia de 1 caso por millón de habitantes y por año, mientras

que la vECJ se restringe, por ahora, casi en la totalidad de los casos, al Reino Unido. La ECJ clásica se manifiesta con un cuadro de demencia o ataxia de progresión rápida, mientras que la vECJ cursa como enfermedad psiquiátrica, con o sin síntomas sensitivos, de evolución lenta hasta el estadio neurológico grave. Las fases finales de ambas enfermedades son muy similares (15).

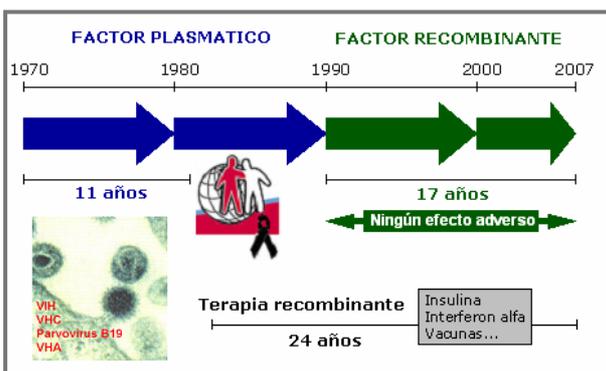
Desde la aparición del primer caso de la vECJ, se han referido ya 162 casos en el Reino Unido, 21 en Francia, 4 en Irlanda, 1 en Italia, 3 en Estados Unidos, 1 en Canadá, 1 en Arabia Saudita, 1 en Japón, 2 en Holanda, 1 en Portugal y 1 en España (16).

Factores plasmáticos de la coagulación y la variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el tratamiento de las hemofilias

En la década de los años 70' la hemofilia se comenzó a tratar con concentrados de factores VIII o IX que se obtenían mediante el fraccionamiento de plasma humano. Después, hacia los años 90', comenzaron a comercializarse los factores recombinantes —los mal llamados factores sintéticos— que se obtienen, en un

laboratorio de Ingeniería Genética y Biología Molecular, a partir de determinadas células de mamífero, convenientemente modificadas con los genes correspondientes de Factor VIII o Factor IX.

La historia de los factores plasmáticos y recombinantes es claramente diferente desde el punto de vista de la seguridad farmacológica. Así, los factores plasmáticos, tan solo a los 11 años desde el inicio de su utilización, ya habían desencadenado la gran pandemia iatrogénica de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, poco más tarde, en los años 90, por el antes mal llamado virus de la hepatitis no A, no B y que ahora conocemos como el virus de la hepatitis C (VHC). Ambas infecciones han causado miles de muertes en la población hemofílica diezmando en más de la mitad el número de pacientes hemofílicos en todo el mundo. Todavía, estos dos tipos de virus, a pesar de encontrarse inactivados en los concentrados plasmáticos, causarán muchas más muertes a corto y largo plazo, debido a las resistencias que se producen frente a los fármacos antirretrovirales, debido a los efectos adversos acumulativos de estos fármacos (fundamentalmente fallos renales, pancreáticos o de infarto de miocardio por aumento del colesterol en pacientes relativamente jóvenes), y por la derivación a cirrosis hepática y hepatocarcinomas en ese 60% de pacientes que no responden a los tratamientos actuales.



En contrapartida a esta trágica historia de los productos plasmáticos, se encuentran los factores recombinantes que ofrecieron la esperanza y la tranquilidad en el tratamiento de la hemofilia, pero sobre todo seguridad que se ha consolidado sobre la base de no haberse producido todavía ningún acontecimiento adverso infeccioso o de otro tipo, ni leve ni grave, en sus casi ya 17 años de aplicación en la clínica hemofílica.

La historia de los factores plasmáticos se pensó que podía cambiar con la aplicación, desde finales de los años 80', de los métodos de inactivación viral por calor y después, a finales de los 90', con los métodos de doble inactivación a altas temperaturas y con solventes-detergentes, pero esto no fue así. Nuevas amenazas han surgido y surgirán con las llamadas enfermedades emergentes, fomentadas por el extraordinario movimiento demográfico del hombre, que son capaces de atravesar, incluso, las barreras inter-especie de animales a hombre. Esto ha hecho que los factores plasmáticos, que ya eran y son muy seguros frente a virus con cubierta lipídica como el VIH o el VHC, se vuelvan de nuevo vulnerables a nuevos agentes infecciosos como puede ser la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Entre los años 1997 y 2000 los Servicios Nacionales de Bancos de Sangre y la Agencia de Protección de la Salud del Reino Unido (17), notificaron la existencia de donantes de sangre que habían desarrollado la vECJ con posterioridad a la donación de sangre.

Desde el inicio de la aparición de la vECJ, en el Reino Unido, se especuló con el riesgo teórico de la transmisión por la sangre y los hemoderivados. Aunque la evidencia epidemiológica no sugería que la forma esporádica se pudiera transmitir por la vía sanguínea, sí se reconoció, en cambio, la posible transmisión por esta vía de la nueva variante de la ECJ debido a sus características, en comparación a la forma clásica, especialmente en lo que se refiere a la implicación del sistema linforreticular. Esta hipótesis se demostraba después, en diciembre de 2003, cuando se confirmaba el contagio en un paciente por una transfusión de concentrados de hematíes; después fue un segundo caso en julio de 2004, un tercero en 2006 y el más reciente en enero de 2007.

En el caso de España se desató la intranquilidad cuando en 2005 se anunciaba el primer caso de la vECJ en una mujer. Este caso hubiera pasado inadvertido si no se hubiera dado la circunstancia de que aquella mujer, fallecida por esa enfermedad, había sido donante de sangre en España durante varios años. Su sangre se utilizó para el fraccionamiento de plasma y se obtuvieron entre otros fármacos diversas inmunoglobulinas, concentrados de plaquetas y de hematíes, así como concentrados de Factor VIII plasmático para el tratamiento de la hemofilia A. La compañía farmacéutica española de fraccionamiento que preparó este factor no dio la señal de alarma o si la dio aseguró que no existía riesgo de contagio ni de

padecer la vECJ, así que todos los lotes que se prepararon de Factor VIII, a partir del plasma contaminado por priones, se administraron íntegramente a pacientes hemofílicos. El resultado, más de 300 hemofílicos, de nueve Comunidades Autónomas, utilizaron el producto.

Riesgo de infección y de desarrollo de la variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob a través de la sangre y de los productos derivados del plasma

Se ha demostrado experimentalmente, en modelos animales, que los priones se encuentran presentes en la sangre y que se transmiten por esta vía (12, 13). Además, las células blancas —que se pueden encontrar en los concentrados de hematíes y otros componentes sanguíneos para uso transfusional— presentan una infectividad igual que el plasma (18). Por esta razón, existe un riesgo de contagio a través de los instrumentos quirúrgicos, a través de un trasplante, por transfusión de sangre o por el tratamiento con productos derivados de un plasma contaminado.

Según Farrugia (19), los parámetros que afectan al riesgo son, esencialmente, los siguientes: i) número de donaciones; ii) porcentaje de donantes de sangre infectados por la vECJ; iii) volumen de plasma por donación; iv) número de unidades infectivas de la vECJ por mL de plasma; v) número de unidades de producto elaboradas en el proceso de producción; vi) reducción logarítmica del número de unidades infectivas durante el

proceso de producción, y vii) cantidad de producto que ha utilizado el paciente. En síntesis, el posible bajo riesgo de infección de dichos concentrados se debe parcialmente a dos factores, de una parte, a la dilución de una donación contaminada con miles de donaciones "limpias" en el mismo lote de plasma, y de otra, al propio proceso de fabricación, si incluye pasos que eliminen el agente infeccioso tales como la leucodepleción, la precipitación selectiva, la nanofiltración y la cromatografía de intercambio iónico.

No se pueden ofrecer datos que cuantifiquen el riesgo de infección a través de los productos plasmáticos ya que se desconocen muchas cuestiones sobre los agentes patógenos que producen la enfermedad. Aún así, sí se puede hacer una estimación del riesgo, entendida ésta como una valoración sobre la base de modelos teóricos epidemiológicos muy complejos. Esta estimación será, por tanto, tan solo, una orientación para tomar precauciones especiales a efectos de Salud Pública y para evitar cualquier transmisión posible de la vECJ, o para llevar a cabo un seguimiento clínico y racional de los pacientes que han sido receptores de productos contaminados con priones.

Se considera riesgo probable cuando se han recibido productos derivados de un plasma de donantes que desarrollaron posteriormente la vECJ. En otoño de 2003 se llevó a cabo por la consultora "Det Norske Veritas" (DNV) (20), una estimación del riesgo de infección por priones cuando se utilizan factores

plasmáticos, datos de riesgo que se han aceptado por el Comité Consultivo de las Encefalopatías Espongiformes (SEAC), por el Comité para la Seguridad Microbiológica de la sangre y de tejidos, y por el Comité para la Seguridad de los Medicamentos. Este cálculo de riesgo es el que se acepta todavía hoy como único dato de referencia (19).

En la actualidad a pesar de los eficaces métodos de inactivación que se aplican a los factores plasmáticos, no se puede decir que estos productos sean totalmente seguros ya que siempre se preparan a partir de miles de donantes de sangre y, en estas circunstancias, las enfermedades emergentes no son controlables. Hoy día los factores plasmáticos sólo son seguros frente a aquellos virus que presentan cubierta lipídica ya que éstos son sensibles a los métodos que utilizan solvente-detergente y calor. No sucede lo mismo con aquellos virus que no presentan esta cubierta, como es el virus de la hepatitis A (VHA) o el parvovirus B19, u otros emergentes de este tipo que puedan surgir. Por supuesto los métodos de inactivación viral actuales no sirven para los priones que son resistentes a todos estos métodos. Estas circunstancias no se dan, por el contrario, con los factores de origen recombinante.

Aunque la estimación del riesgo varía en función de los pasos de aclaramiento de priones durante el fraccionamiento del plasma y dependiendo de los distintos autores y las distintas formas de preparación de los hemoderivados (21-24),

los concentrados de Factor VIII y de Factor IX que se obtienen a partir de los crioprecipitados y criosobrenadantes respectivamente, se considera que presentan un riesgo de medio a alto respecto a la vECJ si es que el plasma hubiera estado contaminado por priones. Con respecto a la albúmina que se utiliza como estabilizante de los concentrados recombinantes de Factor VIII, se considera de riesgo bajo.

El riesgo es bajo si se tienen en cuenta todas aquellas fases de aclaramiento, o de disminución del riesgo, que se pueden dar durante el proceso de preparación de los concentrados y que atenúan los niveles de prión. Aún así se debe ser cauteloso y tomar precauciones adicionales para proteger mejor a la población hemofílica. Lo que sí se sabe es que el tiempo o periodo asintomático antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad puede ser muy largo, de hasta 10 o 20 años, y también se sabe, ya que se ha demostrado en modelos animales, que la vECJ sí se transmite realmente a través de la sangre. Se deberán, por tanto, tomar medidas alternativas mediante tratamientos que no impliquen la utilización de productos derivados del plasma, véanse los productos recombinantes, al menos, hasta que se conozca el mecanismo íntimo de contagio —niveles de prión, vías de transmisión— y se establezca la fiabilidad de los métodos de aclaramiento de priones. Será determinante conseguir una prueba de detección de los priones en la sangre para

descartar a los donantes de sangre portadores de la vECJ. Lo que sí está claro, sin ser ninguna novedad en Medicina, es que existe un riesgo y que en ningún caso se podrá pensar que es cero o inexistente. Aún así, hoy por hoy, no hay ningún caso descrito de la vECJ en aquellos pacientes hemofílicos que han recibido concentrados obtenidos a partir de un plasma que contenía priones, aunque en Medicina la ausencia de evidencia no significa evidencia de ausencia (25). No se debe descartar tampoco, que algunos casos hayan pasado inadvertidos por el desconocimiento actual sobre la enfermedad y por no disponerse de un método adecuado de diagnóstico.

En cuanto a las posibilidades de desarrollar la vECJ, después de una infección por priones, decir algo es todavía más comprometedor ya que no se dispone de datos estadísticos suficientes para arriesgar una predicción, ni de bases moleculares para establecer un mecanismo etiopatogénico.

Medidas para la prevención

Las medidas de prevención derivan de la clasificación hecha por la Organización Mundial de la Salud relativa a los grados de infectividad de órganos, tejidos y fluidos a partir de los datos obtenidos en modelos experimentales animales de diferentes especies.

Se deberán tomar, en principio, aquellas medidas de tipo general que se adoptan para cualquier tipo de infección, en este caso las medidas generales sobre la

población de no consumir carne o productos derivados de animales infectados. También se adoptarán aquellas propias de toda buena práctica clínica dirigidas a la "bioseguridad" como son la descontaminación del material quirúrgico, en general, y del de odontología en particular, intentando siempre que sea posible, aunque sea más costoso, utilizar material de un solo uso e implantar los métodos más recientes y novedosos de inactivación de priones (26-29).

Por los conocimientos actuales sobre las Encefalopatías Espongiformes, hoy por hoy, no hay evidencia de un riesgo de transmisión por el contacto habitual y próximo a través de la piel, saliva, ni por el acto sexual, aunque sí se recomienda, a efectos de Salud Pública, evitar situaciones de contacto íntimo o de donación de óvulos o espermatozoides en personas contagiadas por priones.

Lo que sí es aconsejable, como medida más conveniente, desde el punto de vista epidemiológico cuando se trata de una enfermedad infecciosa, es adoptar o desarrollar una muy buena Farmacovigilancia, en este caso una Hemovigilancia (30, 31), que incluirá la detección, clasificación y análisis de los efectos no deseados de una transfusión sanguínea o de sus derivados con el fin de corregir las causas y prevenir su reincidencia. A este respecto el Parlamento Europeo, en su Directiva 2002/98/CE (32), incluye, en su capítulo V, la obligación, para todos los Estados Miembros, de adoptar todas las medidas necesarias para

garantizar la trazabilidad desde el donante al receptor y viceversa así como sobre la notificación de todos los efectos y reacciones adversas graves relacionadas con la extracción, la verificación, el tratamiento, el almacenamiento y la distribución de sangre y de sus componentes sanguíneos que puedan influir en la calidad y seguridad de los mismos. También sobre las reacciones adversas graves que se pudieran producir durante una transfusión, o después de ella, y que puedan atribuirse a la calidad y la seguridad de la sangre o de sus componentes.

Será fundamental en este caso el seguimiento tanto de los donantes de sangre, potenciales enfermos asintomáticos de la vECJ, como de los pacientes que hayan recibido sangre contaminada con priones ya sea en forma de sangre entera, plasma o derivados y componentes sanguíneos como pueden ser los concentrados de hematíes o de plaquetas, pero fundamentalmente los concentrados de factores de la coagulación ya que estos productos presentan una muy alta concentración de proteínas entre las que se pueden encontrar los priones.

Con relación a la sangre, se deberán considerar muy escrupulosamente, por una parte, el Real Decreto 1088/05 de 16 de septiembre (33) y, de otra, la Orden SCO/322/2007, de 9 de febrero (34), por la que se establecen los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos, así como

de las buenas prácticas clínicas (35), en donde se regula la selección de los donantes, la leucodepleción —o eliminación de los linfocitos de la sangre—, el registro de los donantes de sangre y la información a los receptores de sangre o de sus derivados. Se deberán excluir como donantes de riesgo a aquellas personas que hayan residido más de 1 año acumulativo en el Reino Unido —Inglaterra, Escocia, Gales, Irlanda del Norte, Isla de Man e isla del Canal— durante el periodo comprendido entre 1980 y 1996, ambos inclusive. Se deberá aplicar la leucodepleción universal (36) de la sangre ya que está claramente demostrado que los niveles de priones son muy elevados en el sistema linforreticular **(37)**, e instar para aplicar otros métodos de eliminación de priones en los hemoderivados como son varios ciclos de calentamiento, la nanofiltración y la cromatografía de intercambio iónico (38).

En el marco del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Encefalopatías Espongiformes Humanas se valorarán de forma periódica los casos notificados al Registro Español de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y de aquellos casos con antecedentes de donación de sangre o sus componentes. Los receptores de sangre, plasma o derivados contaminados serán informados. Además, se deberá establecer un sistema de coordinación con el Registro de Encefalopatías del Instituto de Salud Carlos III, con relación a los receptores de componentes sanguíneos y hemoderivados contaminados. Se deberá, por último,

promover el uso apropiado de la sangre y tejidos y tomar medidas alternativas, cuando ello sea posible, como puede ser el uso de concentrados recombinantes para el tratamiento de las hemofilias.

Con relación a los pacientes que hayan recibido derivados de sangre de un donante que presentaba la vECJ, se les debe ofrecer la posibilidad de ser informados, previo consentimiento privado, y aconsejarlos para no donar sangre, ni tejidos, ni órganos ya que se consideran, a partir de ese momento, personas de riesgo desde el punto de vista de Salud Pública. En este sentido el Ministerio de Sanidad y Consumo Español ha estado coordinando, recientemente, una campaña informativa en España a través de las distintas Comunidades Autónomas y sus Consejerías de Sanidad junto a las asociaciones de pacientes de coagulopatías congénitas y los hematólogos responsables que conforman la Comisión Científica de la Real Fundación "Victoria Eugenia" de Hemofilia.

Medidas para la prevención

- **Control de la cadena alimenticia**
- **Bioseguridad**
- **Hemovigilancia**
- **Buenas prácticas clínicas sobre el control de la sangre**
- **Selección de donantes**
- **Leucodepleción y nanofiltración**
- **Alternativas a la transfusión de sangre alogénica**
- **Utilización de terapias recombinantes**
- **Sustitutivos de la sangre**

Presentes y futuras alternativas para la máxima prevención

Es de sobra conocido que respecto a la sangre hay tres axiomas fundamentales: el primero, es que la sangre siempre será un bien escaso que necesitará de donación; el segundo, que el riesgo cero no existe para el que recibe sangre y, el tercero, que la sangre al ser un producto biológico, nunca estará libre totalmente de contaminación por virus, bacterias o priones, conocidos en la actualidad, o por otros agentes todavía por descubrir. En este estado de cosas, ya que se va a seguir precisando sangre, un objetivo inmediato es intentar administrar el llamado "oro rojo" en los hospitales de la forma más segura y adecuada (39). Además, también hay que decir que, aunque las enfermedades emergentes representan una preocupación real y muy actual, la donación de sangre es un hecho inevitable vista la poca oferta de donaciones y la gran demanda que existe de sangre y de sus hemoderivados (40).

Estas razones, tan simples y a la vez tan complejas, llevan a adoptar una serie de medidas para hacer de la sangre y de sus derivados algo seguro. En primer lugar, las medidas encaminadas a la selección de los donantes en función de factores epidemiológicos y demográficos respecto a determinadas infecciones y en función de aquellas pruebas serológicas negativas respecto a distintas infecciones que se pueden detectar en sangre. En segundo lugar, la utilización de fármacos que evitan el plasma como fuente de obtención, como son los productos y medicinas

recombinantes que, después de casi 25 años sin producir efectos secundarios, se han erigido como una alternativa terapéutica muy eficaz y segura (41). En este sentido, muchos países están llevando a cabo políticas sanitarias encaminadas a la incentivación y recomendación del uso de productos recombinantes siempre y cuando no estén contraindicados y así lo permitan los factores socio-económicos. Concretamente, en España, ya se ha redactado una Proposición no de Ley del Ministerio de Sanidad y Consumo para la implantación progresiva de productos recombinantes para el tratamiento de las coagulopatías congénitas (42).

Por su parte, se han establecido consensos internacionales sobre las distintas alternativas a la transfusión de sangre alogénica (43). La administración de *Factor VII recombinante activado*, especialmente útil para reducir el sangrado y/o los requerimientos transfusionales en diversos procedimientos médicos o quirúrgicos que cursan con hemorragia masiva no controlada con los métodos convencionales; la *aprotinina* como antifibrinolítico, dosis dependiente, que inhibe la tripsina, la plasmina y la calicreína plasmática y tisular; la *desmopresina* que incrementa la adhesión plaquetaria —por aumento de la expresión del receptor de la GPIb plaquetaria— y los valores plasmáticos de los factores VIII y de von Willebrand desde sus lugares de producción en la célula endotelial del sinusoides hepático; la *eritropoyetina* recombinante que estimula la eritropoyesis

al inhibir la apoptosis de los precursores eritroides, y que promueve la proliferación y maduración a eritrocitos; los *perfluorocarbonados* de reemplazo del volumen intravascular con capacidad para fijar gases como el O₂; y la *recuperación perioperatoria de sangre autóloga* para ser devuelta al paciente en forma de concentrados de hematíes en suero salino, son ejemplos reales de estas alternativas.

Además, las empresas farmacéuticas libran una batalla contra reloj para encontrar un sustituto de la sangre —“la sangre artificial”— mediante procedimientos biotecnológicos. Las llamadas células rojas “enmascaradas” y los compuestos de fluorocarbono, son ejemplos de los futuros sustitutivos de las células rojas transportadoras de oxígeno a los tejidos. Por su parte, los fragmentos de plaquetas conjugados con albúmina sérica constituyen la posibilidad del futuro para prescindir de la perfusión de plaquetas en casos de trombocitopenias (44). Más recientemente, las polihemoglobinas conjugadas a enzimas antioxidantes, recubiertas de membranas lipídicas, abren una nueva perspectiva para el futuro (45).

Conclusión final

La historia de la Medicina ha demostrado, sin lugar a dudas, que el riesgo cero no existe en cualquier práctica médica y que, por tanto, se debe adoptar el mayor número de precauciones posibles en relación a la Salud Pública, aun cuando las estadísticas, como sucedió en 1979 respecto al SIDA y, como puede suceder

ahora para la vECJ, indiquen que existe un mínimo riesgo. Hoy, para que sirva como ejemplo, el VIH ha infectado a unos 65 millones de personas y el SIDA se ha cobrado más de 25 millones de vidas (46).

Referencias

1. Myhre BA. The first recorded blood transfusions: 1656 to 1668. *Transfusion* 1990; 30: 358-62.
2. Lejarazu RO. Los animales como vectores de las enfermedades emergentes. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 16-8.
3. Zessin KH. Emerging diseases: A global and biological perspective. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2006; 53(Suppl 1): 7-10.
4. Watts JC, Balachandran A, Westaway D. The expanding universe of prion diseases. *PLoS Pathog* 2006; 2: 152-63. [consultado 15-03-2007] Disponible en: http://pathogens.plosjournals.org/archive/1553-7374/2/3/pdf/10.1371_journal.ppat.0020026-S.pdf.
5. Fornai F, Ferrucci M, Gesi M, Bandettini di Poggio A, Giorgi FS, Biagioni F, et al. A hypothesis on prion disorders: are infectious, inherited, and sporadic causes so distinct? *Brain Res Bull* 2006; 69: 95-100.
6. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-44.
7. Tatzelt J, Schatzl HM. Molecular basis of cerebral neurodegeneration in prion diseases. *FEBS J* 2007; 274: 606-11.
8. Dlakic WM, Grigg E, Bessen RA. Prion infection of muscle cells in vitro. *J Virol* 2007. (En prensa) [consultado 15-03-2007] Disponible en: <http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/JVI.02628-06v1>
9. Fasano C, Campana V, Zurzolo C. Prions: protein only or something more? Overview of potential prion cofactors. *J Mol Neurosci* 2006; 29: 195-214.
10. Sorgato MC, Bertoli A. Physiopathologic implications of the structural and functional domains of the prion protein. *Ital J Biochem* 2006; 55: 222-31.
11. Parry A, Baker I, Stacey R, Wimalaratna S. Long term survival in a patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease treated with intraventricular pentosan polysulphate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007. [consultado 15-03-2007] Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/cgi/rapidpdf/jnnp.2006.104505v1>.
12. Peden AH, Ritchie DL, Head MW, Ironside JW. Detection and localization of PrPSc in the skeletal muscle of patients with variant, iatrogenic, and sporadic forms of Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 2006; 168: 927-35.
13. Ludlam CA, Turner ML. Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products. *Br J Haematol* 2006; 132: 13-24.
14. Bishop MT, Hart P, Aitchison L, Baybutt HN, Plinston C, Thomson V, et al. Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vECJ. *Lancet Neurol* 2006; 5: 393-8.
15. Will RG, Ward HJ. Clinical features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 284: 121-32.
16. Grupo europeo y de países colaboradores para el estudio de la vECJ (The European and Allied Countries

- Collaborative Study Group of CJD). [consultado 15-03-2007]: Disponible en: <http://www.eurocyj.d.ac.uk/EUROINDEX.htm> (Section 3; results; table 4).
17. Agencia de Protección de la Salud del Reino Unido (Health Protection Agency). [consultado 15-03-2007]: Disponible en: http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/cjd/menu.htm.
18. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, *et al.* Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-21.
19. Farrugia A, Ironside JW, Giangrande P. Variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission by plasma products: Assessing and communicating risk in an era of scientific uncertainty. *Vox Sang* 2005; 89: 186-92.
20. Consultora DNV para la evaluación del riesgo por la vECJ (Det Norske Veritas). [consultado 15-03-2007]: Disponible en: <http://www.dnv.com/consulting/news/riskofinfectionfromvariantcjdinblood.asp>.
21. Brown P, Rohwer RG, Dunstan BC, MacAuley C, Gajdusek DC, Drohan WN. The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 1998; 38: 810-6.
22. Brown P, Cervenakova L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, Drohan WN. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 1999; 1169-78.
23. Foster PR. Prions and blood products. *Ann Med* 2000; 32: 501-13.
24. Foster PR, Welch AG, McLean C, Griffin BD, Hardy JC, Bartley A, *et al.* Studies on the removal of abnormal prion protein by processes used in the manufacture of human plasma products. *Vox Sang* 2000; 78: 86-95.
25. Cerezo C, Cordón F, Solanas P. Enfermedad de las "vacas locas": La ausencia de evidencia no significa evidencia de ausencia. *Aten Primaria* 2001; 28: 188-92.
26. Almazán J, Alvarez-Quiñones M, Avellanal F, Bermejo F, Calero M, Cuadrado N, *et al.* Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Guía de información y recomendaciones para personal sanitario. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud 2003. Ministerio de Sanidad y Consumo.
27. Avellanal F, Almazán J, Calero M, Mahillo I, Martínez P, De Pedro J, *et al.* Encefalopatías espongiformes transmisibles humanas y atención odontológica. Centro Nacional de Epidemiología 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo.
28. Vadrot C, Darbord JC. Quantitative evaluation of prion inactivation comparing steam sterilization and chemical sterilants: proposed method for test standardization. *J Hosp Infect* 2006; 64: 143-8.
29. Solassol J, Pastore M, Crozet C, Perrier V, Lehmann S. A novel copper-hydrogen peroxide formulation for prion

- decontamination. *J Infect Dis* 2006; 194: 865-9.
30. Verdú JJ, Verdú J, Soler S. Hemovigilancia activa: un sistema que evalúa los efectos adversos postransfusionales no detectados por el sistema de hemovigilancia convencional. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 156.
31. Lozano M, García-Villaescusa R. Hemovigilancia: Más allá de la transfusión. *Haematologica (Ed esp)* 2003; 88: 188-202.
32. Directiva 2002/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de enero de 2003 por la que se establecen normas de calidad y de seguridad para la extracción, verificación, tratamiento, almacenamiento y distribución de sangre humana y sus componentes y por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE. [consultado 15-03-2007]: Disponible en: http://www.cgcom.org/internacional/europa_dia/2003/pdf/98_directiva_2002_98_seguridad_sangre.pdf.
33. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. [consultado 15-03-2007]: Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2005/09/20/pdfs/A31288-31304.pdf>.
34. Orden SCO/322/2007, de 9 de febrero, por la que se establecen los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos. [consultado 15-03-2007]: Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/02/17/pdfs/A07010-07016.pdf>.
35. Ortiz P, Mingo A, Lozano M, Vesga MA, Grifols JR, Castrillo A, et al. Guide for transfusion of blood components. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 389-96.
36. Gregori L, McCombie N, Palmer D, Birch P, Sowemimo-Coker SO, Giulivi A, et al. Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *Lancet* 2004; 364: 529-31.
37. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Ritchie D, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004; 203: 733-9.
38. Burnouf T, Padilla A. Current strategies to prevent transmission of prions by human plasma derivatives. *Transfus Clin Biol* 2006; 13: 320-8.
39. Mayordomo J. Cómo administrar el "oro rojo" de los hospitales mientras llega la sangre artificial. Reportaje en EL PAIS. [consultado 15-03-2007]: Disponible en: <http://www.elpais.com/articulo/salud/administrar/oro/rojo/hospitales/elpsalpor/20050510elpepisa1/Tes>.
40. Seitz R, von Auer F, Blumel J, Burger R, Buschmann A, Dietz K, et al. Impact of vCJD on blood supply. *Biologicals* 2007. (En prensa) [consultado 15-03-2007] Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17320412&query_hl=11&itool=pubmed_docsum.

41. Liras A. Terapia recombinante: ¿Del escepticismo a la aplicación de elección?. Editorial invitado. *Rev Act Farmacol Terp* 2005; 3: 165-7. [consultado 15-03-2007] Disponible en: <http://www.socesfar.com/pdf/aft3.pdf>.
42. Proposición no de Ley presentada por el Grupo Parlamentario Socialista del Congreso para promover un estudio para la posible aplicación del factor recombinante como alternativa terapéutica en la hemofilia. *Boletín Oficial de las Cortes Generales* de España, 18 de diciembre de 2006. Serie D, General, núm. 482.
43. Leal R, Alberca I, Asuero S, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E, et al. Documento "Sevilla" de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. *Med Clin (Barc)* 2006; 127(Suppl 1): 3-20. [consultado 15-03-2007]: Disponible en: <http://www.aehh.org/img/marcela01.pdf?aejh=8629fd5dadf47b671552b57a3399bf34>.
44. Kim HW, Greenburg AG. Toward 21st century blood component replacement therapeutics: artificial oxygen carriers, platelet substitutes, recombinant clotting factors, and others. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2006; 34: 537-50. [consultado 15-03-2007] Disponible en: <http://taylorandfrancis.metapress.com/content/u032127rv00m2068/>.
45. Chang TM. Evolution of artificial cells using nanobiotechnology of hemoglobin based RBC blood substitute as an example. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2006; 34: 551-66. [consultado 15-03-2007] Disponible en: <http://taylorandfrancis.metapress.com/content/x4213678267j2578/>.
46. Organización de las Naciones Unidas para el SIDA. [consultado 15-03-2007]: Disponible en: http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2006/200605-FS_globalfactsfigures_es.pdf.