

Director

Dr. Enrique Graue Wiechers

Editor

Dr. Rafael Álvarez Cordero
rac@liceaga.facmed.unam.mx

Consejo editorial

Dr. Carlos Fernández del Castillo Sánchez, Dr. Guillermo Fajardo Ortiz, Dr. Daniel Rembao Bojórquez, Dra. María Elisa Alonso Vilatela, Mtra. Gabriela Castañeda López, Dra. Ma. Elena Medina Mora Icaza, Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles, Dr. José Ignacio Santos Preciado, Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg, Dra. Yolanda López Vidal, Dr. José Emilio Exaire Murad, Dra. Teresa Corona Vázquez, Dr. Felipe Vadillo Ortega, Dr. Jaime Iván Velasco Velázquez, Dr. Horacio Vidrio López, Dr. José Octavio Ruiz Speare, Dr. Leonardo Viniegra Velázquez, Dr. Salvador Uribe Carbajal, Dr. Fernando López Casillas.

Asistente del editor

L.A. María del Rocío Sibaja Pastrana
rsibaja2001@hotmail.com

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM, Vol. 55, No. 4 Julio-Agosto 2012 por la Facultad de Medicina de la UNAM, Dirección: Ciudad Universitaria, circuito interior, edificio B, tercer piso, CP 04510, México, DF. Teléfonos: 56232154, 56232508 y 56232300, ext.: 43028 y 43029. Portal Web: www.revistafacmed.com. Editor responsable: Rafael Álvarez Cordero.

Reservas de Derechos al uso exclusivo No. 04-2004-031713505800-102, ISSN: 0026-1742. Licitud de Título No. 3669, Licitud de Contenido No. 3101, ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Permiso SEPOMEX, registro para correspondencia de Publicaciones Periódicas No. PP09-1026. Impresa por Grupo Stellar, S. A. de C. V., Av. Insurgentes Sur 1898, piso 12, Col. Florida, C.P. 01020, Delegación Álvaro Obregón, México, D. F., éste número se terminó de imprimir el 14 de junio de 2012 con un tiraje de 4,000 ejemplares. Los trabajos firmados son exclusiva responsabilidad de los autores. Prohibida la reproducción total o parcial de los artículos contenidos en este número sin consentimiento del editor.

Imagía Comunicación: servicios integrales para revistas; diseño, edición, impresión, portal Web, distribución física y electrónica, actualización de BD. Tel: (33) 3615-2233; correo electrónico: servicioseditoriales@webimagia.com

Producción editorial: Imagia Comunicación

Diseño, maquetación y corrección de estilo: Nayeli Zaragoza. Portal Web: Fidel Romero. Cuidado de edición: Pedro María León. Traducciones: Dr. José Luis Pérez.

Fotografía de Portada:

Nayeli Zaragoza

Versión electrónica en:

www.revistafacmed.com

Contenido

EDITORIAL

De células germinales y corazones viejos..... 2

On stem cells and aged hearts

Rafael Álvarez Cordero

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Review Articles

Potencial de regeneración periodontal por medio de células progenitoras obtenidas del ligamento periodontal 4

Periodontal regenerative potential through stem cells obtained from the periodontal ligament

Kelvin I. Afrashtehfar, Agustín Zerón

Calidad de vida en mujeres durante su climaterio..... 10

Quality of life in women during their climacteric

Epifanio Andrés Cruz Martínez, Verónica Cruz Anguiano,

Jorge Martínez Torres, Darinel Boo Vera

Neuroprotección y traumatismo craneoencefálico 16

Neuroprotection and traumatic brain injury

Francisco Estrada Rojo, Julio Morales Gómez, Erika Tabla Ramón, Barbara Solís Luna,

Hilda Alejandra Navarro Argüelles, Marina Martínez Vargas, Adán Pérez Arredondo,

Rubén González Rivera, Laura Elena Rodríguez Salazar, Luz Navarro

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

Article for Reflection

El corazón del anciano..... 30

The heart of the elderly

José Fernando Guadalajara Boo

CASO CLÍNICO

Clinical Case

Lupus neuropsiquiátrico. Reporte de caso y revisión de la literatura..... 41

Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Case report and review of literature

Arturo Violante-Villanueva, Ariana Canché-Arenas, Stephany Espinosa-Díaz,

Roberto Herrera-Mercadillo

CASO CLÍNICO-RADIOLÓGICO

Clinical-Radiological Case

Haga su propio diagnóstico 45

Make your own Diagnosis

José Luis Ramírez Arias

RESPONSABILIDAD PROFESIONAL

Professional Responsibility

Complicaciones turbinoplastia..... 46

Turbinoplasty complications

María del Carmen Dubón Peniche, María Eugenia Romero Vilchis

BOLETÍN DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, MÉXICO

Bulletin of the National Academy of Medicine, Mexico

Impacto Socioeconómico del manejo del asma..... 53

Socioeconomic impact of asthma treatment

CONOCE TU FACULTAD

Get to Know your School

Coordinación de Servicios a la Comunidad..... 59

Community Services Coordination

Arturo Ruiz Ruisánchez, Jonathan J. Tenorio Rojas

ARTE Y MEDICINA

Medicine and Art

Corazón, nido de sentimientos 63

The heart, nest of the feelings

Rafael Álvarez Cordero

Editorial

De células germinales y corazones viejos *On stem cells and aged hearts*

En este número se presentan dos artículos por demás interesantes que abordan de una manera u otra el principio y el fin de la vida.

Los descubrimientos de la embriología —que ya nos asombraban desde hace más de 50 años cuando la doctora Amelia Sámano Bishop nos iniciaba en esa disciplina— han tenido en los últimos años un desarrollo extraordinario, y la aplicación de esos conocimientos, en donde al parecer se mezclan la fantasía y la realidad, promete un avance espectacular en el manejo de las enfermedades; me refiero a las células germinales.

Las células germinales o células troncales (comúnmente llamadas células madre) tienen capacidad de autorrenovarse mediante divisiones mitóticas (y seguir siendo idénticas a sí mismas) o bien de continuar la diferenciación para la que están programadas y producir uno o más tejidos maduros, funcionales y plenamente diferenciados.

Si todos estos conocimientos no son nuevos, lo que es nuevo es la posibilidad de que estas células puedan ser aisladas adecuadamente y conservadas para, al ser inyectadas en diversos tejidos, “imitarlos” y formar nuevas células, logrando así una verdadera regeneración tisular.

Las experiencias al respecto son cada vez más importantes; en este número se presenta un artículo de revisión de los doctores Kelvin I. Afrashtehfar de Montreal y Agustín Zerón de la Universidad Intercontinental de México que señalan que, dado que a la fecha no existe el tratamiento periodontal ideal que logre una total regeneración de los tejidos perdidos, se ha implementado el uso de células progenitoras de ligamento periodontal en la ingeniería tisular para el desarrollo de nuevas terapias de regeneración periodontal.

El ejemplo no es único, en nuestro país, la experiencia más importante se realizó desde hace unos años en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuando el grupo comandado por el doctor Rubén Arguero inyectó una preparación especial de células madre en el tabique interventricular de pacientes con insuficiencia cardíaca grave, logrando que esas células produjeran nuevos tejidos y el corazón literalmente rejuveneciera con un resultado clínico sorprendente; seguramente estos estudios y estos tratamientos serán más completos en el futuro, y lograrán lo que hasta hace poco tiempo se consideraba imposible.

Y en el otro extremo de la vida, aparece en este número un trabajo que se puede llamar de revisión, pero también de reflexión, sobre lo que ocurre en el corazón del anciano. En este sentido la vida ha cambiado, es conocido el dato de que hacia la primera mitad del siglo XX el promedio de vida era 45 años, y actualmente supera los 70; esto tiene repercusiones importantes en todos los órdenes: social, asistencial, cultural, etc., y aún no sabemos qué hacer con los más de ocho millones de viejos que ya hay en el país.

En el trabajo del doctor José Fernando Guadalajara Boo, se analizan los cambios celulares y funcionales del corazón del viejo, y se señala con todo detalle cuáles son las alteraciones que determinan que la función miocárdica falle en forma progresiva; pero lo interesante, derivado de estudios en esta última década, es que se ha comprobado que el corazón es un órgano dinámico que se renueva a través del tiempo mediante el recambio de cardiomiocitos durante toda la vida, de modo que se calcula que el compartimento miocítico se reemplaza 15 veces en la mujer y 11 veces en el hombre de los 20 a los 100 años, lo cual permite aventurar que en el futuro se podrá mejorar este recambio para prolongar la vida útil de un corazón, como lo comprobaron los trabajos del doctor Arguero.

Todo esto permite reflexionar sobre algo importante para ti, estudiante o amante de la Medicina, debemos pensar, por un lado, que en el futuro próximo se requerirán más y más expertos en geriatría y gerontología, disciplina que hoy no es muy atractiva para quienes quieren ser médicos, y por otro lado, el conocimiento de los procesos de envejecimiento y la potencialidad de los tratamientos con células madre constituyen áreas de investigación con un enorme potencial. Productos “milagro” aparte, la realidad es que la vejez de hoy no se parece nada o casi nada a la vejez de hace cien años, y nosotros como médicos debemos actualizar no sólo nuestros conocimientos sino también nuestra actitud hacia los individuos viejos, eufemísticamente llamados de la “tercera edad” o “adultos mayores”.

Así, desde el principio de la vida hasta sus últimos capítulos, hay mucho que aprender y mucho aún por descubrir. ●

Por mi raza hablará el espíritu

Rafael Álvarez Cordero

Editor

Potencial de regeneración periodontal por medio de células progenitoras obtenidas del ligamento periodontal

Kelvin I. Afrashtehfar^a, Agustín Zerón^b



Archivo

Resumen

La ingeniería tisular en la regeneración de tejidos ha logrado grandes avances en la señalización molecular y en la estructuración de una red para el andamiaje celular, sin embargo el otro elemento clave es la célula.

A la fecha no existe el tratamiento periodontal ideal que logre una total regeneración de los tejidos perdidos. Actualmente se ha implementado el uso de células progenitoras de ligamento periodontal en la ingeniería tisular para el desarrollo de nuevas terapias de regeneración periodontal.

Realmente resulta emocionante involucrarse y conocer de estos adelantos estando conscientes de que muy pronto se podrá tener acceso a ellos, para el beneficio de los individuos que requieran de este nuevo servicio médico estomatológico.

Palabras clave: regeneración periodontal, ingeniería tisular, ligamento periodontal, células madre, células progenitoras.

Periodontal regenerative potential through stem cells obtained from the periodontal ligament Abstract

Tissue engineering has made great advance in molecular signaling and the establishment of a network for cellular scaffolding, however the other key element is: the cell.

To date there is no ideal periodontal treatment to achieve a complete regeneration of lost tissues. It has now been implemented the use of periodontal ligament progenitor cells in tissue engineering to develop new therapies for periodontal regeneration.

It really is exciting to get involved and apply these advances that will soon be able to access them, for the benefit of people who need this new stomatological medical service.

Key words: periodontal regeneration, tissue engineering, periodontal ligament, stem cell, progenitor cells.

“La necesidad es la madre de todas las invenciones”

PLATÓN

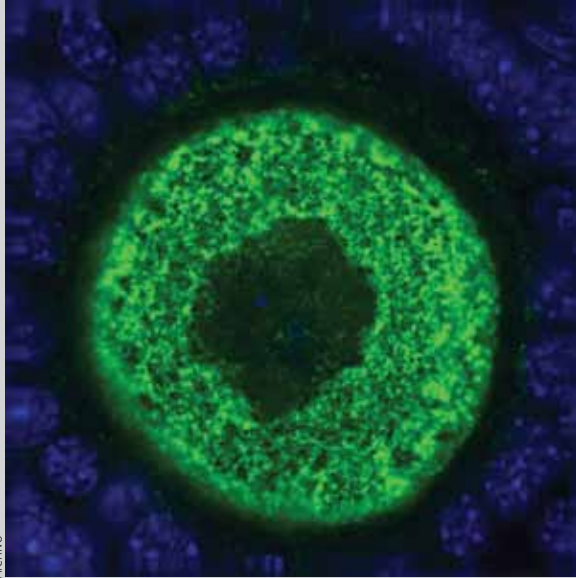
La ingeniería tisular es una área de la ciencia contemporánea basada en los principios de la biología celular, bioingeniería, biomateriales, bioquímica y biofísica enfocada a resolver los problemas clínicos

^aDepartamento de Prostodoncia en McGill University y Jewish General Hospital. Montreal, Quebec. Canadá.

^bCoordinador del Posgrado de Periodontología, Universidad Intercontinental. Profesor ADM. Profesor de la Facultad de Odontología de la UNAM. México, DF.

Correos electrónicos: kelvin.afrahtehfar@mail.mcgill.ca
zeron@periodontologia.com

Recibido: 29-agosto-2011. Aceptado: 02-febrero-2012.



Archivo

La ingeniería tisular es una área de la ciencia contemporánea basada en los principios de la biología celular, bioingeniería, biomateriales, bioquímica y biofísica enfocada a resolver los problemas clínicos y quirúrgicos derivados de la pérdida de órganos o tejidos y sus defectos funcionales

y quirúrgicos derivados de la pérdida de órganos o tejidos y sus defectos funcionales¹.

La periodontitis es una enfermedad infecciosa del biofilm microbiano que afecta inicialmente a los tejidos de soporte dentario. Su principal característica clínica es la pérdida progresiva de la inserción colágena con la formación progresiva de defectos óseos y gingivales. La periodontitis crónica es la causa más común de pérdida dentaria en pacientes adultos, y en pacientes jóvenes la destrucción tisular resulta de las formas agresivas de la periodontitis que suman la susceptibilidad genética y la virulencia bacteriana².

Numerosos estudios han demostrado que la regeneración tisular guiada (RTG), la aplicación tópica de proteínas derivadas de la matriz del esmalte (EMG) y el uso de diversos factores de crecimiento polipéptido, pueden regenerar tejidos periodontales³. La principal estrategia de la terapia regenerativa es estimular a las células somáticas para formar nuevamente los tejidos perdidos. Las células somáticas endógenas que tienen el potencial de regeneración, están presentes en los mismos tejidos y son el factor más importante para regenerar a cada estructura tisular.

Las principales indicaciones clínicas para la regeneración tisular, actualmente se limitan a defectos intraóseos de 2 y 3 paredes, o a lesiones en furcaciones grado II. Por lo que se busca intensamente ampliar las capacidades celulares para la regeneración y mejorar las indicaciones para aplicar principios de ingeniería tisular a los tejidos afectados por una periodontitis.

LA CLAVE DE LA REGENERACIÓN

La regeneración tisular requiere de 3 elementos clave: las células, un andamiaje celular y señales moleculares¹. La ingeniería tisular en la regeneración de tejidos ha logrado grandes avances en la señalización molecular y en la estructuración de una red para el andamiaje celular, sin embargo el otro elemento clave es *la célula*. Aún no ha sido completamente entendida la regulación genómica de cada célula para poder desarrollar una movilización, diferenciación y, por lo tanto, la expresión de sus propios genes para obtener la regeneración de todas las estructuras *de novo*.

Durante la diferenciación celular, ciertos genes son expresados mientras que otros son reprimidos. Este proceso es regulado por la expresión genética

de cada célula. Así, la célula diferenciada expresará ciertos genes y adquirirá determinadas funciones.

Regenerar es volver al gen, retomar los principios del génesis o recordar a la primera generación que se desarrolla a partir de uno o varios genes para que célula a célula expresen una gran variedad de señales moleculares y factores de crecimiento mitogénicos (PDGF o FGF-2) que expanden la población celular y factores de crecimiento morfogenéticos como las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) que derivan a poblaciones celulares con potencial génico para la angiogénesis, osteogénesis, fibrogénesis y cementogénesis⁴.

Todas las células tienen un linaje o progenie celular y molecular. Las células madre son totipotenciales y su amplia diferenciación puede formar todos los tipos celulares que integran a un ser vivo. Dependiendo de su estado, la diferenciación torna a células germinales con capacidad pluripotencial que formarán órganos, y las células troncales multipotenciales para formar determinados tejidos (**figura 1**).

LA EXPRESIÓN CELULAR Y LA DEFINICIÓN TISULAR

Si bien, a la fecha no existe el tratamiento periodontal ideal que logre una total regeneración de los tejidos perdidos⁵, actualmente se ha implementado el uso de células progenitoras (también llamadas células troncales o células madre) obtenidas de ligamento periodontal (PDLSC, por sus siglas en inglés) en la ingeniería tisular para el desarrollo de nuevas terapias de regeneración periodontal⁶.

En la década reciente se han desarrollado múltiples trabajos para impulsar el cultivo de células del ligamento periodontal humano de dientes permanentes como posible fuente de células para la regeneración periodontal.

Las células madre mesenquimales posnatales del ligamento periodontal expresan marcadores de superficie, como Stro-1, CD105 (endoglina, antígeno SH2), CD146 (MUC 18) y CD166 (ALCAM, antígeno SB10), y tienen una capacidad pluripotente para diferenciarse *in vitro* en adipocitos, osteoblastos-cementoblastos para formar los tejidos de inserción periodontal cuando se trasplantan en ratones inmunocomprometidos⁷⁻⁹.

Las células con las características de las supuestas células madre mesenquimales se han encontrado en la regeneración de tejidos periodontales, lo que implica su participación en la regeneración periodontal¹⁰.

Las propiedades de las células troncales también se han observado en células derivadas de otros tejidos dentales, incluyendo la pulpa de dientes humanos deciduos¹¹ y se encontró que tenían una gran capacidad proliferativa y expresan marcadores vasculares relacionados, como factor básico de crecimiento de fibroblastos y la endostatina. Además, estas células son capaces de generar hueso robusto *in vivo*^{12,13}.

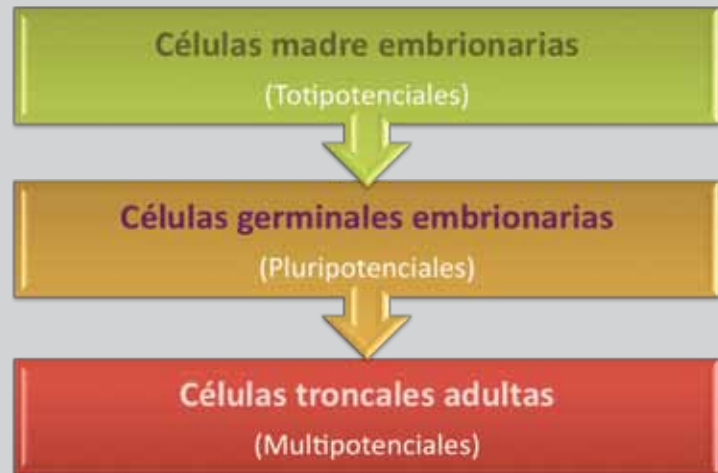
Estos hallazgos sugieren que el ligamento periodontal de dientes temporales y permanentes pueden constituir una fuente de células troncales para potenciales aplicaciones clínicas. Sin embargo, se deben investigar todavía la significancia clínica de las diferencias fenotípicas de las células progenitoras: células progenitoras mesenquimales (MPC), ligamento periodontal de permanentes (PePDL) y ligamento periodontal de deciduos (DePDL)¹⁴.

De igual forma, la identificación y caracterización de células troncales presentes en el tejido gingival también puede dar información valiosa sobre la función y el potencial de regeneración de este tejido para ser aplicado en la terapia regenerativa. El tejido conectivo gingival puede ser otro reservorio de MPC que podrían utilizarse en los procedimientos de regeneración periodontal basada en la ingeniería tisular¹⁵.

Células progenitoras obtenidas del ligamento periodontal

Las poblaciones de células-parecidas estromales/progenitoras mesenquimales derivadas de médula ósea adulta (BMSC), pulpa dental (DPSC) y PDLSC tiene la habilidad de diferenciarse en células de tejidos mesenquimales y no-mesenquimales *in vitro* e *in vivo*. Las poblaciones de células madres similares a las mesenquimales expandidas por cultivo son una mezcla heterogénea de células progenitoras comprometidas que exhiben potenciales de desarrollo y crecimiento alterado¹⁶. En un estudio se mostró que el tejido de PDL humano contiene 27% de

Figura 1. Diferenciación de las células madre. Conforme se va desarrollando el embrión, sus células van perdiendo la propiedad *totipotencial* de forma progresiva. Las células pluripotentes (células madre embrionarias) tienen capacidad para diferenciarse en cualquier célula del organismo. Conforme avanza el desarrollo embrionario se forman diferentes poblaciones de células troncales con potencialidad restringida a su propio espacio para la regeneración tisular.



células positivas STRO-1 con un 3% fuertemente positivos. Con lo que se concluye el potencial para regenerar tejidos periodontales¹⁷.

Para la reparación del ligamento periodontal se ven involucradas células progenitoras mesenquimales capaces de formar fibroblastos, osteoblastos y cementoblastos¹⁷. La regeneración completa y predecible de estructuras periodontales complejas, que incluyen cemento, ligamento periodontal (PDL) y hueso alveolar, ha sido un reto mayor para investigadores periodontales¹⁸. Las células progenitoras multipotentes derivadas de ligamento periodontal representan fuentes de células prometedoras para regeneración periodontal¹⁹. En un estudio reciente realizado por Wada et al, examinaron las propiedades inmunomodulatorias de las PDLSC como candidatas para nuevas terapias alogénicas basadas en células progenitoras. Obtuvieron resultados que sugieren que PDLSC y fibroblastos gingivales (GF) poseen propiedades inmunosupresivas mediadas, en parte por factores solubles producidos por células mononucleares sanguíneas (PBMNC) activadas.⁶

Liu et al, trasplantaron PDLSC autólogo a defectos periodontales creados quirúrgicamente a modelos porcinos miniatura, del cual se obtuvo regeneración de los tejidos periodontales satisfactoria, sugiriendo que es a través de la ingeniería tisular con células madre, un tratamiento favorable para periodontitis²⁰.

En el 2009 Kim et al, realizaron un estudio piloto en el que intentaron regenerar hueso alveolar al trasplantar PDLSC en defectos periimplantarios en un modelo canino. El grupo PDLSC presentó una alta formación de hueso nuevo comparado con el grupo control. Un 31.90 contra un 23.13% a las 8 semanas respectivamente, y un 16.51 contra un 28.36% a las 16 semanas²¹.

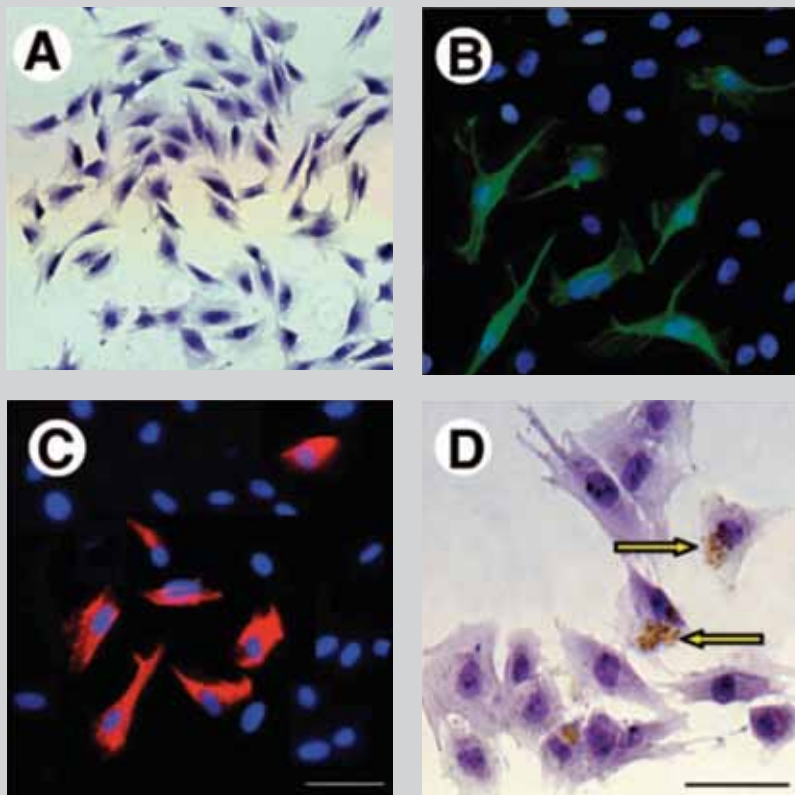
Existen estudios que han demostrado que el ácido retinoico (RA) y la dexametasona (Dex) inducen osteogénesis de células progenitoras posnatales.

Recientemente Chadipiralla et al, en un estudio comparativo mostraron que la influencia de RA en la diferencia osteogénica de células troncales pulpares humanas de dientes deciduos exfoliados (SHED) y PDLSC fue significativamente más fuerte que al

Figura 2.

Caracterización de células madre de ligamento periodontal (PDLSC) del cerdo miniatura.

A) Las colonias individuales de PDLSC cultivadas vislumbraron células similares a fibroblastos bajo un microscopio de luz. **B-D)** Se demostró una pigmentación positiva en PDLSC por medio inmunohistoquímica como STRO-1, **(B)**, Nestin **(C)** y ALP **(D)**. Fuente: Liu et al. Stem Cells 2008²⁰.



Fotografías otorgadas por los autores del artículo

usar Dex¹⁹. Al combinar el tratamiento de la RA con insulina puede ser una mejor opción para inducir diferenciación osteogénica.

Se evidenció que una proliferación celular significativamente más alta de PDLSC resulta en mayores depósitos de calcio después de 3 semanas de cultivo, lo que sugiere que las PDLSC son una fuente mejor de células madre osteogénicas. La regeneración periodontal por PDLSC-mediadas autólogas mostraron que las PDLSC-alveolares (a-PDLSC) pueden lograr reconstruir hueso alveolar de mejor calidad que las PDLSC-radiculares (r-PDLSC). Sus resultados sugieren que las PDLSC pueden tener características diferentes razonables dependiendo de su localización. A-PDLSC pueden tener un efecto sinérgico con r-PDLSC en regeneración periodontal¹⁸.

El ligamento periodontal contiene células progenitoras que tienen el potencial de diferenciarse en osteoblastos comparable con células madre de médula ósea caracterizadas previamente (**figura 2**). Esta población adulta de PDLSC puede utilizarse para procedimientos terapéuticos potenciales relacionados a regeneración periodontal en defectos óseos en proximidad con órganos dentarios¹⁷, e inclusive para implantes dentales²¹.

DISCUSIÓN

Sin duda, los avances tecnológicos pertenecientes a la medicina regenerativa que nos ha tocado presenciar recientemente, nos dan esperanza para regenerar los tejidos perdidos o faltantes para devolver la función y estética cumpliendo con principios biológicos. En realidad resulta emocionante involucrarse

y conocer de estos adelantos estando conscientes de que muy pronto se podrá tener acceso a ellos, para el beneficio de los individuos que requieran de este nuevo servicio médico estomatológico. Sería de gran utilidad implementarse para solucionar la prevalencia epidemiológica de la enfermedad periodontal, que es de importancia al área de salud pública.

CONCLUSIÓN

La revisión y análisis de literatura presente sustenta la posibilidad de usar PDLSC autólogas como una medida terapéutica para tratar las secuelas de la periodontitis y los defectos óseos periodontales en humanos. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Slavkin HC, Bartold PM. Challenges and potential in tissue engineering. *Periodontol* 2000. 2006;41:9-15.
2. Pocolos DK, Lerche-Sehm J, Abron A, et al. Infection patterns in chronic and aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32(10):1055-61.
3. Haghghati F, Saaveh G. Essentials in Periodontal Regeneration. *J Dent Tehran Uni Med Sci*. 2007;4(2):78-88.
4. Hughes-Fulford M, Li CF. The role of FGF-2 and BMP-2 in regulation of gene induction, cell proliferation and mineralization. *J Orthop Surg Res*. 2011;6(1):8.
5. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993; 260:920-6.
6. Wada N, Menicanin D, Shi S, Bartold PM, Gronthos S. Immunomodulatory properties of human periodontal ligament stem cells. *J Cell Physiol*. 2009;219(3):667-76.
7. Seo BM, Miura M, Gronthos S, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*. 2004;364:149-55.
8. Nagatomo K, Komaki M, Sekiya I, et al. Stem cell properties of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res*. 2006;41:303-10.
9. Gay IC, Chen S, MacDougall M. Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. *Orthod Craniofac Res*. 2007;10:149-60.
10. Lin NH, Menicanin D, Mrozik K, Gronthos S, Bartold PM. Putative stem cells in regenerating human periodontium. *J Periodontal Res*. 2008;43:514-23.
11. Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:5807-12.
12. Seo BM, Sonoyama W, Yamaza T, et al. SHED repair critical-size calvarial defects in mice. *Oral Dis*. 2008;14:428-34.
13. Zheng Y, Liu Y, Zhang CM, et al. Stem cells from deciduous tooth repair mandibular defect in swine. *J Dent Res*. 2009;88:249-254.
14. Gonzales SK, Lopes TR, Dela Coletta R, et al. Mesenchymal stem cell properties of periodontal ligament cells from deciduous and permanent teeth. *J Periodontol*. 2010; 81:1207-15.
15. Mitran TI, Grob MS, et al. Culture and characterization of mesenchymal stem cells from human gingival tissue. *J Periodontol*. 2010;81:917-25.
16. Menicanin D, Bartold PM, Zannettino AC, Gronthos S. Identification of a common gene expression signature associated with immature clonal mesenchymal cell populations derived from bone marrow and dental tissues. *Stem Cells Dev*. 2010 Oct;19(10):1501-10.
17. Gay IC, Chen S, MacDougall M. Isolation and characterization of multipotent human periodontal ligament stem cells. *Orthod Craniofac Res*. 2007;10(3):149-60.
18. Wang L, Shen H, Zheng W, et al. Characterization of stem cells from alveolar periodontal ligament. *Tissue Engineering Part A*. 2011;17(7-8): 1015-26.
19. Chadipiralla K, Yochim JM, Bahuleyan B, et al. Osteogenic differentiation of stem cells derived from human periodontal ligaments and pulp of human exfoliated deciduous teeth. *Cell Tissue Res*. 2010;340(2):323-33.
20. Liu Y, Zheng Y, Ding G, et al. Periodontal ligament stem cell-mediated treatment for periodontitis in miniature swine. *Stem Cells*. 2008;26(4):1065-73.
21. Kim SH, Kim KH, Seo BM, et al. Alveolar bone regeneration by transplantation of periodontal ligament stem cells and bone marrow stem cells in a canine peri-implant defect model: a pilot study. *J Periodontol*. 2009;80(11): 1815-23.

Las propiedades de las células madre también se han observado en células derivadas de otros tejidos dentales, incluyendo la pulpa de dientes humanos y se encontró que tenían una gran capacidad proliferativa y expresan marcadores vasculares relacionados, como factor básico de crecimiento de fibroblastos y la endostatina. Estas células son capaces de generar hueso robusto en vivo. Estos hallazgos sugieren que el ligamento periodontal de dientes temporales y permanentes pueden constituir una fuente de células madre para aplicaciones clínicas.

Calidad de vida en mujeres durante su climaterio

Epifanio Andrés Cruz Martínez^a, Verónica Cruz Anguiano^b,
Jorge Martínez Torres^c, Darinel Boo Vért^d



Archivo

Resumen

Objetivo: Determinar la calidad de vida que presenta una población femenina en etapa de climaterio que asiste a consulta externa de atención primaria en Tapachula Chiapas.

Material y métodos: Estudio descriptivo transversal, prospectivo de mujeres con sintomatología climatérica de 45-59 años de edad; se registraron variables sociodemográficas y familiares. Se aplicaron el índice de Kupperman para evaluar la gravedad de los síntomas menopáusicos y climatéricos, y el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia (MENQOL). Se realizó estadística descriptiva, prueba de F para diferencias entre los promedios de las dimensiones de ambos cuestionarios, χ^2 para diferencia de proporciones, valor de p e intervalos de confianza para significancia estadística.

Resultados: Se entrevistaron 499 mujeres, la media de edad fue 50.3 años. De acuerdo al índice de Kupperman los reac-

tivos con media mayor fueron sofocaciones-sudoraciones, irritabilidad-nerviosismo, insomnio, parestesias y melancolía. La gravedad de la sintomatología climatérica fue 71.15% con síntomas leves, el 24.85% síntomas moderados y 4% síntomas graves. En el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia las medias mayores corresponden a las dimensiones físicas y psicosocial, mientras que las medias menores corresponden a las dimensiones sexuales y vasomotoras.

Conclusiones: Se encontró una correlación positiva entre el puntaje total del índice de Kupperman para sintomatología climatérica y menopáusica en relación al Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia ($p = 000$), las dimensiones de calidad de vida más afectadas fueron vasomotor y físico.

Palabras clave: calidad de vida, climaterio, cuestionario, mujeres.

Quality of life in women during their climacteric

Abstract

Objective: To determine quality of life level in women at climacteric stage, in a primary care treatment center at Tapachula Chiapas.

Material and methods: This is a transversal, descriptive, prospective study, realized in female population with climac-

^aInstituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Tapachula, Chiapas, México.

^bHospital General de Zona 1, IMSS. Tapachula, Chiapas, México.

^cJefatura de Servicios de Prestaciones Médicas. Delegación IMSS. Quintana Roo, México.

^dHospital General Sub Zona con Medicina Familiar 19 IMSS. Huixtla, Chiapas, México.

Correo electrónico: jorge.martinez@imss.gob.mx

Recibido: 06-05-2011. Aceptado: 21-05-2012.

El climaterio ocurre entre la quinta y sexta década de la vida, en esta etapa se despiertan en la mujer sentimientos desfavorables con diversas intensidades. Esta predisposición negativa de la mujer hacia el climaterio se explica por las pérdidas psicológicas que sufre durante esta época de la vida, por las situaciones de crisis que ocurren en su familia y por los prejuicios sociales hacia la menopausia.



teric criteria from 45 to 59 years; variables were registered as socio demographic and familiar. We practice Kupperman Index to estimate the strictness of the climateric symptoms and the specific menopause quality of life questionnaire (MENQOL). We made statistical descriptive analysis. F-test to determine differences between mean's dimensions, chi-square to proportion differences, p value and confidence intervals for statistical significance.

Results: We interviewed 499 women with inclusion criteria; the average age was 50.3 years. In concordance to Kupperman Index those with a highest stage in the items lack of oxygen-sweat, bad temper, anxiety, insomnia, paresthesias and melancholy. The strictness of the climacteric symptoms were vale as 71.15% of the population were staged at slight symptoms, 24.85% moderated symptoms and 4% severe symptoms. In specific menopause quality of life questionnaire, we found that major average where associated to physical and psycho-social dimensions, while minor averages corresponds on sexual and vasomotor dimensions.

Conclusions: We found a positive correlation between Kupperman index at the field of climateric symptomatology and specific menopause quality of life questionnaire ($p=000$), most affected dimensions were vasomotor alterations and physical.

Key Words: Quality of life, climateric, questionnaire, woman.

INTRODUCCIÓN

El climaterio es un periodo de transición que pone término a la capacidad reproductiva de la mujer¹. Inicia varios años antes de que se produzca la menopausia o cese del periodo menstrual y como mínimo se prolonga hasta el primer año siguiente a la menopausia^{2,3}. Es un periodo que se caracteriza por la disminución de las funciones ováricas productoras de hormonas, sobre todo por la intensa variabilidad en las concentraciones de estrógenos y progesterona³⁻⁵.

El climaterio ocurre entre la quinta y sexta década de la vida, de manera natural, en esta etapa se despiertan en la mujer sentimientos desfavorables con diversas intensidades. Esta predisposición negativa de la mujer hacia el climaterio se explica por las pérdidas psicológicas que sufre durante esta época de la vida, por las situaciones de crisis que ocurren en su familia y por los prejuicios sociales hacia la menopausia⁶.

Los cambios hormonales se asocian a diversas manifestaciones clínicas que implican cambios psíquicos, sociales, culturales y biológicos^{1,5,7}. Entre la sintomatología asociada al síndrome climatérico se encuentran síntomas vasomotores (bochornos,

Tabla 1. Gravedad de sintomatología climatérica y variables sociodemográficas y familiares							
Variable	Climaterio						Valor de p
	Ligero		Moderado		Grave		
Nivel socioeconómico	N	%	N	%	N	%	NS
Muy bajo	83	23.4	32	25.8	5	25.0	
Bajo	146	41.1	65	52.4	9	45.0	
Medio	69	19.4	17	13.7	1	5.0	
Medio alto	8	2.3	1	0.8	3	15.0	
Alto	49	13.8	9	7.3	2	10.0	
Total	355	100	124	100	20	100	
Estado civil							
Soltera	49	13.8	21	16.9	3	15.0	
Casada	205	57.7	59	47.6	11	55.0	
Viuda	23	6.5	10	8.0	1	5.0	
Unión libre	47	13.3	18	14.5	2	10.0	
Divorciada	20	5.6	8	6.5	1	5.0	
Separada	11	3.1	8	6.5	2	10.0	
Total	355	100	124	100	20	100	
Ocupación							
Ama de casa	230	64.8	79	63.7	14	70.0	
Profesionista	45	12.7	11	8.9	2	10.0	
Comerciante	12	3.3	11	8.9	0	0.0	
Otra	68	19.2	23	18.5	4	20.0	
Total	355	100	124	100	20	100	
Estructura familiar							
Nuclear	320	90.1	110	88.7	19	95	
Extensa	34	9.6	14	11.3	0	0	
Extensa compuesta	1	0.3	0	0	1	5	
Total	355	100	124	100	20	100	
Desarrollo familiar							
Moderna	125	35.2	42	33.8	6	30	
Tradicional	230	64.8	82	66.2	14	70	
Total	355	100	124	100	20	100	

Fuente: Encuestas de mujeres en etapa de climaterio, Tapachula, Chiapas, México.

sudoraciones nocturnas), cambios en el patrón sueño-vigilia, cambios de humor o estabilidad emocional, disfunciones sexuales, problemas con la concentración y la memoria³. El síndrome climatérico puede ser tan intenso que ocasiona cambios en la calidad de vida de las mujeres menopáusicas⁵.

Los estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que el estrógeno ejerce una influencia positiva no sólo en la inestabilidad vasomotora, al reducir el número e intensidad de los bochornos y las sudoraciones, sino también en los trastornos psico-

lógicos como la depresión, las enfermedades de la conducta sexual y afectiva y el declinamiento de la función cognitiva. Se pueden experimentar varios trastornos psicológicos durante el climaterio: depresión involutiva, cambios en el humor, trastornos del sueño, nerviosismo, ansiedad y pérdida de la concentración⁸.

En la evaluación de las consecuencias clínicas que el climaterio y la menopausia tienen en la población femenina, existen escalas clínicas, entre las cuales se encuentra el índice de Kupperman desa-

rrollado en 1953, utilizado para evaluar la gravedad de los síntomas menopáusicos y climatéricos⁹.

Por otra parte, el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia (MENQOL, Menopause Quality of Life), es un instrumento especialmente concebido para valorar calidad de vida en el climaterio, desde la perspectiva propia de las mujeres¹⁰.

La finalidad del presente estudio es determinar la calidad de vida que presenta una población femenina durante el periodo climatérico que asiste a consulta externa de atención primaria en Tapachula Chiapas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal, prospectivo, la población de estudio se seleccionó mediante un muestreo no probabilístico, fue una muestra de 499 derechohabientes mujeres que cumplieron los criterios de selección: personas con síntomas de climaterio de 45 a 59 años de edad (intervalo de edad correspondiente a presentación del síndrome climatérico) que acudieron a consulta externa de medicina familiar de la UMF 11 y HGZ 1 del Instituto Mexicano de Seguro Social en Tapachula, Chiapas; sin presentación de patología cronicodegenerativa o psiquiátrica, se registraron edad, ocupación, nivel socioeconómico¹¹, estado civil, número de embarazos, estructura familiar, desarrollo familiar.



Archivo

Previo consentimiento informado se les aplicaron 2 cuestionarios: el índice de Kupperman para evaluar la severidad de los síntomas menopáusicos y climatéricos, que incluye 11 categorías: vasomo-

Tabla 2. Medias del índice de Kupperman

Dominio	Media	Desviación estándar
Sofocaciones y sudoraciones	4.06	4.40
Parestesias	1.09	1.40
Insomnio	1.62	1.90
Irritabilidad, nerviosismo	2.14	2.05
Melancolía	0.94	0.96
Vértigo, mareos	0.57	0.76
Fatiga	0.66	0.83
Artralgias y mialgias	0.88	0.89
Cefalea	0.70	0.92
Palpitaciones	0.58	0.82
Hormigueo	0.46	0.69

Fuente: Encuestas de mujeres en etapa de climaterio, Tapachula, Chiapas, México.

Tabla 3. Medias de las dimensiones del cuestionario MENQOL

Dimensiones	Media	Desviación estándar
Vasomotor	6.41	4.40
Psicosocial	17.54	8.15
Físico	40.1	16.8
Sexual	8.36	5.76

Fuente: Encuestas de mujeres en etapa de climaterio, Tapachula, Chiapas, México.

Tabla 4. Diferencias entre las dimensiones del MENQOL y promedios globales del índice de Kupperman

Dimensión	ANOVA	
	F	P
Vasomotor	3.16	0.014
Psicosocial	1.05	0.379
Físico	2.06	0.084
Sexual	0.99	0.411

Fuente: Encuestas de mujeres en etapa de climaterio, Tapachula, Chiapas, México.

tor, parestesias, insomnio, nerviosismo, melancolía, vértigo, cansancio, artralgias y mialgias, cefaleas, palpitaciones y hormigueos, cada categoría es evaluada con una escala de 0-4 (0, sin síntoma; 4, grave), el puntaje total evalúa la severidad de los síntomas, y el MENQOL, que tiene una estructura de 4 dominios: vasomotor, físico, psicosocial y sexual, se saca el puntaje de cada área o dominio en particular.

Los datos obtenidos se capturaron en el programa SPSS versión 12. Se realizó estadística descriptiva, prueba de F para diferencias entre las dimensiones de ambos cuestionarios, χ^2 para diferencia de proporciones y valor de p e intervalos de confianza para significancia estadística.

RESULTADOS

Se entrevistó a un total de 499 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, la media de edad fue 50.3 ± 4.9 años, la edad más frecuente de presentación de síntomas de climaterio fue a los 45 años con 13.8%. El 64.7% de las mujeres tienen ocupación de amas de casa, el 68% tienen nivel socioeconómico bajo y muy bajo, el 55.1% son casadas, el promedio fue de 3.14 hijos por mujer, el más frecuente fue de 26.7% con 3 hijos, el 90%

tiene estructura familiar nuclear, el 65.3% tiene un desarrollo familiar tradicional. Se observa que en la sintomatología del climaterio de acuerdo al índice de Kupperman y las variables demográficas y familiares no existen diferencias estadísticamente significativas en relación a la gravedad de los síntomas (**tabla 1**).

De acuerdo al índice de Kupperman los reactivos que presentaron una media mayor fueron sofocaciones y sudoraciones (4.06), irritabilidad y nerviosismo (2.14), insomnio (1.62), parestesias (1.09) y melancolía (0.94) (**tabla 2**). Así también se observa que en la gravedad de la sintomatología climaterica el 71.15% estaba dentro de síntomas ligeros, el 24.85% en síntomas moderados y el 4% con síntomas graves.

En relación al Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia, las medias mayores corresponden a las dimensiones físico (40.1) y psicosocial (17.54), mientras que las medias menores corresponden a las dimensiones sexuales (8.36) y vasomotoras (6.41) (**tabla 3**).

Se observaron diferencias significativas en los promedios de la dimensión vasomotor (F 3.16; p = 0.014) y físico (F 2.06; p = 0.084) del cuestionario MENQOL al comparar con los promedios

globales de los síntomas del índice de Kupperman (tabla 4).

Discusión

El impacto que tiene el climaterio sobre las mujeres es de gran importancia, ya que involucra cambios en lo emocional, físico, biológico y psicosocial, con ello tiene repercusiones en el deterioro en su funcionamiento diario y personal, de ahí la importancia de medir la calidad de vida de las mujeres en esta etapa de la vida, sobre todo, cuando en la actualidad el promedio de vida de las personas se ha incrementado.

En las evaluaciones de las mujeres para determinar la severidad de los síntomas climatéricos se encontró que sólo el 28.85% mostraron síntomas moderados a graves, mientras que el resto (71.15%) corresponde a sintomatología leve. No se encontró una correlación entre la gravedad de los síntomas con las variables sociodemográficas y familiares. El número de hijos en promedio por persona, es similar al reportado a otros estudios, con promedio de 3 hijos por persona^{12,13}. ●

CONCLUSIONES

Se encontró una correlación positiva entre el puntaje total del índice de Kupperman para sintomatología climatérica y menopáusica en relación al Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia ($p = 000$), las dimensiones de calidad de vida más afectadas fueron los aspectos vasomotor y físico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vázquez E, Garrido F, MacGregor C, Tamayo J, López L, Parra S, et al. Reproducibilidad de un cuestionario para el estudio del climaterio. *Salud Pública Mex.* 1996;38:363-70.
2. Canto de Cetina TE, Polanco L. Climaterio y menopausia. Las consecuencias biológicas y clínicas del fallo ovárico. *Rev Biomed.* 1996;7:227-36.
3. Legorreta D. La atención de los síntomas psicológicos durante el climaterio femenino. *Avances en psicología Latinoamericana.* 2007;25(1):44-51.
4. López J, Terán E. Papel de los estrógenos como reguladores de la actividad del óxido nítrico. *Perinatología y reproducción humana* 1998; 12 Fascículo 2.
5. Carranza LS, Cruz CK. Relación entre los síntomas del

Los estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que el estrógeno ejerce una influencia positiva no sólo en la inestabilidad vasomotora, al reducir el número e intensidad de los bochornos y las sudoraciones, sino también en los trastornos psicológicos como la depresión, las enfermedades de la conducta sexual y afectiva y el declinamiento de la función cognitiva. Se pueden experimentar varios trastornos psicológicos durante el climaterio: depresión involutiva, cambios en el humor, trastornos del sueño, nerviosismo, ansiedad y pérdida de la concentración.

- climaterio y la calidad de vida. *Ginecol Obstet Mex.* 2008; 76(12):703-5.
6. Jiménez L, Pérez S. Actitud de la mujer en la menopausia y su influencia en el climaterio. *Ginec Obst Mex.* 1999; 67:319.
7. Casamadrid J. Climaterio y cultura. *Climaterio.* 1997;1(1): 24-8.
8. Genazzani A, Spinetti A, Gallo R. Menopausia y sistema nervioso central: opciones de intervención. *Climaterio.* 1999; 3(13):42-5.
9. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The menopause rating scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36. *Climacteric.* 2000;3:50-8.
10. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas.* 1996;24:161-75.
11. Quibrera R, Hernández HG, Aradillas C, González C, Calles J. Prevalencia de diabetes, intolerancia a la glucosa, hiperlipemia y factores de riesgo en función del nivel socioeconómico. *Rev Invest Clin.* 1994;46(1):25-36.
12. Chávez A, Andrade P, Rivera R. Validación de un cuestionario para la medición de las creencias sobre el climaterio. *Salud pública de Méx.* 2002;44(5).
13. Carmona M, Franco D, Calva A. Síntomas somáticos durante el climaterio, asociados con estados depresivos. *Perinatol Reprod Hum.* 1995;9(2):85-92.

Neuroprotección y traumatismo craneoencefálico



Julia Freeman-Woolpert

Francisco Estrada Rojo^a, Julio Morales Gómez^a, Erika Tabla Ramón^a, Barbara Solís Luna^a, Hilda Alejandra Navarro Argüelles^a, Marina Martínez Vargas^a, Adán Pérez Arredondo^a, Rubén González Rivera^b, Laura Elena Rodríguez Salazar^c, Luz Navarro^a

Resumen

Durante un proceso de lesión cerebral, por ejemplo en un traumatismo craneoencefálico, se activan respuestas que inducen daño cerebral o muerte celular; sin embargo, también se inducen respuestas de protección que intentan mantener la integridad y funcionalidad del cerebro; esto se conoce como neuroprotección. Efectivamente, posterior a un TCE, se desencadenan mecanismos que traen como consecuencia liberación de neurotransmisores excitadores tales como el glutamato, lo que provoca una entrada masiva de Ca^{2+} en las neuronas, activación de proteasas, lipasas, sintasa de óxido nítrico, endonucleasas, producción de radicales libres y potencialmente necrosis o apoptosis.

Aunque hay reportes de sustancias neuro o cerebroprotectoras desde hace más de 50 años, es al final de la década de los ochenta del siglo pasado cuando comienza a aparecer un gran número de publicaciones tratando de entender los mecanismos neuroprotectores desencadenados por un

insulto al cerebro. En este trabajo revisamos brevemente el concepto, la epidemiología y los diversos agentes que se han utilizado para disminuir el daño causado por un traumatismo craneoencefálico.

Palabras clave: neuroprotección, traumatismo craneoencefálico, antiexcitotóxicos, neuroesteroides, antiinflamatorios.

Neuroprotection and traumatic brain injury

Abstract

During a process of brain injury, e.g. head injury, responses to induce brain damage and / or cell death are activated, but also protective responses that attempt to maintain the integrity and functionality of the brain are induced. This is known as neuroprotection. Indeed a head injury triggers mechanisms that result in release of excitatory neurotransmitters such as glutamate, which causes an influx of Ca^{2+} into neurons, activation of proteases, lipases, nitric oxide synthase, endonucleases, free radicals production and potentially necrosis and / or apoptosis. Although the brain or neuroprotective substances research has more than 50 years, is at the end of the decade of 80's of last century when it began to appear a large number of publications trying to understand the neuroprotective mechanisms triggered by an insult to the brain. In this paper we briefly review the concept, epidemiology and strategies that have been used to minimize the damage caused by brain injury.

^a Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. México, DF.

^b Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. León de Los Aldama. Guanajuato, México.

^c Servicio de Urgencias del Hospital General de Zona no. 58 del IMSS. México, DF.

Correo electrónico: Inavarro@servidor.unam.mx

Recibido: 02-07-2011. Aceptado: 29-03-2012.

Key words: *neuroprotection, traumatic brain injury, antiexcitotoxic, neurosteroids, antiinflammatory.*

NEUROPROTECCIÓN

Aunque el empleo formal del término neuroprotección es relativamente reciente, desde la antigüedad se empleaban técnicas que pudieran considerarse como neuroprotectoras, por ejemplo, en la antigua Grecia los médicos utilizaban hipotermia para los traumatismos en la cabeza¹.

Formalmente la primera referencia en que se señala a una sustancia como neuroprotectora en el PUBMED data de 1953, sin embargo ya en la década de los treinta se hacía referencia al empleo de agentes deshidratantes como protectores cerebrales.

Neuroprotección se refiere al empleo de cualquier modalidad terapéutica que previene, retarda o “revierte” la muerte celular resultado de una lesión neuronal. En este sentido se podría considerar a la neuroprotección como una técnica de citoprotección similar a la cardioprotección o vasoprotección^{1,2}. Además vale la pena señalar que también se ha utilizado el término neuroprotección para referirse a las respuestas de autoprotección que el organismo despliega posterior a un evento traumático y que intentan mantener la integridad y funcionalidad del cerebro³. El manejo del término neuroprotección,



page2anesthesiology.org

El traumatismo craneoencefálico se define como una alteración en la función cerebral u otra evidencia de patología cerebral causada por una fuerza externa a causa de un impacto directo sobre el cráneo, aceleración o desaceleración rápida, penetración de un objeto (arma de fuego) u ondas de choque de una explosión.

en este sentido, es más reciente y hace énfasis al balance de las respuestas del organismo frente a un evento de isquemia o un traumatismo cerebral; por ejemplo, se conoce que ante un insulto al cerebro se activan respuestas que inducen muerte celular, entre las que se incluyen un incremento en la liberación de neurotransmisores excitadores, sobreproducción de radicales libres e inflamación. Sin embargo también se activan mecanismos de autoprotección como la producción de proteínas de choque térmico, de citocinas antiinflamatorias, de antioxidantes endógenos, o bien se activan sistemas inhibidores como el GABAérgico y el canabinérgico. El balance entre ambas respuestas determinará el destino final del tejido dañado³.

En particular, en esta revisión nos enfocaremos al daño que se presenta en un traumatismo craneoencefálico (TCE) y a los diversos agentes con propiedades neuroprotectoras que se han empleado.

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Se define al TCE como una alteración en la función cerebral u otra evidencia de patología cerebral, causada por una fuerza externa, la cual puede consistir en un impacto directo sobre el cráneo, aceleración o desaceleración rápida, penetración de un objeto (arma de fuego) u ondas de choque de una explosión⁴, con la presencia de al menos uno de los siguientes elementos: alteración de la conciencia o amnesia, cambios neurológicos o neurofisiológicos, diagnóstico de fractura de cráneo o lesiones intra-

craneanas y ocurrencia de muerte como resultado final del traumatismo.

Debido a estos parámetros, la gravedad de un TCE puede variar desde leve (cambio temporal al estado de conciencia) a grave (período extendido de inconciencia o amnesia después de la lesión)^{5,6}. A escala mundial el TCE es un problema grave de salud pública que contribuye de manera importante al número de muertes y casos de discapacidad permanente. Anualmente el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de Estados Unidos de Norteamérica estima que, en promedio, 1.7 millones de personas sufren un TCE, de las cuales, 52,000 mueren, 275,000 son hospitalizadas, 1,365,000 son atendidas ambulatoriamente en un servicio de urgencias y se desconoce el número de personas que no reciben atención médica. Se estima que aproximadamente el 80% son de intensidad leve, con el 20% restante entre moderada y grave. En Europa se estima que el TCE tiene una incidencia de 235 por cada 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad de 11% con 775,500 cada año⁷. Por otro lado, en Iberoamérica la incidencia de TCE es de 200 a 400 por cada 100,000 habi-

tantes por año. En México, el TCE ocupa la cuarta causa de muerte, contribuyendo los accidentes de tráfico con el 75% y el resto debido a muertes violentas, caídas y lesiones deportivas. En relación al género, se presenta más en los hombres que en las mujeres, en una proporción 3:1 y afecta principalmente a la población de 15 a 45 años⁵⁻¹⁰.

FISIOPATOLOGÍA

En un TCE se pueden identificar 2 tipos de lesiones: la lesión primaria que ocurre en el momento del impacto y no es reversible, incluye el desgarramiento de los trayectos de la materia blanca, contusión focal, hematomas (intra y extracerebral) y el edema difuso; a nivel celular los eventos tempranos del neurotrauma incluyen microporación de membranas, desajuste de canales iónicos y cambios conformacionales de las proteínas, en los niveles más altos de daño, los vasos sanguíneos pueden ser desgarrados ocasionando microhemorragias; el daño isquémico cerebral se presenta en el daño primario y puede ser extenso o más comúnmente perilesional¹¹ (figura 1).

La lesión secundaria, que corresponde a los efec-

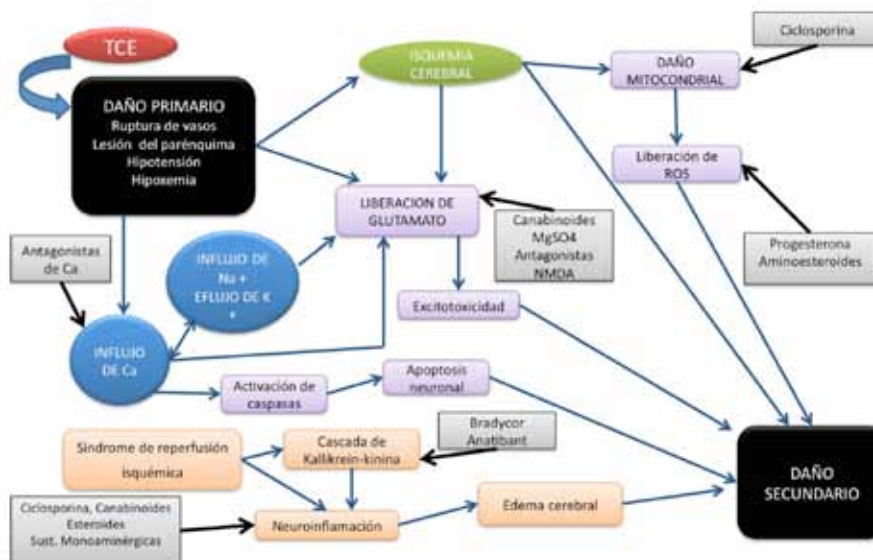


Figura 1. Fisiopatología del TCE. Este esquema muestra los diversos eventos (en azul y morado) que se suceden luego de un TCE, desencadenando un daño de tipo secundario. Los eventos enmarcados en color naranja son los que se generan a partir de un proceso de reperusión. De los recuadros grises se originan flechas en negro que indican los puntos diana en los que los fármacos señalados actúan (Modificado de Beauchamp¹³).

tos tardíos, es un proceso potencialmente reversible, mediante una terapia adecuada¹². Involucra cambios funcionales, estructurales, celulares y moleculares que provocan daño neuronal; incluye liberación de neurotransmisores, generación de radicales libres, daño mediado por Ca^{2+} , activación de genes, disfunción mitocondrial y respuesta inflamatoria¹¹; así, la isquemia provoca disminución en la entrada de oxígeno y nutrientes, la salida de metabolitos potencialmente tóxicos y da lugar a cambios bioquímicos en el área cerebral afectada. Hay una depleción de la glucosa y del glucógeno, falla de la Na^+/K^+ ATPasa y de otras bombas, que disminuyen el umbral de excitación, aumentan la frecuencia de potenciales de acción, e incrementa la liberación de neurotransmisores excitadores como glutamato, entrada masiva de Ca^{2+} , activación de proteasas, lipasas, sintasa de óxido nítrico y endonucleasas, entre otras enzimas y finalmente necrosis o apoptosis¹² (figura 1).

A continuación revisaremos algunas de las estrategias experimentales más estudiadas como neuroprotectoras en el TCE (tabla 1).

ANTIEXCITOTÓXICOS

Grupo de drogas que reduce la excitotoxicidad provocada por la liberación excesiva de aminoácidos excitatorios, principalmente el glutamato. Básicamente estas drogas lo que hacen es limitar o impedir los procesos excitotóxicos, generados a partir del daño cerebral, como puede observarse en la figura 1. A pesar de ser de los primeros fármacos referidos como neuroprotectores, su uso tiene limitantes, por ejemplo, se requiere que se administren a las pocas horas de haber ocurrido el evento traumático y tienen efectos secundarios a nivel renal, cardiovascular y psicotrópico, además es difícil su acceso a la región isquémica^{14,15}.

Entre los más estudiados se encuentran los antagonistas al receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA), cuya estructura es bastante compleja, contiene sitios de unión a cationes divalentes como Ca^{2+} o Mg^{2+} , sitios de unión para la glicina y las poliaminas, que funcionan como coagonistas y un sitio al que se une el principal agonista, que es el glutamato. Hay fármacos que actúan en los diversos sitios de unión, por ejemplo la dozocypilpi-



Figura 2. Manejo integral del paciente con TCE. El objetivo de estos tratamientos es mantener un adecuado aporte de O_2 con una $\text{SaO}_2 > 95\%$, PAM $> 80\text{-}90\text{mmHg}$, PaCO_2 entre $25\text{-}30\text{mmHg}$, osmolaridad plasmática entre $300\text{-}320\text{m Osmol}$, normoglucemia, hemoglobina $> 10\text{ g/dl}$, PIC $< 15\text{mmHg}$ y PPC $> 50\text{mmHg}$, todo esto con la finalidad de evitar o disminuir la lesión cerebral secundaria, manteniendo así la integridad y la funcionalidad cerebral.

na o MK-801, una de las primeras sustancias empleadas como neuroprotectoras en las cirugías de corazón que requerían interrumpir el flujo sanguíneo¹⁶, o bien el selfotel, el cerestat y el dextrometorfam, todos ellos antagonistas no competitivos del receptor NMDA.

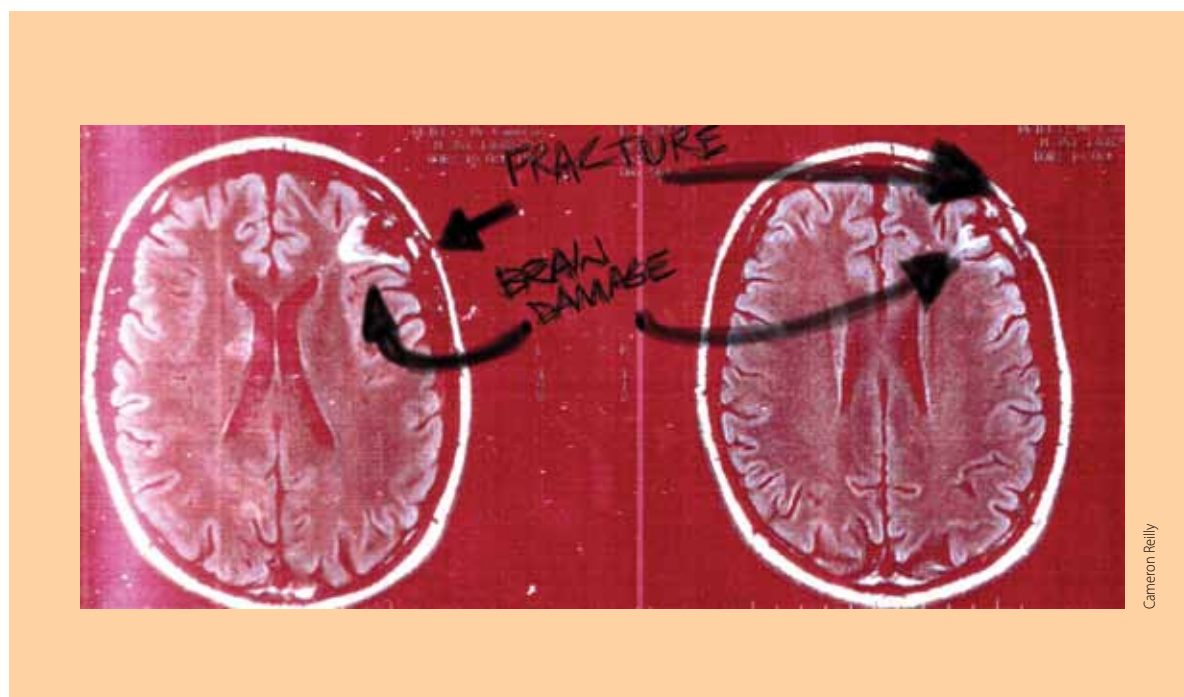
Una característica importante de estas drogas es que cruzan la barrera hematoencefálica fácil y rápidamente y previenen la entrada masiva de Ca^{2+} a las células, pero tienen diversos efectos adversos, como alterar la percepción sensorial, causar nistagmo e hipotensión, incluso a bajas dosis; a dosis altas pueden causar paranoia, alucinaciones, catatonía y retardo motor severo. Por otra parte los fármacos que se unen a los sitios de la glicina y poliamidas no han mostrado efectos psicológicos adversos, aquí destacan el eliprodil y el felbamato, el primero incluso se ha probado en estudios clínicos de fase III. Respecto a los antagonistas a los receptores

para el ácido 2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl) propanoico (AMPA), los cuales juegan un papel importante en el incremento del Ca^{2+} intracelular, destaca por su acción neuroprotectora la NBQX, que sin embargo es nefrotóxica y en los estudios clínicos no ha mostrado eficacia. Otra estrategia es el uso de inhibidores de la liberación del glutamato, aunque hasta el momento no hay resultados concluyentes, se han probado drogas como la omega conotoxina, la toxina sintética SNX-111, e incluso la dexametasona¹⁷, cuyo uso actual es restringido.

Otro blanco son los sitios de unión del receptor a GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC), para el que se han descrito 2 tipos de receptores: GABA_A y GABA_B ¹². El receptor GABA_A es el que se encuentra más ampliamente distribuido en el SNC. Está formado por un canal iónico transmembranal que conduce predominantemente Cl^- por lo que disminuye la exci-



Tomasz Kobosz



tabilidad. Además del sitio de unión a GABA, este receptor tiene sitios de unión a benzodiazepinas, barbitúricos, neuroesteroides, anestésicos y convulsivantes. El agonista para GABA_A más utilizado es el muscimol, un análogo natural del GABA que se aísla del hongo psicoactivo *Amanita muscaria*.

El antagonista clásico del receptor GABA_A es el convulsivante bicuculina, el cual reduce el flujo de iones al disminuir la frecuencia y tiempo de apertura del canal. La bicuculina compite con el GABA por uno o ambos sitios de unión en el receptor¹⁸. Reportes recientes han demostrado que el incremento en la neurotransmisión GABAérgica puede tener un efecto neuroprotector en la isquemia cerebral¹⁹. Se ha observado un incremento en la concentración de GABA en humanos con daño cerebral y hemorragia subaracnoidea²⁰; por otra parte en modelos animales se ha asociado una mayor actividad del receptor GABA_A con neuroprotección y que la administración de benzodiazepinas atenúa el daño producido por un TCE en rata, mientras que la bicuculina lo incrementa²¹. Más aún, el clorometiazol, que actúa como un modulador positivo del recep-

tor GABA_A en el sitio de unión al barbiturato, está probándose en fase III¹⁷.

BLOQUEADORES DE CANALES IÓNICOS

Dentro de las estrategias usadas para generar neuroprotección destaca el empleo de una serie de fármacos cuya principal acción consiste en el bloqueo de diversos tipos de canales iónicos. Recordemos que los canales de Ca²⁺ (N, T, L, P y Q) juegan un papel fundamental en el SNC¹². Uno de los fármacos que bloquea los canales tipo L es la nimodipina, cuyo uso como neuroprotector, dependiendo de la vía de administración, ha resultado contradictorio.

Se ha mostrado que el bloqueo de canales tipo N puede suprimir procesos patológicos en modelos de isquemia. Otro fármaco utilizado es la flunaricina, que actúa sobre los canales tipo T, principalmente, sin embargo en modelos de isquemia no ha mostrado resultados eficaces. Otra posibilidad que se ha explorado es el uso del quelante de Ca²⁺, DP-b99, que en ensayos de fase II ha mostrado mejoras significativas en pacientes con ictus isquémico.

Los antiexcitotóxicos pueden alterar la percepción sensorial. En dosis bajas pueden causar nistagmo e hipotensión y en dosis altas pueden causar paranoia, alucinaciones, catatonia y retardo motor grave.

co, cuando se administra durante las primeras 12 h posteriores al evento, por lo que actualmente se tiene un estudio en fase III para comprobar su eficacia y seguridad²².

En resumen hoy en día es difícil establecer si el uso de bloqueadores de los diversos tipos de canales de Ca^{2+} es adecuado para ofrecer neuroprotección.

Los receptores a glutamato de tipo ionotrópico tienen asociado a ellos un poro selectivo a Na^+ , en este sentido se ha experimentado con fármacos como la lamotrigina, anticonvulsivante que bloquea canales de Na^+ dependientes de voltaje, disminuyendo el daño causado por isquemia en células de hipocampo en modelos animales.

Otro bloqueador de canales de Na^+ es la fosfenitoína, la cual ya se encuentra en estudios clínicos fase III de isquemia cerebral aguda, sin embargo ha presentado efectos indeseables. El luzbeluzol, agente bloqueador de canales de Na^+ , ha sido probado en estudios en Estados Unidos de América y en Europa, en el primero se reportó una mejoría significativa en los pacientes, pero en el estudio europeo no hubo diferencia respecto al placebo²³.

Finalmente respecto a la participación de los canales de K^+ , concretamente aquellos localizados en las mitocondrias como los regulados por ATP (mitoKATP), han sido blancos para establecer neuroprotección en modelos animales²⁴. En cuanto a otros canales de K^+ , destacan los estudios realizados en los llamados canales TREK, los cuales actualmente son estudiados por su posible papel en la neuroprotección, dado que responden a cambios en la presión de oxígeno, lo que en procesos de isquemia es un factor importante^{23,24}.

NEUROESTEROIDES

Actualmente hay varios reportes sobre el papel neuroprotector de los neuroesteroides endógenos, más específicamente sobre la progesterona y su aplicación como posible terapia en modelos de daño cerebral. Las primeras observaciones fueron hechas con relación a la recuperación frente a un TCE y las diferencias sexuales entre machos y hembras; fue así como se concluyó que estas respuestas pudieran tener una base hormonal.

Dentro de las acciones que realiza la progesterona sobresalen: proteger o regenerar la barrera hematoencefálica, reducir el edema cerebral, regular a la baja la cascada inflamatoria y disminuir la apoptosis; además de reducir la excitotoxicidad causada por el glutamato y potenciar los efectos del GABA, al producir una regulación a la alta del receptor GABA_A ²⁵. Recientemente se describió que la alopregnanolona, metabolito activo de la progesterona, es el neuroesteroide que potencia al receptor GABA_A , al inducir cambios en el tiempo de apertura y cierre del canal²⁶. Este neuroesteroide es el más abun-



Julia Eisenberg

dante y potente modulador positivo endógeno del receptor GABA_A lo que sugiere que su efecto neuroprotector está dado por su interacción con dicho receptor.

INACTIVADORES DE RADICALES LIBRES

Los radicales libres son especies altamente reactivas generadas durante el metabolismo y la respiración normal. Si ocurre un desbalance entre la producción de dichas especies y las moléculas que los atrapan, se tiene una situación conocida como estado de estrés oxidativo, considerándolo como inductor de daño en el SNC en diversas patologías, como la isquemia, el TCE, el cáncer, enfermedades neurodegenerativas e inflamatorias¹⁰.

Posterior a una lesión cerebral se incrementa la concentración de las especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS), lo que causa daño tisular por diversas vías provocado por la peroxidación de lípidos de la membrana, rearreglos de proteínas y fragmentación del ADN, causando muerte celular.

Sin embargo, las células también tienen desarrollados sistemas enzimáticos que permiten inactivar a los radicales libres. Las principales enzimas antioxidantes son la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa. También existen sustancias que atrapan a los radicales libres como las vitaminas E, A, C y los carotenos, además de la habilidad del cobre y el hierro para formar radicales que se unen a proteínas y minimizar la posibilidad de que otros radicales se les unan, los ejemplos serían la ceruloplasmina y la ferritina^{10,27}.

Para corregir el desbalance provocado por el aumento de los radicales libres, luego de un daño cerebral, se han propuesto diversas estrategias, por ejemplo, el uso del polietilenglicol conjugado con la SOD o pergogoteína (PEG-SOD) que en estudios clínicos en fase II ha demostrado ser eficaz luego de un TCE, en pacientes a los que se les ha administrado 4 a 8 h posteriores al evento.

Actualmente también se ha probado una superóxido dismutasa lecitinizada, (PC-SOD) la cual ha



Fernando Audibert

Los inactivadores de radicales libres como los buscadores de peroxinitrito se han probado tanto en animales como en humanos, en estudios ya de fase III en Estados Unidos de América y Europa, demostrando que en pacientes tratados 4 horas después del trauma había una recuperación neurológica significativa con respecto al placebo y una menor mortalidad.

prevenido la pérdida de células de CA3 en un modelo de TCE en ratas, cuando fue administrada durante un min y cada 24 h durante 3 días posteriores al evento. Estos tratamientos han abierto expectativas interesantes en términos de ventanas terapéuticas y dosis¹⁰.

Actualmente los antioxidantes se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción y su eficacia como neuroprotectores, así tenemos los llamados antioxidantes directos, como los flavonoides, el retinol y el tocoferol, los cuales son atrapadores directos de ROS y son efectivos en enfermedades como el Alzheimer. Los antioxidantes indirectos, como los agonistas dopaminérgicos, los bloqueadores de receptores de glutamato inhiben la formación de ROS y tienen eficacia en la enfermedad de Parkinson, la isquemia y el TCE. Además se encuentran los antioxidantes metabólicos como la carnitina, el glutatión y la creatina, que modifican el daño celular causado por ROS, al aminorar la carga metabólica secundaria.

También están los antioxidantes que contienen metal como los miméticos de catalasa y superóxido dismutasa con manganeso, los cuales mimetizan las acciones de estas enzimas y son efectivos en el Parkinson y el Alzheimer. Finalmente también se han probado los buscadores de peroxinitrito, concretamente en modelos animales de TCE, uno de ellos es el tirilazad, el cual demostró cierta efectividad en estos modelos²⁷.

Posteriormente se ha probado en humanos, en estudios ya de fase III tanto en Estados Unidos de América, como en Europa, demostrando que en pacientes tratados 4 h después del trauma había una recuperación neurológica significativa con respecto al placebo y menor mortalidad. Por su parte el alfa fenil-terbutil-nitron (PNB) y el tempol reducen el daño oxidativo postraumático en modelos de rata²⁷. Hasta aquí podemos decir que en cuanto a los posibles blancos que se han mencionado, todavía falta investigación por hacer, pero se tienen avances importantes que pueden empezar a aportar resultados a nivel clínico.

ANTIINFLAMATORIOS

Uno de los principales mecanismos de daño cerebral secundario producido por un TCE es la inflamación, mecanismo que tiene una función dual: durante una primera fase parece contrarrestar el daño, esto se observa en las primeras horas posteriores a un evento traumático, mientras que en una segunda fase se incrementa la extensión del daño cerebral debido a un aumento en la secreción de sustancias



Miranda Knox



proinflamatorias, moléculas quimio atrayentes y reclutamiento de leucocitos entre otros factores y ocurre en los días posteriores al evento traumático.

Dentro de las principales sustancias implicadas en el proceso inflamatorio se encuentran la IL-1, que ha sido ampliamente caracterizada en modelos de TCE, el TNF- α , y la IL-6²⁹ todas ellas son moléculas proinflamatorias que promueven la quimiotaxis, reclutamiento leucocitario e incremento de la permeabilidad vascular favoreciendo la presencia de edema cerebral²⁹, el cual es un importante mecanismo de daño, de ahí que los antiinflamatorios se utilicen como neuroprotectores. Por ejemplo, en modelos animales se ha observado que la administración de nimesulide, un inhibidor selectivo de la cicloxigenasa (COX-2) promueve cambios en la presión intracraneal y en el flujo sanguíneo cerebral, además de disminuir daños motores y cognitivos posteriores a un traumatismo³⁰.

Otra opción como tratamiento de primera línea a nivel mundial fueron los corticosteroides, ya que poseen efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y estabilizadores de membrana de los lisosomas. Sin embargo, actualmente su uso está en entredicho luego de utilizarse por más de 30 años

debido a que diversos estudios clínicos como el llamado CRASH sobre el efecto de la metilprednisolona, mostró que existía un riesgo relativo mayor (1.18%) de morir con el uso de esteroides contra placebo, si se administraban dentro de las 2 semanas posteriores al evento traumático; concluyendo así que los corticosteroides no deben utilizarse de manera rutinaria como tratamiento de primera línea ante un TCE³¹.

Existen nuevas sustancias propuestas como antiinflamatorias tales como la minociclina, antibiótico perteneciente a la familia de las tetraciclinas, que

Otra opción como tratamiento de primera línea a nivel mundial fueron los corticosteroides, ya que poseen efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y estabilizadores de membrana de los lisosomas, pero, por sus efectos secundarios no deben usarse de manera rutinaria.

tiene efectos neuroprotectores frente a un TCE al disminuir el proceso de inflamación³².

CANABINOIDES

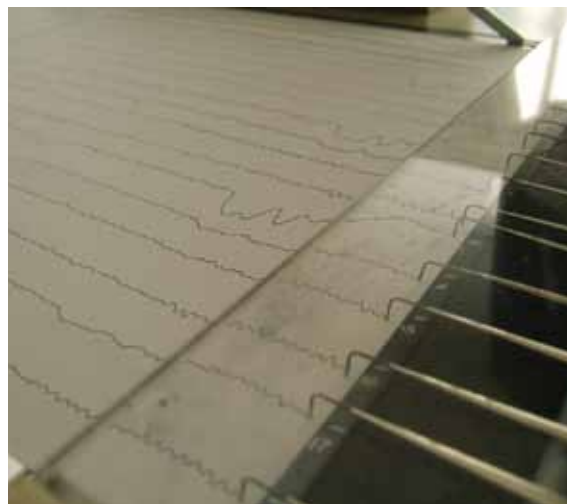
El sistema endocanabinoide ha sido recientemente implicado como uno de los mecanismos compensadores ante un TCE. Este sistema está constituido por los receptores denominados CB1 y CB2, a los que se une el delta-9-tetrahidrocannabinol, principio activo de la marihuana, sus ligandos endógenos anandamida, 2-araquidonilglicerol (2-AG) y oleamida entre otros, así como las enzimas que participan en su síntesis y degradación³³.

A diferencia de los neurotransmisores clásicos, los endocannabinoides no se almacenan en vesículas, se producen a demanda y su señalización es retrógrada. En modelos de TCE, se ha observado un aumento tanto del 2-AG como del receptor CB1, sugiriendo el papel neuroprotector de este sistema. La administración de análogos sintéticos de los endocannabinoides reduce el edema cerebral, la muerte neuronal y mantiene la integridad de la barrera hematoencefálica²⁹. Además se ha demostrado que este sistema posee actividad antiinflamatoria al disminuir la producción de sustancias proinflamatorias tales como TNF- α , IL-1 e IL-6²⁹ en modelos de TCE.

La activación de este sistema disminuye la liberación de glutamato al bloquear los canales de calcio dependientes de voltaje y el canal rectificador entrante de potasio³⁴ por lo que se consideran antiexcitotóxicos. Sin embargo, en estudios clínicos donde se ha utilizado un análogo sintético de los endocannabinoides, el dexamabinol (HU-211), como tratamiento en pacientes que sufrieron un TCE, no se demostró eficacia³⁵, a pesar de ello, el futuro de estas sustancias se ve prometedor ya que tienen diferentes puntos de impacto sobre la fisiopatología del TCE, haciéndolos merecedores de un mayor número de estudios (**figura 1**).

FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento neuronal tienen diversas funciones como controlar la proliferación, crecimiento, migración, desarrollo, función y supervivencia de las células sobre las que actúan. Se ha demostrado que en diferentes paradigmas de daño



Juan Solé

cerebral existe una sobreexpresión de los factores de crecimiento: neural (NGF), derivado de cerebro (BDNF), y neurotrofina-3 (NT-3)³⁶. También se ha observado que existen cambios temporales en la expresión de IGF-1³⁷, sugiriendo que estos factores participan en mecanismos de neuroprotección. Sin embargo, los datos resultantes de su administración han sido contradictorios. Por ejemplo, la administración de BDNF no mostró efectos sobre la conducta y los daños histológicos observados en ratas sometidas a TCE³⁸, en contraparte, la administración de IGF-1 eleva los niveles de BDNF y NT3 y promueve la recuperación motora y cognitiva en un modelo de TCE³⁷.

Datos recientes muestran que la administración de NNZ-2566, un análogo del IGF 1 disminuye el daño histopatológico, déficits conductuales y algunos de los eventos moleculares secundarios a un TCE; actualmente este fármaco se encuentra en fase II de estudios clínicos³⁹. Sin embargo, uno de los problemas con su utilización es la vía de administración, ya que no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE), pero dada su capacidad de activar mecanismos neuroprotectores vale la pena continuar con su estudio.

SULFATO DE MAGNESIO

En 1921, Frazier fue el primero en utilizar sulfato de magnesio (MgSO_4) como neuroprotector incorporado a la rehidratación produciendo disminución

del edema cerebral. Posteriormente, los estudios en animales han mostrado que el MgSO_4 puede proteger a las neuronas del daño producido por isquemia y puede apoyar la supervivencia neuronal tras un TCE a través de diversos mecanismos.

Experimentalmente, diversos estudios han documentado que las concentraciones del magnesio ionizado y total en suero, así como en cerebro comienzan a disminuir posterior a un TCE y que la administración de sales de magnesio disminuye el déficit neurológico y la atrofia cortical, mejorando la función cognitiva, sensitiva y motora si se administra como dosis única horas antes, 24 h después o hasta 7 días posteriores a la lesión; debido a que bloquea los receptores NMDA. Además se ha visto que las concentraciones de magnesio se correlacionan con una mejora en la conservación del tejido. El MgSO_4 es un relajante del músculo liso vascular, aumentando potencialmente el flujo sanguíneo cerebral. Por lo tanto, el tratamiento con esta sal resulta ser una opción eficaz debido a la ausencia de efectos secundarios^{10,40}.

HIPOTERMIA

La hipotermia como estrategia para el manejo del TCE fue descrita desde la antigüedad¹, sin embargo la primera comunicación científica que se publicó sobre sus efectos en neurotraumatología fue en 1943. Desde entonces, han aparecido cuantiosos reportes de su empleo, más recientemente los estudios clínicos han tratado de demostrar objetivamente su utilidad como estrategia neuroprotectora.

En los años ochenta del siglo pasado, con el uso de la hipotermia se reportó una serie de complicaciones, ya que una disminución en la temperatura central de 0,5 a 1,2°C estimula la liberación de norepinefrina ocasionando vasoconstricción, temblores, aumento de la demanda de O_2 en el miocardio, y llegar a la isquemia. Además, el metabolismo de los fármacos, la coagulación y la respuesta inmune se deterioraban, lo que conducía a un aumento en la incidencia de infecciones (neumonía) y a una estancia hospitalaria prolongada, vinculadas al uso de la hipotermia prolongado y sin control⁴¹. Nuevos experimentos revelaron que la hipotermia leve a moderada (30-35°C) es benéfica y se asocia con

menos efectos secundarios, al reducir el metabolismo cerebral, la temperatura encefálica, la presión intracraneal, el grado de lesión axonal difuso, bloquear los mecanismos de excitotoxicidad, entre otros efectos^{10,41,42}.

Así, varios estudios concluyen que una hipotermia leve (32-33°C) por más de 24 h y un posterior recalentamiento menor a 24 h han mostrado efectos benéficos globales como disminución de la mortalidad y atenuación del déficit neurológico grave; mientras que una hipotermia moderada (30°C) inducida una hora después del TCE y durante 3 h disminuye el daño de contusión cortical y la pérdida de peso corporal⁴².

En la actualidad, el tratamiento de hipotermia se considera una medida opcional en el tratamiento de los pacientes con TCE grave.

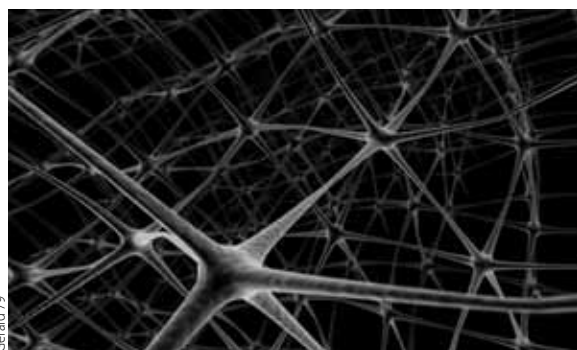
La administración de análogos sintéticos de los endocannabinoides reduce el edema cerebral, la muerte neuronal y mantiene la integridad de la barrera hematoencefálica. El futuro de estas sustancias se ve prometedor ya que tienen diferentes puntos de impacto sobre la fisiopatología del TCE, haciéndolos merecedores de un mayor número de estudios.

OTRAS ESTRATEGIAS

Si bien, hemos querido resaltar las principales y más estudiadas estrategias de neuroprotección, es de destacar que existen más opciones actualmente en investigación y que vale la pena al menos mencionar, está el caso de varios neurotransmisores, como la dopamina, la serotonina, el óxido nítrico y la sustancia P, cuyos estudios están aún en etapas básicas, por lo que es pronto para considerarlos como un blanco terapéutico. Destacan también los estudios con eritropoyetina que la ligan a la neuroprotección, pero los cuales deberán probarse más adelante. Un caso aparte es la terapia génica, que se ha

probado sobre todo en enfermedades neurodegenerativas, pero que no ha podido pasar a la fase clínica, aunque al decir de los investigadores de esta área tiene buenas expectativas.

Otra opción estratégica de neuroprotección, que incluso se emplea ya a nivel clínico, es la citicolina, componente endógeno que ofrece recuperación neuronal y neurofacilitación, es bien tolerada y se puede usar en tratamientos multidrogas. Su acción neuroprotectora es a través de inhibir la activación de caspasas y reducir la liberación de ROS⁴³ (figura 1).



Gerard 79

ENFOQUE CLÍNICO ACTUAL

Todo paciente que sufre un TCE debe ser evaluado, para decidir la ruta diagnóstica y la terapéutica adecuada, para ello existen diversas escalas de clasificación de gravedad, siendo las más utilizadas y reconocidas la Escala de Glasgow y la de Becker. Durante la valoración inicial se debe descartar que el paciente presente alguna lesión neuroquirúrgica; en el caso que únicamente presente datos de edema cerebral deberá iniciarse manejo médico conservador⁴⁴ (figura 2).

PANORAMA A FUTURO

Finalmente vale la pena señalar que aunque muchos fármacos han resultado eficaces en estudios preclínicos, su paso a la clínica ha sido muy difícil; debido a numerosos factores, entre los que se señala que los modelos animales empleados no presentan la variabilidad que ofrece un estudio a nivel clínico; por ejemplo, en los estudios de laboratorio se emplean animales sanos y de un solo sexo, entre

otros¹³. Nosotros creemos que un factor importante a considerar son las variaciones diurnas que se observan en la neuroprotección. En este sentido en nuestro laboratorio, utilizando un modelo de TCE en rata, hemos observado que el daño provocado varía dependiendo de la hora del día en que ocurre el evento, obteniendo una respuesta de neuroprotección mayor durante las horas de oscuridad respecto a las horas de luz⁴⁵. Nuestro grupo está trabajando actualmente en dilucidar la variación circadiana de los mecanismos involucrados en un TCE. ●

AGRADECIMIENTOS

Esta revisión se escribió con el apoyo de los donativos PAPIIT IN222209 y CONACYT 152510.

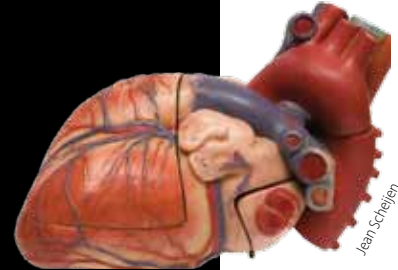
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jain KK. Handbook of Neuroprotection: Humana Press, 2011 p 1.
2. Leonard AL. History of Neuroprotection and Rationale as a Therapy for Glaucoma. Am J Manag Care. 2008;14:S11-S14.
3. Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities Brain Research Reviews. 2002;39:55-73.
4. Menon K, Schwab K, Wright DW, Maas AI. Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. Arch Phys Med Rehabil. 2010;91:1637-40.
5. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Aspectos clínicos y epidemiológicos del Trauma Craneoencefálico en México. Secretaría de Salud 2008;25:1-4.
6. Chen AY, Colantonio A. Defining neurotrauma in administrative data using the International. Classification of Diseases Tenth Revision. Emerging Themes in Epidemiology. 2011; 8:1-45.
7. Traumatic Brain Injury In the United States. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths 2002-2006. Revisado en Junio 1, 2011, Disponible en: <http://www.cdc.gov/TraumaticBrainInjury>
8. Suleiman GH. Trauma Craneoencefálico Severo: Parte I. Medcrit. 2005; 2:107-48.
9. Ronald MR, Grant LI, Jeffrey TB, et al. Recommendations for Diagnosing a Mild Traumatic Brain Injury: A National Academy of Neuropsychology Education Paper. Archives of Clinical Neuropsychology. 2009; 24:3-10.
10. XiongY, Mahmood A, Chopp M. Emerging treatments for traumatic brain injury. NIH Public Access Neurotherapeutics. 2009;14:67-84.
11. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic injury in adults. Lancet Neurology. 2008;7:728-41.

12. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. Seizures and Stroke. In: *Molecular Neuropharmacology. A foundation for clinical neuroscience*. McGraw-Hill, NY. 2000; p 479-503.
13. Beauchamp K, Haitham M, Wade RS, et al. Pharmacology of Traumatic Brain Injury: Where Is the "Golden Bullet"? *Mol Med*. 2008;14:731-40.
14. Sacchetti ML, Toni D, Fiorelli M, Argentino C, Fieschi C. The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. *Neurology* 1997;49(Suppl):70-4.
15. Muir KW, Grosset DG. Neuroprotection for acute stroke making clinical trials work. *Stroke*. 1999;30:180-2.
16. Barnes DM. Drug may protect brains of heart attack victims. *Science*. 1987;235(4789):632-3.
17. Gagliardi RJ. Neuroprotection, Excitotoxicity and NMDA antagonists. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2-b):583-8.
18. Olsen RW, DeLorey TM. GABA and Glycine. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 6th Ed., edited by G. J. Siegel et al. Published by Lippincott-Raven Publishers Philadelphia. 1999.
19. Green AR, Hainsworth AH, Jackson DM. GABA potentiation: a logical pharmacological approach for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neuropharmacology*. 2000;39:1483-94.
20. Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG, et al. Increases in GABA concentrations during cerebral ischaemia: a microdialysis study of extracellular amino acids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:99-105.
21. O'Dell DM, Gibson CJ, Wilson MS, et al. Positive and negative modulation of the GABA receptor and outcome after a traumatic brain injury in rats. *Brain Research*. 2000;861: 325-32.
22. Fernández FJ, Hernández F, Argandoña L, et al. Farmacología de la neuroprotección en el ictus isquémico agudo. *Rev Neurol*. 2008;47:253-60.
23. Hardingham GE. Coupling of the NMDA receptor to neuroprotective and neurodestructive events. *Biochem Soc Trans*. 2000;937(Pt 6):1147-60.
24. Gaspar T, Snipes JA, Busija AR, et al. ROS-independent preconditioning in neurons via activation of mitoKATP channels by BMS-191095. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28:1090-103.
25. Stein DG, Wright DW. Progesterone in the clinical treatment of acute traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(7):847-57.
26. Akk G, Covey D, Evers A, et al.. Kinetic and structural determinants for GABA_A Receptor potentiation by neuroactive steroids. *Current Neuropharmacology*. 2010;8(1):18-25.
27. Mathew BC, Biju RS. Neuroprotective Effects of Garlic, A Review. *Libyan J Med*. 2010.
28. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology*. 2009;7(1):65-74.
29. Shohami E, Cohen A, et al. Endocannabinoids and traumatic brain injury. *Br J Pharmacol*. 2011; Mar 21. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01343.x. [Epub ahead of print].
30. Hurley SD, Olschowka JA, O'Banion MK. Cyclooxygenase inhibition as a strategy to ameliorate brain injury. *J. Neurotrauma*. 2002;19:1-15.
31. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial *Lancet*. 2004;364:1321-8.
32. Crack PJ, Gould J, Bye N, et al. The genomic profile of the cerebral cortex after closed head injury in mice: effects of minocycline. *J Neural Transm*. 2009;116:1-12.
33. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:873-84.
34. Nadler V, Mechoulam R, Sokolovsky M. Blockade of 45Ca²⁺influx through the N-methyl-D-aspartate receptor ion channel by the non-psychoactive cannabinoid HU-211. *Brain Res* 1993;622:79-85.
35. Pharmos Corporation. Dexanabinol did not demonstrate efficacy (2004) [online], <http://www.pharmoscorp.com/news/pr/pr122004.html>
36. Royo NC, Conte V, Saatman KE, et al. Hippocampal vulnerability following traumatic brain injury: a potential role for neurotrophin-4=5 in pyramidal cell neuroprotection. *Eur J Neurosci*. 2006;23:1089-102.
37. Kizhakke S, Evans H. Temporal and regional changes in IGF-1/IGF1R signaling in the mouse brain after Traumatic Brain Injury. *J. of Neurotrauma*. 2010;27:95-107.
38. Blaha GR, Raghupathi R, Saatman KE, McIntosh TK. Brain derived neurotrophic factor administration after traumatic brain injury in the rat does not protect against behavioral or histological deficits. *Neuroscience*. 2000;99(3):483-93.
39. Lu XC, Chen RW, Yao C, Wei H, Yang X, Liao Z, Dave JR, Tortella FC. NNZ-2566, a glypromate analog, improves functional recovery and attenuates apoptosis and inflammation in a rat model of penetrating ballistic-type brain injury. *J Neurotrauma*. 2009;26(1):141-54.
40. Temkin NR, Anderson GD, Winn HR, et al. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:29-38.
41. Pemberton PL, Dinsmore J. The use of hypothermia as a method of neuroprotection during neurosurgical procedures and after traumatic brain injury: A survey of clinical practice in Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2003;58:363-84.
42. Christian E, Zada G, Sung G, Giannotta SL. A review of selective hypothermia in the management of traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2008 Oct;25(4):E9
43. Zafonte R, Friedewald WT, Lee SM, et al. The citicoline brain injury treatment (COBRIT) trial: design and methods. *Journal of Neurotrauma*. 2009;26:2207-16
44. ATLS. Programa Avanzado de Apoyo Vital en Trauma para Médicos. Colegio Americano de Cirujanos. 7ª Edición.
45. Martinez M, González R, Soto M, et al. Recovery after a traumatic brain injury depends on diurnal variations. Effect of cystatin C. *Neuroscience Letters*. 2006;400:21-4.

El corazón del anciano*

José Fernando Guadalajara Boo^a



Resumen

El corazón es una bomba hidráulica cuya función es abastecer de sangre oxigenada a todos los tejidos y enviar la sangre insaturada a los pulmones para mantener la vida; es un órgano que trabaja sin descanso desde antes del nacimiento, se estima que el corazón de un individuo de 75 años ha latido más de 550 millones de veces.

Tradicionalmente se ha considerado que el corazón es un órgano formado por células diferenciadas, lo que significa que el corazón tiene al morir las mismas miofibrillas que tuvo al nacer, pero estudios recientes confirman que el corazón es un órgano dinámico, por lo que entre los 20 y los 100 años, el compartimento celular cardíaco ha sido reemplazado de 10 a 15 veces.

Hoy se conoce mejor la fisiología y la fisiopatología del las células miocárdicas, y la importancia que tienen las partes terminales de los cromosomas llamadas telómeros, los que acortan su longitud cada vez que se replican; sin embargo, se pueden restaurar por la enzima transcriptasa reversa telomerasa; cuando los telómeros reducen su longitud a un nivel crítico, la pérdida de su función induce la disfunción endotelial; esa disminución de la longitud de los telómeros está en relación directa con la senectud del corazón.

Diversos padecimientos crónicos afectan la vida del corazón: la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la aterosclerosis, etc., por lo que es importante descubrirlas tempranamente, y tratarlas en forma adecuada, haciendo una prevención secundaria de males mayores.

Palabras clave: regeneración

The heart of the elderly

Abstract

The heart is an hydraulic pump whose function is to provide oxygenated blood to all tissues, and to send unsaturated blood back to the lungs to maintain life; is an organ which pumps tirelessly since before birth; it is estimated that a 75 year old man heart has had more than 550 million beats in his lifetime.

Traditionally the heart was considered as formed by differentiated cells, which means that in old age, the heart has the same myocytes it had at birth, but recent investigations confirm that heart is a dynamic organ, and between the years 20 to 100, its cell compartment has been replaced from 10 to 15 times.

Today the heart physiology and pathophysiology of the myocardial cells is better understood, as well as the role of the final portions of chromosomes, named telomeres, which shorten its terminal ends as they replicate; nevertheless, they are able to restore its function through the enzyme transcrip-

*Trabajo presentado en el Seminario Medicina y Salud

^aInstituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez". México, DF.

tase reverse telomerase; when the telomers reduce its length to a critical point, this loss of function induce endothelial dysfunction; the shortening of the telomers length is directly related to the heart senescence.

Several chronic diseases affect the heart: high blood pressure, diabetes mellitus, atherosclerosis, etc., therefore it is important to detect them early and to treat them accordingly, for a secondary prevention may avoid further disorders.

Key words: *regeneration*

LA FUNCIÓN DEL CORAZÓN

El corazón es una bomba hidráulica muscular que genera presión y desplaza volumen, cuya función es la de abastecer de sangre oxigenada a todos los tejidos del organismo y enviar la sangre insaturada a oxigenarse al pulmón, para mantener la vida¹.

En un hombre sano de 75 años el corazón late aproximadamente 583 millones 200 mil veces, sin necesidad de mantenimiento ni reparaciones; el costo metabólico y energético de su función es mínimo si se toman en cuenta todos los componentes de la sangre del infinito número de funciones que realizan en todas las células del cuerpo humano; así, todas las estructuras que conforman el corazón están biológica, ontogénica y filogenéticamente diseñadas por la naturaleza para realizar su función que es portentosa¹.

LA EDAD DEL CORAZÓN

Desde hace un siglo ha prevalecido el Dogma en la biología cardíaca de que el corazón adulto de los mamíferos es un órgano formado por células diferenciadas terminales; es decir las miofibrillas que nace el corazón son las mismas que con las que muere; de acuerdo con este concepto, en el corazón de un hombre mayor de 80 años los cardiomiocitos son tan viejos como el propio individuo².

En la última década Piero Amversa³ y otros investigadores han confrontado este concepto y mediante sus estudios han demostrado que el corazón es un órgano dinámico que se renueva a través del tiempo mediante el recambio de cardiomiocitos. Durante toda su vida los anfibios y peces primitivos son capaces de regenerar grandes porciones de miocardio ventricular después de una lesión⁴. Aunque

En un hombre sano de 75 años el corazón late aproximadamente 583 millones 200 mil veces, sin necesidad de mantenimiento ni reparaciones. Todas las estructuras que conforman el corazón están biológica, ontogénica y filogenéticamente diseñadas por la naturaleza para realizar su función que es portentosa

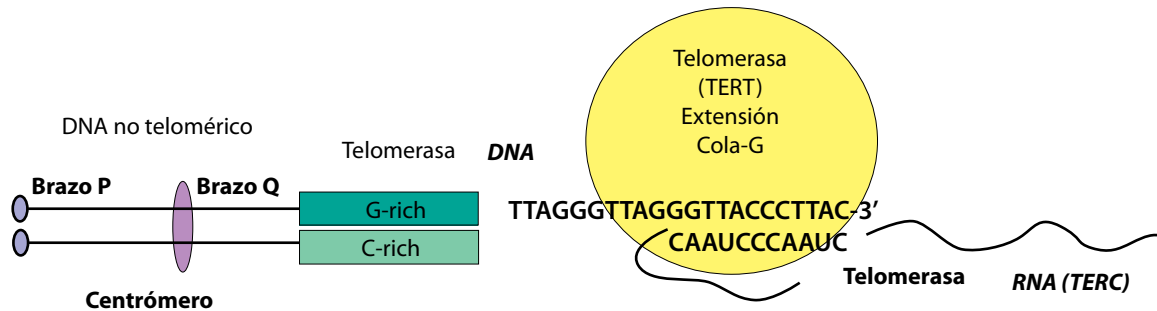
en los humanos adultos hay evidencia de que después de un infarto del miocardio ocurre repoblación miocítica, ésta respuesta es claramente limitada e incapaz de restituir los miocitos perdidos que son sustituidos por fibrosis e insuficiencia cardíaca⁵⁻⁷.

La pérdida de miocitos que ocurre en el envejecimiento de una vida normal se debe a la aparición de apoptosis, necrosis y autofagia con fibrosis perivascular², sin embargo Kajstura et al⁸ han demostrado que las células troncales del corazón favorecen una transformación de miocitos con la edad. Estos autores estudiaron los corazones de 74 sujetos que fallecieron de causas no cardíacas, 32 del sexo femenino y 42 del masculino de entre 19 y 104 años de edad, y demostraron, por un lado, que existe recambio celular de miofibrillas en el 7, 12 y 32% a la edad de 20, 60 y 100 años; estos investigadores han demostrado que el compartimiento miocítico se reemplaza 15 veces en la mujer y 11 veces en el hombre entre los 20 a los 100 años de edad.

SENECTUD DE LAS CÉLULAS MIOCÁRDICAS

En el corazón humano la apoptosis se encuentra invariablemente relacionada con la expresión de la proteína P16^{INK4a}, ésta es un marcador que replica la senectud y de la falta de crecimiento de las células progenitoras de varios órganos, incluyendo el corazón⁹, en la que se demuestra la relación entre la presencia del marcador anotado y la apoptosis según la edad tanto en sujetos del sexo masculino como femenino; se puede observar la relación directa entre

Figura 1. Telómero humano



Marin-García J. Aging and the Heart. A Post-Genomic View. 2008 Springer Science Business Media, LCC

los miocitos que son positivos para el marcador y la apoptosis de éstos, así como el número de miocitos que se van perdiendo con la edad, y en ella también se pudo observar que esta pérdida es más rápida y de mayor magnitud en el sexo masculino que en el femenino⁸.

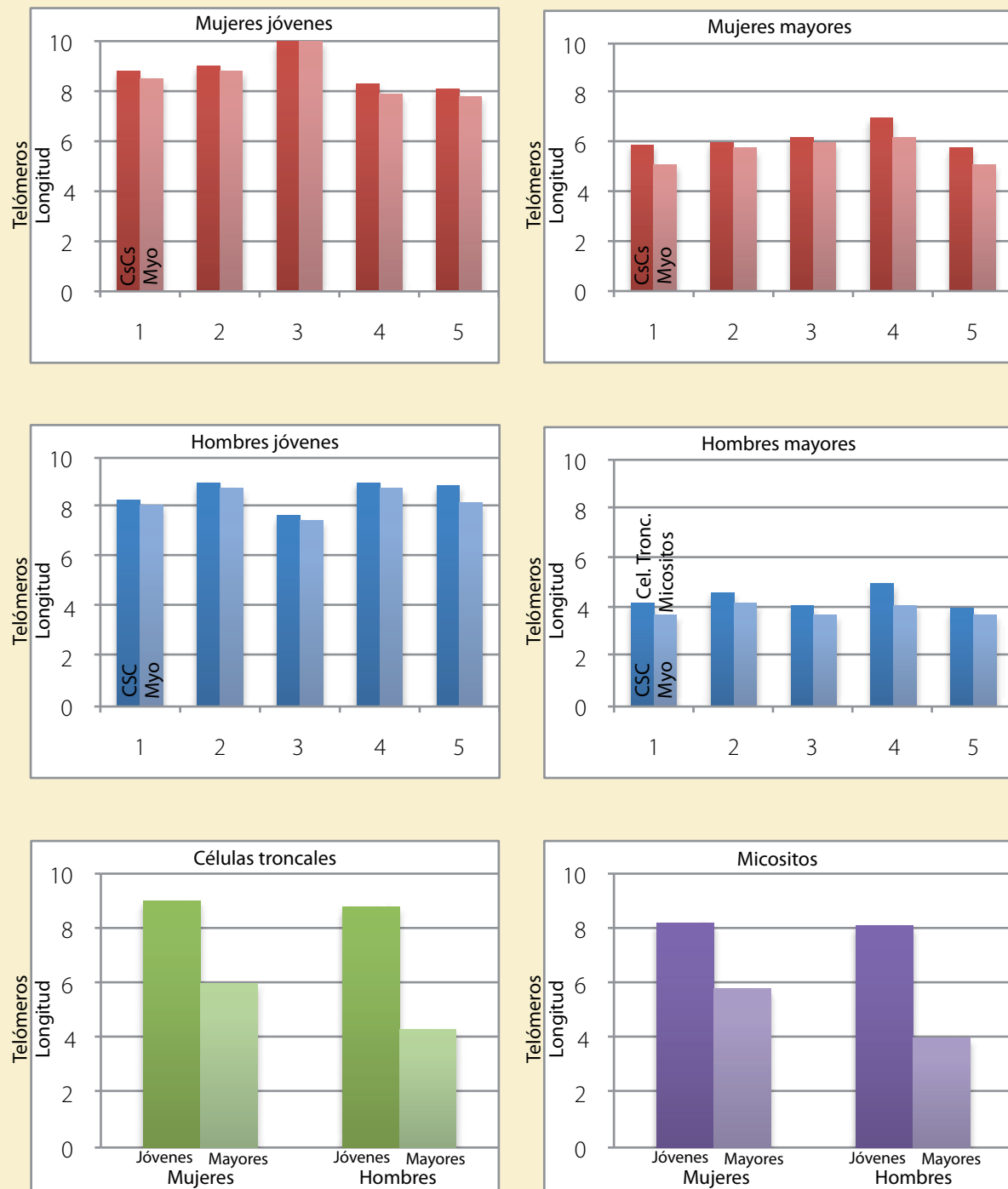
El DNA de las células especializadas, tienen complejos proteicos que forman la porción terminal de los cromosomas a los que se denominan *telómeros*, (figura 1); los telómeros son indicadores de la actividad biológica de las células y acortan su longitud cada vez que se replican en la división celular, a menos de que sean restaurados por la enzima *transcriptasa reversa telomerasa*. Cuando los telómeros reducen su longitud a un nivel crítico se hace imposible la replicación celular (senectud)⁸⁻¹⁰, la pérdida de las funciones de los telómeros, induce a disfunción endotelial y cuando se inhibe el acortamiento de los telómeros se suprime la disfunción endotelial; asimismo, la disminución de la longitud de los telómeros está en relación directa con la senectud del corazón^{8,11} del sistema vascular y del individuo; por lo tanto, reduce el número y la actividad de células progenitoras, lo que a su vez disminuye la capacidad de regeneración miocárdica y la angiogenesis¹¹⁻¹³.

En el ser humano se ha demostrado la regeneración miocítica a través de la activación de las *células troncales del corazón humano* (*human cardiac stem*

cells, hCSC); en el estudio mencionado, se demuestra cómo en los diferentes estadios de la mitosis de los miocitos se encuentran las células troncales teñidas con un marcador (c-kit)⁸.

En la figura 2 se ejemplifican los telómeros en las células miocíticas de una mujer (A) y un hombre joven (de 26 y 32 años) en comparación con los de un anciano de 98 años. Se puede observar que los miocitos de los sujetos jóvenes tienen una gran concentración tanto de telómeros (marcados

En la última década Piero Amversa y otros investigadores mediante sus estudios han demostrado que el corazón es un órgano dinámico que se renueva a través del tiempo mediante el recambio de cardiomiocitos. Aunque en los humanos adultos hay evidencia de que después de un infarto del miocardio ocurre repoblación miocítica, ésta respuesta es claramente limitada e incapaz de restituir los miocitos perdidos que son sustituidos por fibrosis e insuficiencia cardíaca.

Figura 3. Edad, longitud de telómeros en células troncales y micositos

CSC: Células troncales; Myo: Miositos. Fuente: Circ. Res. 2010;107:1374-86.

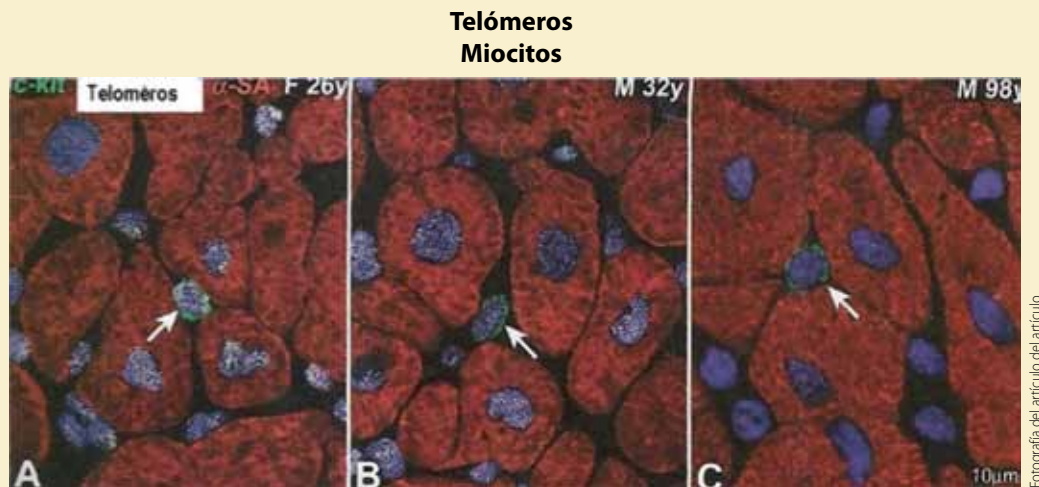


Figura 2. **A)** Telómeros en las células miocíticas de una mujer de 26 años. **B)** Telómeros en las células miocíticas un hombre de 32 años. **C)** Telómeros en las células miocíticas un anciano de 98 años. Los miocitos de los jóvenes tienen una gran concentración tanto de telómeros (marcados con puntos blancos) y de células troncales (flechas) en comparación con los miocitos del anciano. Fuente: Cir. Res. 2010;107:1374-86.

con puntos blancos) y de células troncales (marcados con líneas verdes) en comparación con los miocitos del anciano.

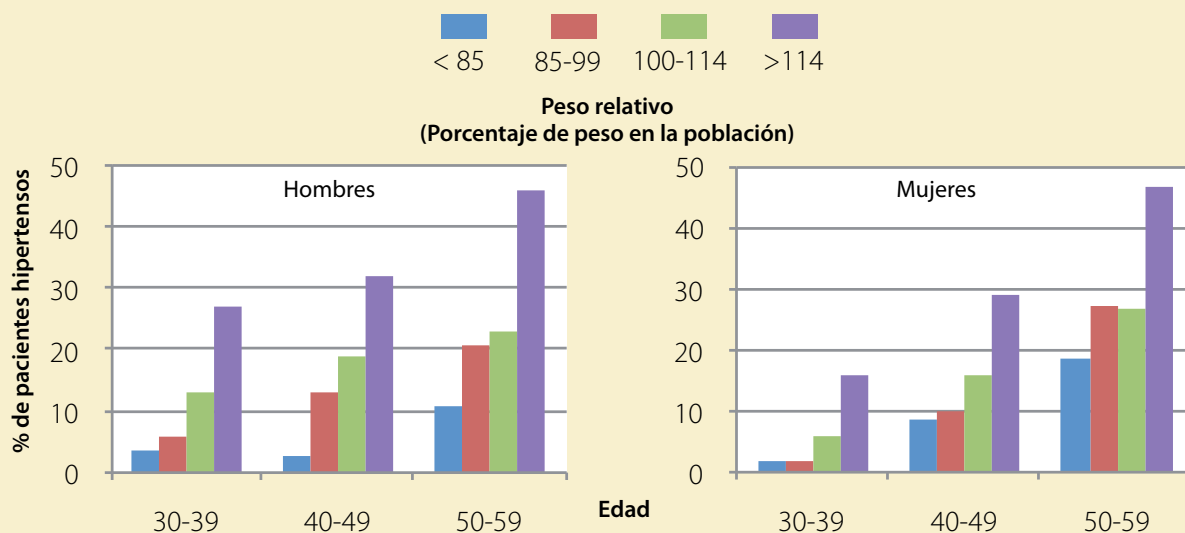
En la **figura 3** se demuestra la comparación de la concentración de células troncales y miocitos, así como la longitud de los telómeros en 5 grupos por edad estudiados en mujeres jóvenes y ancianas, en hombres jóvenes y en ancianos así como la comparación de la concentración de células troncales y miocitos en hombres y mujeres jóvenes y ancianas en la que se puede notar la disminución de ambos componentes, así como de la longitud de los telómeros en los ancianos de ambos sexos en relación con los sujetos jóvenes y la mayor reducción en los ancianos masculinos en relación con las ancianas⁸.

CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES EN EL SISTEMA ARTERIAL ASOCIADOS CON LA EDAD

Con el paso de la edad en los seres humanos la pared arterial aumenta su grosor; este engrosamiento va acompañado de un incremento en la rigidez de la pared vascular (disminución de la distensibili-

dad) y ello es debido a un incremento en el contenido de colágeno con una reducción de elastina y depósito de calcio en la capa media. Estos cambios condicionan aumento de la presión sistólica y de la presión del pulso. En la gente joven la presión arterial está determinada principalmente por las resistencias periféricas mientras que en la gente de mayor edad la presión arterial está determinada principalmente por la rigidez de la pared de los vasos en los sujetos más viejos. La forma más común de hipertensión es la *hipertensión sistólica aislada*¹⁴, así desde la década de los sesenta en Framingham se demostró como la hipertensión arterial tiene una relación directa con la edad del paciente y con la obesidad (**figura 4**)¹⁵.

La rigidez vascular produce un aumento en la velocidad de la onda del pulso y este fenómeno es un marcador de enfermedad cardiovascular y eventos coronarios¹⁶; asimismo, el aumento de presión sistólica eleva la *presión del pulso* (presión diferencial) y este hecho también es un marcador de enfermedad coronaria¹⁷; por lo tanto, el aumento de la rigidez arterial, de la presión sistólica, de la pre-

Figura 4. Edad, obesidad e hipertensión

Fuente: Ann Intern Med. 1967;67:48-59.

sión del pulso debido al aumento del contenido de colágena y reducción de elastina en la pared arterial con calcificación de la capa media, y el aumento de la velocidad de la onda del pulso (estrés de rozamiento), da lugar a *disfunción endotelial*¹⁸.

DIABETES Y CORAZÓN

Con el aumento de la edad aumenta la frecuencia de diabetes mellitus en la población¹⁹. En nuestro país el 10% de la población mexicana padece esta enfermedad²⁰, y el 16% de la población que padece hipertensión arterial (aproximadamente 15.2 millones de personas) padece también diabetes mellitus, y de los 10.2 millones de mexicanos que padecen diabetes mellitus el 46.2% (4.7 millones de personas) padece hipertensión arterial y su prevalencia también está en relación directa con la mayor edad de los sujetos²⁰.

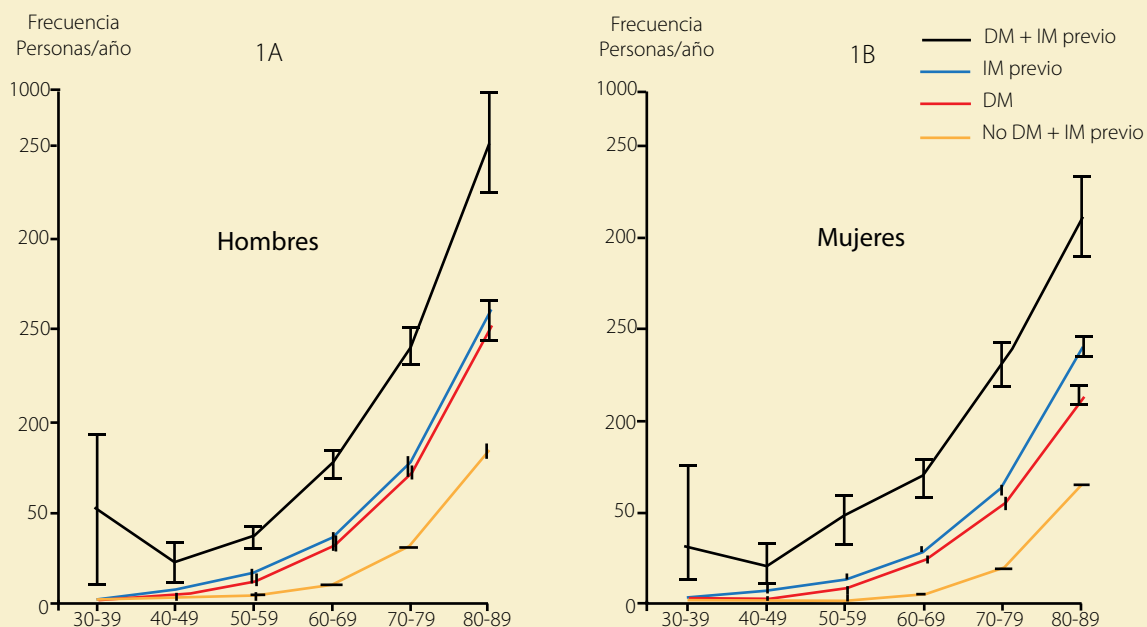
DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Los cambios vasculares que se producen en la senectud se asocian a las enfermedades que necesariamente se relacionan también a ésta como son la hi-



Chilombiano

Figura 5. Diabetes y corazón. Mortalidad cardiovascular en hombres y mujeres estratificados por edad y sexo en relación a Diabetes Mellitus, con y sin antecedentes de infarto de miocardio



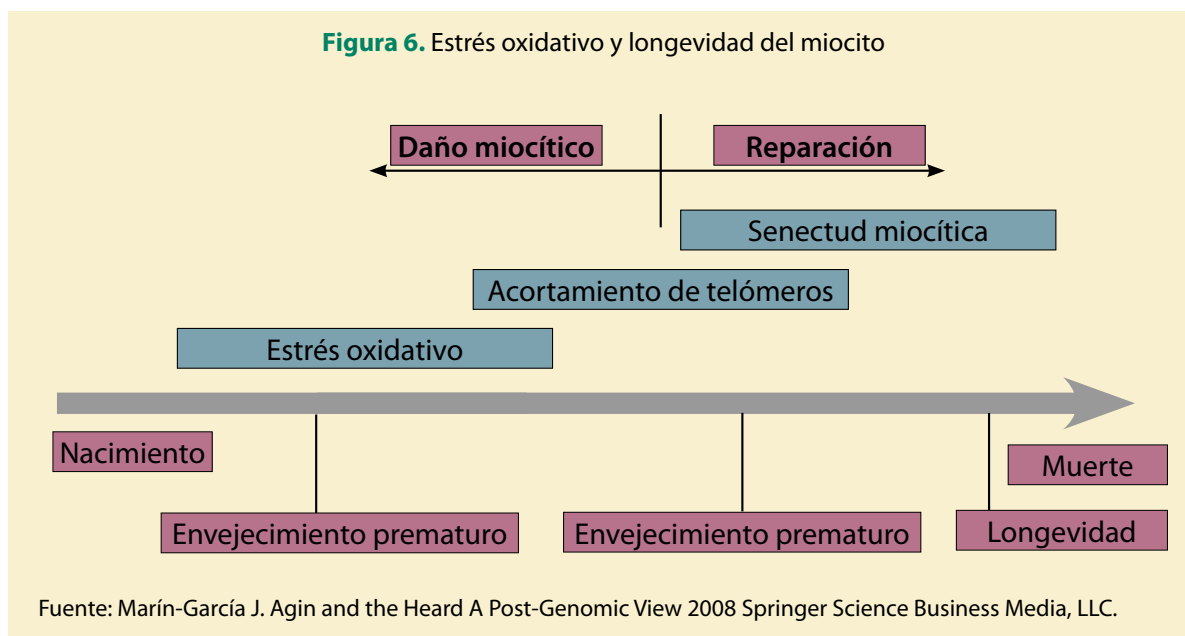
pertensión arterial, la obesidad, la diabetes mellitus y, en una proporción no despreciable de sujetos, la hipercolesterolemia, la resistencia a la insulina en sujetos todavía no diabéticos y el tabaquismo²¹. Todo ello activa la oxidasa de la nicotinamida adenina-dinucleotido-fosfato (NAD [P] H), enzima que activa el estrés oxidativo y con ello la generación de radicales superóxido, especialmente el peroxinitrito (OONO⁻), que en el endotelio vascular inactivan a la sintetasa del óxido nítrico y con ello se inicia el proceso de disfunción endotelial, que favorece la expresión de protooncogenes C-fos y C-jun, que producen hipertrofia vascular y aumento de las resistencias periféricas, activan al Factor Nuclear Kappa B y éste activa todo un sistema de citocinas que producen inflamación, hecho que se combina con las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la expresión de las metaloproteinasas que degradan la elastina; todo lo anterior favorece la aparición de

placas de ateroma arterial, su erosión y ruptura que son la causa de *aterosclerosis*, su progresión y la causa de síndromes isquémicos cardíacos y cerebrovasculares agudos y crónicos^{22,23}.

ATEROSCLEROSIS EN EL ANCIANO

El inicio de la aterosclerosis, como ya se mencionó, es debido a la disfunción endotelial²¹ que

La aparición de placas de ateroma arterial, su erosión y ruptura que son la causa de *aterosclerosis*, su progresión y la causa de síndromes isquémicos cardíacos y cerebrovasculares agudos y crónicos

Figura 6. Estrés oxidativo y longevidad del miocito

promueve el depósito de esteres de colesterol en el subendotelio vascular, lo cual lleva a la formación de placas de ateroma¹⁸ y su primera manifestación es el aumento de grosor de la capa íntima/media²⁴. En la actualidad, mediante ultrasonido vascular es posible medirla en las arterias carótidas y este parámetro es el marcador más precoz de la aterosclerosis²⁵.

El aumento del grosor íntima/media, es un marcador objetivo del riesgo de complicaciones vasculares cardíacas (infarto del miocardio) y cerebrovasculares²⁶.

El grosor íntima/media siempre debe de ser menor de 0.8 mm, el aumento del mismo, está en relación con una mayor probabilidad de tener los eventos vasculares mencionados²⁶.

Esto explica como la incidencia de la enfermedad aterotrombótica cerebral se incrementa significativamente después de los 65 años¹⁴ y lo mismo acontece con la cardiopatía coronaria después de los 45¹⁴.

LA INSUFICIENCIA CARDIACA DESPUÉS DE LOS 60 AÑOS¹⁴

Finalmente, la fibrilación auricular también se incrementa muy significativamente después de los 70 años de edad¹⁴.



Pop Catalin



Ricardo Santeugini

DIABETES EN EL ANCIANO

La diabetes mellitus es uno de los padecimientos que más promueven las enfermedades vasculares, y de ellas, la cardiopatía coronaria. Así, en un estudio de 71,801 (**figura 5**) pacientes diabéticos se demuestra cómo la mortalidad por enfermedad coronaria es altísima tanto en hombres como en mujeres en una estricta relación con la edad¹⁹, y en este estudio se demuestra cómo la diabetes por sí misma incrementa la mortalidad en relación a los sujetos que no son diabéticos.

Este estudio también demuestra como la diabetes mellitus genera la misma mortalidad que la de un paciente no diabético que ha tenido un infarto del miocardio; en otras palabras, la diabetes

por sí misma es considerada como la enfermedad vascular.

En conclusión, en la aterosclerosis en el anciano, primero se genera apoptosis miocítica y disminución en la concentración de células troncales, lo que culmina con *disfunción endotelial*; este proceso confluye con los cambios vasculares producidos por la edad y otras condiciones como todos los factores de riesgo aterogénico que también concluyen en la génesis de disfunción endotelial. Así la longevidad de los miocitos puede prolongarse cuando se evitan o se combaten los factores de riesgo aterogénico que no permiten la activación del estrés oxidativo y evitan la disfunción endotelial (figura 6).

El proceso solo del envejecimiento vascular y miocárdico es perfectamente tolerado por el ser humano, lo que lo complica es la aterogénesis, que por el contrario, acelera el proceso de envejecimiento del corazón.

Por lo tanto, en pacientes diabéticos se debe dar tratamiento de prevención secundaria aun cuando nunca se haya tenido un evento coronario.

La vejez produce un deterioro paulatino de la función cardiovascular, que realmente es tolerable hasta edades muy avanzadas si no es complicada con los otros procesos que con alta frecuencia aparecen en los sujetos mayores de 65 años.

El proceso solo del envejecimiento vascular y miocárdico es perfectamente tolerado por el ser humano, lo que lo complica es la aterogénesis, que por el contrario, acelera el proceso de envejecimiento del corazón.

Por lo tanto, en pacientes diabéticos se debe dar tratamiento de prevención secundaria aun cuando nunca se haya tenido un evento coronario²⁷.

En conclusión, en el mundo real la vejez produce un deterioro paulatino de la función cardiovascular, que realmente es tolerable hasta edades muy avanzadas si no es complicada con los otros procesos que con alta frecuencia aparecen en los sujetos mayores de 65 años; sin embargo, en la realidad una alta proporción de sujetos arriba de los 60 años tienen siempre los otros componentes patológicos que se suman a la longevidad para hacer progresar la incapacidad y producir la muerte de este grupo étareo. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guadalajara JF. Cardiología, Méndez Editores, 7ª Ed. 2012, México, DF.
2. Portello ER, Olson EN. Building a new heart from old parts. Stem cell Turnover in the aging heart. *Circ Res*. 2010;107:1292-4.



Keith Syvinski

3. Amversa P, Kajstura J, Leri A. y col. Life and death of cardiac stem cells: A paradigm shift in cardiac biology. *Circulation*. 2006;113:1451-63.
4. Poss KD, Wilson LG, Keating MT. Heart regeneration in zebrafish. *Science*. 2002;298:2188-21.
5. Hsieh PC, Seguers VF, Davis ME, et al. Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury. *Nat Med*. 2007;13:970-4.
6. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med*. 2002;346:5-15.
7. Woldspink DF, Burmiston JG, Tan LB. Cardiomyocyte death and the ageing and failing heart. *Exp Physiol*. 2003;88:447-58.
8. Kajstura J, Naracz G, Ogorek B, et al. Myocyte turnover in the aging Human Heart. *Circ Res*. 2010;107:1374-86.
9. Urbanek K, Torella D, Sheikh F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:8692-7.
10. Atsuhiko T, Naito IS, Issei K. Wnt signaling and aging-related heart disorders. *Circ Res*. 2010;107:1295-303.



Karen Barefoot

11. Oh H, Taffet GE, Youker KA, Entman ML, Overbeek PA, Michael LH, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10308-13.
12. Young AT, Lakey JR, Murray AG, Mullen JC, Moore RB. In vitro senescence occurring in normal human endothelial cells can be rescued by ectopic telomerase activity. *Transplant Proc*. 2003;35:2483-5.
13. Steinert S, Shay JW, Wright WE. Transient expression of human telomerase extends the life span of normal human fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;273:1095-8.
14. Lakatta EG, Levi D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I Aging arteries: A "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003; 107:139-46.
15. Kannel WB, Naphalie B, Skinner JJ, et al. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham Study. *Ann Int Med*. 1967;67:48-59.
16. Sutton-Tyrrel K., Newman A., Simonsik EM. y col. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health aging, and body composition. *Hypertension*. 2001;38:429-33.
17. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Systolic and diastolic pressure, pulse pressure and mean arterial pressure as predictor of cardiovascular disease risk in men. *Hypertension*. 2000;36:801-7.
18. Malek AM, Alper SL, Izumo S, et al. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*. 1999;282:2035-42.
19. Schramm T, Gislason GH, Løve L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and non diabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 millions the people. *Circulation*. 2008;117:1945-54.
20. Rosas PM. La hipertensión en México y su relación con otros factores de riesgo. *Arch Cardiol Mex*. 2003;73(Supl.-I):S137-S140.
21. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1997;336:1066-71.
22. Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2744-825.
23. Libby P, Therome P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481-8.
24. Woo KS, Chook P, Ratikari OT, et al. Westernization of Chinese adults and increased subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb vasc biol*. 1999;19:2487-93.
25. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 1995;92: 2127-34.
26. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults". Cardiovascular health study collaborative research group. *N Eng J Med*. 1999;340:14-22.
27. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology pathophysiology and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.

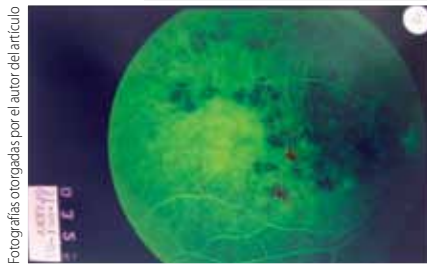


JulienKY

Lupus neuropsiquiátrico

Reporte de Caso y revisión de la literatura

Arturo Violante-Villanueva^a, Ariana Canché-Arenas^b, Stephany Espinosa-Díaz^b,
Roberto Herrera-Mercadillo^d



Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 42 años de edad que inicia manifestaciones neurológicas caracterizadas por parestesias y hemiparesia corporal derecha. Con importante duda diagnóstica en su debut, pero la características de las lesiones (localización en corteza, ausencia en sustancia blanca, falta de distribución arterial), serología positiva para LES y proteinuria, determino el diagnóstico de Lupus eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico (LENSP). El propósito de este manuscrito es informar la baja prevalencia (menor al 4%)¹ de esta manifestación y como representa un reto diagnóstico.

Palabras clave: *Lupus eritematoso sistémico, lupus neuropsiquiátrico.*

Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.

Case report and review of literature

Summary

The case of a 42-year-old woman who presented neurologic symptoms characterized by paresthesias and right hemiparesis is presented here. Although the diagnosis was difficult at the beginning; yet, the features of the lesions (located in the cerebral cortex but not in the white matter; no arterial distribution), positive serology for SLE and proteinuria, de-

termined the diagnosis of Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. The purpose of this work is to inform about the low prevalence (<4%) of the disease and how it is a diagnostic challenge.

Key words: *systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric lupus.*

INFORME DEL CASO

Se presenta el caso de mujer de 47 años, sin antecedentes de importancia. Padece diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico en tratamiento con metformina. Inicia su padecimiento con parestesias en hemicuerpo derecho, súbitas, a las que 24 hrs después se agrega hemiparesia ipsilateral, de predominio distal con mano en posición de predicador (extensión del 2 y 3 dedo, con flexión de 4 y 5),

^aInternista y neurólogo del Hospital Ángeles del Pedregal. México, DF.

^bResidente de Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina. Universidad La Salle. México, DF.

^cInterno de Pregrado del Hospital Ángeles Pedregal. Facultad de Medicina. Universidad La Salle. México, DF.

Correo-e: aviolantev@hotmail.com

Recibido: 02-mayo-2012. Aceptado: 25-mayo-2012

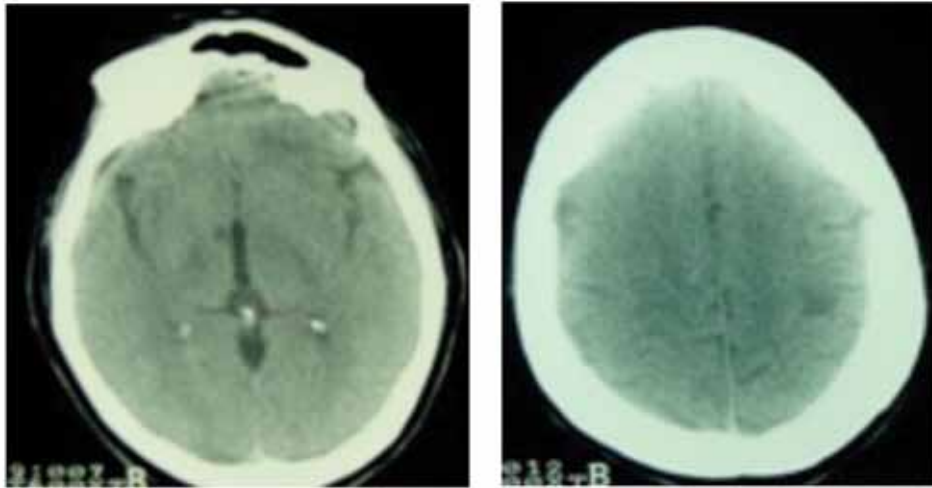
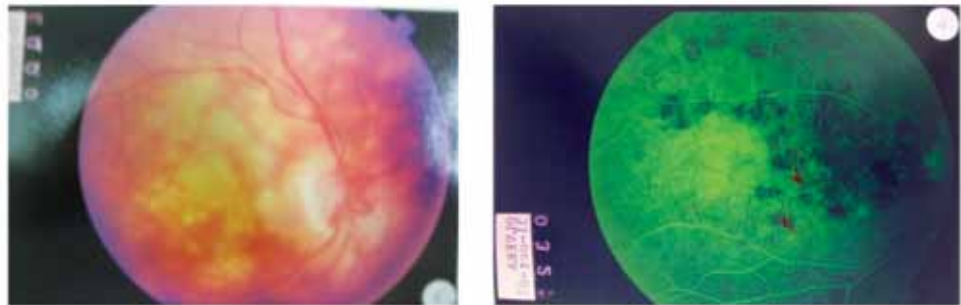


Figura 1. Se inició protocolo de estudio con resultados de serología y laboratorios generales normales.

Figura 2. Un año después en la valoración del servicio de Neurooftalmología se reportó periflebitis papilar bilateral, corroborada por fluorangiografía.



por lo que acude para valoración. Exploración Física normal, exploración neurológica con Glasgow 15, fuerza Muscular 0/5 en MT derecho distal, 3/5 proximal, 4/5 MPD. REM 3+ en el hemisferio derecho. Función cerebelosa no valorable por paresia en hemisferio derecho, normal en el izquierdo. Hoffman y Tromner bilateral, respuesta plantar indiferente izquierda y extensora derecha. Se inicia protocolo de estudio con resultados de serología y laboratorios generales normales, pero se demuestran lesiones a nivel central por tomografía y se corrobora el diagnóstico de evento vascular cerebral (**figura 1**) con vigilancia clínica y alta a domicilio.

Un año después presenta disminución de la agudeza visual bilateral, progresiva en 2 días hasta ver sólo bultos, es valorada por el servicio de Neurooftalmología reportando periflebitis papilar bilateral,

corroborada por fluorangiografía (**figura 2**). Se encuentra: OD 20/30, OI 20/40, papila hiperémica, congestiva, leve aumento de la mancha ciega por pantalla tangente.

Se solicita resonancia magnética que muestra lesión a nivel talámico derecho con diámetro aproximado de 1 cm, bordes bien definidos, sin edema perilesional, discreta captación de gadolinio periférico. En cortes hacia la convexidad se observa lesión hiperintensa que no sigue trayecto vascular y se localiza yuxtacortical involucrando región frontal izquierda sin producir efecto de masa. Resonancia magnética (RM) Flair de cortes axiales: lesión talámica derecha hipodensa en su interior, hiperintensidad de 3 a 4 mm de la sustancia blanca de región frontal izquierda y periventriculares compatibles con leucoaracnoidosis (**figura 3**).

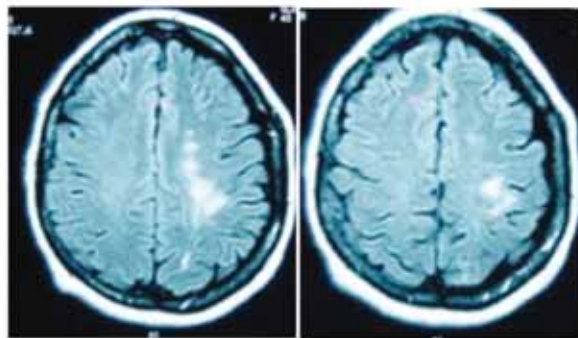
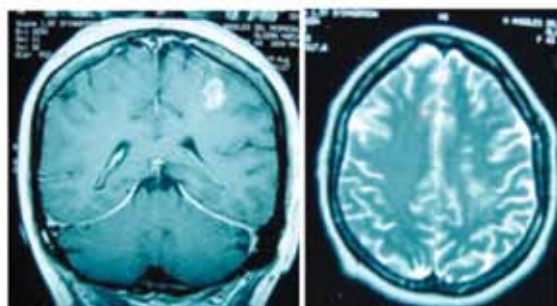
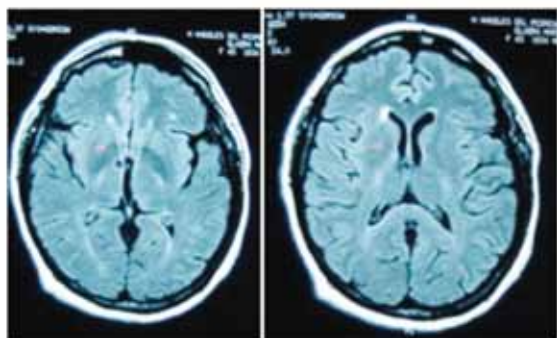


Figura 3. La RM mostró lesión talámica derecha hipodensa en su interior, hiperintensidad de 3 a 4 mm de la sustancia blanca de región frontal izquierda y periventriculares compatibles con leucoaracnoidosis.

Tabla 1. Serología positiva para LES

Estudios de diagnóstico	
Triglicéridos	154 mg/dl
VDRL	Negado
Antiestretolisinas	Negativo
Factor Reumatoide	Negativo
Proteína C Reactiva	Negativo
ANA	Negativo
VIH	Negativo
ANCA	Positivos 1:160
Ac DNA	Positivo 1:160
Antifosfolipidos IgM	Positivos 23.5 (0-10)
VSG	Positivo 19 (0-12)

ANA: anticuerpo antinuclear; ANCA: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; IgM: inmunoglobulina M; LES: lupus eritematoso sistémico; VDRL: test de serología luética; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Por las manifestaciones clínicas, deterioro clínico a pesar del uso de esteroides y se decide toma de biopsia cerebral para descartar linfoma, con resultado normal identificando glía y microglia, linfocitos escasos, dispuestos en forma difusa; la paciente presenta proteinuria de más de 500 mg en orina de

Tabla 2. Criterios diagnósticos de LESNS

Dos o más de los siguientes criterios en diferentes momentos, o 1 en 2 ocasiones:
1. Múltiples áreas de daño a sustancia blanca dentro del SNC, que ocasionen paresia con parestesia de 1 o más extremidades
2. Mielopatía transversa
3. Neuropatía óptica
4. Diplopia por parálisis de nervio craneal u oftalmoplejia intraocular
5. Enfermedad del tallo con vértigo, vómito, ataxia, disartria o disfagia
6. Otras parálisis de nervios craneales
Y haber excluido otras patologías infecciosas, vasculares, congénitas e inmunológicas

SNC: sistema nervioso central.

Tabla 3. Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico basado en los criterios de American College of Rheumatology

Se necesitan 4 de los siguientes criterios:
Rash Malar
Rash discoide
Fotosensibilidad
Úlceras orales
Aritis
Serositis (pleuritis o pericarditis)
Proteinuria mayor de 0.5 g/24 h
Alteraciones neurológicas
Alteraciones hematológicas
Desordenes inmunológicos
Anticuerpos antinucleares o serología positiva

24 horas, sin causa aparente por lo que se solicita perfil serológico (**tabla 1**), donde se observan criterios serológicos para diagnóstico de lupus eritematoso generalizado² y que por la características de las

lesiones cerebrales y manifestaciones neurológicas, criterios para LESNS³ (tabla 2 y 3).

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso generalizado neuropsiquiátrico es una enfermedad de difícil diagnóstico, ya que en ausencia de LES primario, representa un reto diagnóstico por exclusión para el clínico; las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden presentarse incluso años antes de la instalación de la enfermedad y semejar cuadros de desmielinización, mielopatía, trastornos conductuales y de ánimo en los pacientes, pasando por alto el LES como causa inicial hasta que se presenta la enfermedad en un tiempo de meses e incluso años, como lo fue el caso de nuestra paciente. Por ello deben ser llevadas a cabo todas las pruebas diagnósticas si la causa del deterioro clínico del paciente no se encuentra bien determinada.

REVISION DE LA LITERATURA

El lupus neuropsiquiátrico (LESNP) consiste en una amplia gama de trastornos focales y difusos del sistema nervioso central y periférico, afecta hasta un 75% de los pacientes con LES, es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el lupus y puede ocurrir en cualquier momento en el curso del LES, incluso durante los períodos en los que no se detecta ninguna actividad del LES, y es probable que sea causada por múltiples factores, incluyendo la producción de auto anticuerpos, micro vasculopatía y citocinas pro-inflamatorias⁴.

Los principales síntomas de lupus del SNC puede ser difusos (crisis generalizadas, psicosis) o focales (neuropatías, eventos vasculares cerebrales). Los síntomas neuropsiquiátricos a menudo se producen en el primer año de la LES, pero rara vez son los síntomas de presentación de la enfermedad. En el 48% las manifestaciones son depresión, problemas de concentración o de memoria y psicosis franca. Las convulsiones se presentaron en 20%, 15% tuvieron eventos isquémicos cerebrales, corea 3%, edema de papila 5%, neuropatía periférica 5% y 22% tenían cefalea constante⁵. En los estudios sobre la patología de lupus del SNC, la vasculopatía, infartos y hemorragias se observan con frecuencia,

mientras que la vasculitis secundaria es poco frecuente⁶.

Los síntomas como la ansiedad y la depresión pueden o no estar relacionado con actividad de la enfermedad. No existe una prueba única para el diagnóstico, por lo tanto, la presentación clínica, pruebas serológicas y técnicas de neuroimagen han de combinarse para apoyar el diagnóstico de lupus cerebral⁷. Los anticuerpos anticardiolipina se asocian con afectación focal del SNC en el LES, pueden causar eventos tromboembólicos, los anticuerpos antineuronales linfocitotóxicos.

El tratamiento puede ser difícil y complejo, debido a la variedad de manifestaciones del sistema nervioso que puede ocurrir a nivel estructural o psíquico, las manifestaciones agudas se tratan con altas dosis de glucocorticoides con o sin ciclofosfamida, ya sea intravenosa en pulso y la administración intratecal de medicamentos inmunosupresores son los nuevos enfoques que se han utilizado con éxito para tratar a pacientes con síntomas graves y refractarios⁸. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. La incidencia y el pronóstico de la enfermedad del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *J Rheumatol*. 2002 Jan; 19 (1):47-52.
2. West S.G. Lupus y el sistema nervioso central. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Sep; 8 (5):408-14.
3. Van Dam A.P. El diagnóstico y la patogenia del lupus del SNC. *Rheumatol Int*. 2001; 11 (1):1-11.
4. Frago-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narváez A, et al. Autoanticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo en pacientes con lupus eritematoso neuropsiquiátrico. Implicaciones para el diagnóstico y la patogenia. *PLoS One*. 2008; 3(10):3347.
5. Weiner S.M., Otte A, M Uhl, Brink I, M Schumacher, Peter H. Compromiso neuropsiquiátrico en el lupus eritematoso sistémico. Parte 2: diagnóstico y terapia. *Med Klin*. 2003; 98 (2):79-90.
6. Navarrete MG, Brey RL. Eritematoso lupus sistémico neuropsiquiátrico. *Curr Tratar Neurol Opciones*. 2000 Sep; 2 (5):473-485.
7. Steinlin MI, Blaser SI, Gilday DL, et al. Las manifestaciones neurológicas de pediatría eritematoso de lupus sistémico. *Pediatr Neurol*. 2005 Oct; 13 (3):191-7.
8. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico: lupus neuropsiquiátrico, *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16 (2):229-44.

Haga su diagnóstico

José Luis Ramírez Arias*



Fotos: otorgadas por José Luis Ramírez Arias

Mujer de 46 años con obesidad y dolor abdominal.

1. Las imágenes que se observan corresponden a:

- a) Ultrasonido pélvico
- b) Ultrasonido obstétrico
- c) Ultrasonido de vías urinarias
- d) Ultrasonido biliar
- e) Ultrasonido pancreático

2. La imagen de la izquierda, corresponde a:

- a) Vesícula biliar normal
- b) Vesícula biliar anormal
- c) Dilatación biliar
- d) Dilatación duodenal
- e) Dilatación yeyunal

3. La imagen de la izquierda, corresponde a:

- a) Vesícula biliar normal
- b) Vesícula biliar anormal
- c) Dilatación biliar
- d) Dilatación duodenal
- e) Dilatación yeyunal

4. Los signos que se observan en estas 2 imágenes son de:

- a) Neoplasia
- b) Litiasis
- c) Pólipos
- d) Son imágenes normales
- e) Son artefactos

5. El diagnóstico de este paciente es:

- a) Litiasis vesicular y biliar
- b) Poliposis vesicular y biliar
- c) Litiasis vesicular y pancreática
- d) Poliposis vesicular y biliar
- e) Litiasis caliceal y ureteral

BIBLIOGRAFÍA

Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Definitions, pathophysiology, and Epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(1):15-26.

*Jefe del Servicio de Radiología. Hospital Ángeles del Pedregal. México, DF.

Respuestas:
1. (d) Ultrasonido biliar
2. (b) Vesícula biliar anormal
3. (c) Dilatación biliar
4. (b) Litiasis
5. (a) Litiasis vesicular y biliar

Complicaciones turbino-plastia

Caso CONAMED

María del Carmen Dubón Peniche^a, María Eugenia Romero Vilchis^b



Según el marco regulatorio que rige a la CONAMED, entre sus atribuciones se encuentra la de fungir como árbitro y pronunciar los laudos que correspondan, cuando las partes se someten al arbitraje. En la presente controversia, se analizará si el prestador del servicio médico incurrió en mal praxis y si ésta generó daño a la paciente, ante lo cual, resultaría procedente el reclamo indemnizatorio.

SÍNTESIS DE LA QUEJA

La paciente refirió que le realizaron cirugía de cornetes; sin embargo, al despertar en la sala de recuperación, sintió un parche en el ojo derecho que pensó sería temporal. Al ser valorada por Oftalmología en otro hospital, informaron que el ojo estaba muy dañado, debido a que con el aparato endoscópico perforaron la fosa nasal, provocando sangrado abundante, por ello taponaron oprimiendo el nervio óptico, lo que provocó que perdiera la visión de manera irreversible.

RESUMEN CLÍNICO

Paciente de 44 años de edad, portadora de rinitis crónica multitratada e hipertrofia de cornetes, fue valorada en Consulta Externa de Otorrinolaringología reportándose en la exploración rinoscópica anterior: mucosa hiperémica, cornetes ensanchados, hiporreactivos a vasoconstrictor, *septum* ligera desviación hacia la izquierda no obstructiva, sin descarga posterior, siendo programada para turbino-plastia. Se efectuaron estudios preoperatorios que se encontraron en parámetros normales, así como valoración preanestésica que reportó riesgo anestésico-quirúrgico EIIA.

Con diagnóstico preoperatorio de hipertrofia de cornetes, el 22 de mayo de 2011 se realizó turbino-plastia con microdesbridador vía endoscópica.

La nota postanestésica de las 21:00 h, reportó que durante el procedimiento se observó edema palpebral en ojo derecho, así como anisocoria (midriasis de ojo derecho), lo cual fue informado al servicio tratante. En su estancia en la Sala de Recuperación, su visión era borrosa, solicitaron a la paciente reali-

^aDirección de la Sala de Arbitraje. Dirección General de Arbitraje. Comisión Nacional de Arbitraje Médico. México, DF.

^bSubdirección jurídica de la Sala Arbitral. Dirección General de Arbitraje. Comisión Nacional de Arbitraje Médico. México, DF.

zar movimiento ocular derecho pero no lo logró, el reflejo fotomotor era nulo, por lo que se solicitó al Servicio tratante valoración por Oftalmología, así como realizar tomografía para descartar hematoma retrobulbar. A las 21:30 h, Anestesiología reportó ojo derecho sin visión.

La hoja de operaciones señaló que se realizó turbino-plastia con microdesbridador vía endoscópica, y que al estar microdesbridando el estroma del cornete inferior se presentó hemorragia en fosa nasal derecha (400 ml), la cual no cedía a la compresión, ni a colocación de algodones con fenilefrina; se intentó ver el origen del sangrado pero no se logró, por lo que se colocó taponamiento anterior compresivo, apreciándose edema palpebral superior e inferior derechos, por lo que se decidió iniciar compresión orbitaria y dar por terminado el acto quirúrgico.

En Sala de Recuperación, Oftalmología reportó ojo derecho con midriasis, edema y limitación a los movimientos, mirada fija, reflejo fotomotor y consensual ausentes. Se solicitó tomografía computarizada de senos paranasales y órbita, simple y contrastada, interconsulta a Oftalmología urgente, iniciándose tratamiento con esteroide, antibiótico, analgésico y compresión ocular por probable hemorragia retrobulbar.

En la nota de evolución, Anestesiología refirió que no existía visión en ojo derecho e inició manejo con furosemide y manitol intravenosos con objeto de disminuir la presión intraocular; indicando control estricto de líquidos, así mismo, insistió en la interconsulta a Oftalmología.

La paciente fue trasladada a otro hospital para valoración Oftalmológica, en la que se encontró: edema palpebral superior, ptosis palpebral completa, limitación de movimientos oculares con limitación para la aducción, superversión, infraversión, extropia e hipotrofia. Agudeza visual ojo derecho percepción de luz en sector temporal; fundoscopia bajo midriasis farmacológica derecha: excavación 3/10, nervio óptico con bordes nítidos, coloración amarillo naranja, leve palidez en sector temporal, retina aplicada, ausencia de brillo macular, palidez retiniana en área macular. Tomografía axial computarizada reportó datos de hematoma, ordenándose tomografía contrastada para revaloración; se indicó pred-

La relación íntima de los senos paranasales con la órbita y la fosa craneal anterior, hace de la cirugía nasosinusal una fuente potencial de complicaciones nasales y oftálmicas, las cuales disminuyen con el empleo de endoscopio y tomografía computada.

nisona y tobramicina gotas oftálmicas, bolos de metilprednisolona, varidasa vía oral. Se explicó a la paciente la complicación postquirúrgica con pronóstico malo para la visión, siendo la impresión diagnóstica: hematoma retrobulbar vs hemorragia retrobulbar, oftalmoplejia incompleta o parcial ojo derecho, ptosis palpebral derecha secundaria, probable neuropatía óptica isquémica derecha.

La tomografía computarizada de senos paranasales y órbita, simple y contrastada, mostró etmoides ocupado por imagen isodensa, lámina papirácea íntegra, órbita con edema en cono orbitario y pared medial, sin definirse la continuidad de músculo recto interno. Seno maxilar derecho etmoidal, esfenoidal y frontal con imagen isodensa correspondiente a hemorragia no activa.

El 24 de mayo de 2011, se realizó tomografía computada con ventana para hueso y tejido blando de órbita con cortes finos, mostrando discontinuidad del músculo recto medio derecho y nervio óptico derecho desplazado hacia la pared medial de órbita, sin definirse con exactitud la integridad del mismo, pared medial de órbita a nivel de celdillas etmoidales posteriores dehiscente, globo ocular en abducción total, edema periorbitario, concluyéndose que se trataba de complicación quirúrgica de turbino-plastia vía endoscópica con microdesbridador.

Se efectuó resonancia magnética que reportó hematoma retroorbitario; músculo recto medial seccionado. Mediante fluoroangiografía de retina y fotografías de color de ojo derecho, se diagnosticó: lesión en arteria oftálmica y síndrome isquémico ocular. Oftalmología refirió que después de valorados los hallazgos clínicos y los estudios de gabinete, el pro-



La paciente refirió que le realizaron cirugía de cornetes; sin embargo, al despertar en la sala de recuperación, sintió un parche en el ojo derecho que pensó sería temporal. Al ser valorada por Oftalmología en otro hospital, informaron que el ojo estaba muy dañado, debido a que con el aparato endoscópico perforaron la fosa nasal, provocando sangrado abundante, por ello taponaron oprimiendo el nervio óptico, lo que provocó que perdiera la visión de manera irreversible.



nóstico anatómico y funcional era malo, la paciente no percibía luz.

El 1° de junio de 2011, fue egresada del hospital demandado con tratamiento mediante prednisona, moxifloxacino, diclofenaco, omeprazol, pregabalina, varidasa vía oral, prednisona, hipromelosa, tobrami-

cina gotas, otorgándose cita de control, y licencia médica por 30 días.

ANÁLISIS DEL CASO

Para su estudio, se estiman necesarias las siguientes precisiones:

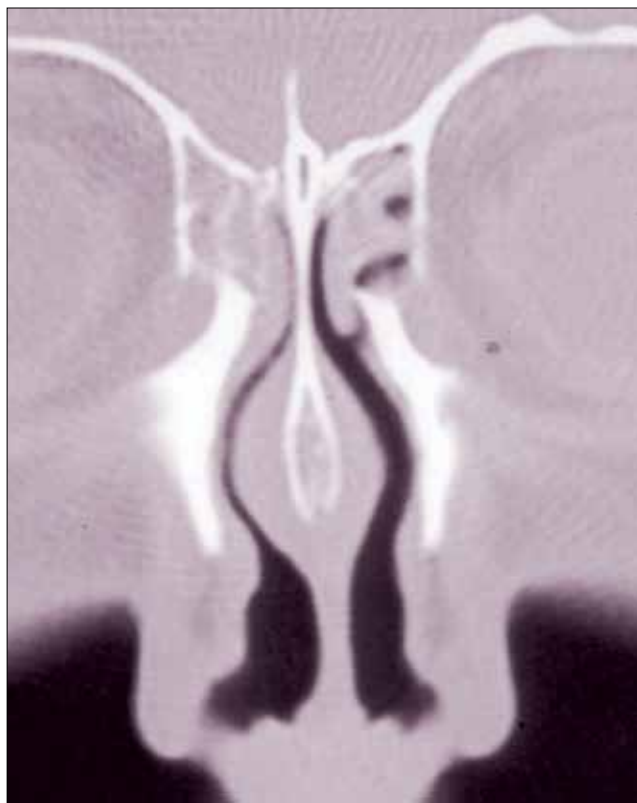
En términos de la literatura especializada, en la cirugía endoscópica nasal, la identificación de las variantes anatómicas ayuda a limitar las complicaciones. La relación íntima de los senos paranasales con la órbita y la fosa craneal anterior, hace de la cirugía nasosinusal una fuente potencial de complicaciones nasales y oftálmicas, las cuales disminuyen con el empleo de endoscopio y tomografía computada.

Las complicaciones de la cirugía endoscópica de senos paranasales se relacionan con la región afectada: a) órbita: alteración en el conducto nasolacrimal, en los músculos extraoculares, hemorragia/enfisema intraorbitario, al nervio óptico; b) intracraneal: hemorragia, fistula de líquido cefalorraquídeo, meningitis; c) nasal: hemorragia.

La penetración inadvertida de la órbita o de la base del cráneo, puede ocurrir cuando la lámina papirácea es medial al *ostium* maxilar; por dehiscencia de la lámina; por hipoplasia del seno maxilar; si la fóvea etmoidal se encuentra baja o sinuosa; cuando existen tabicamientos de los senos esfenoidales unidos al conducto carotídeo; por dehiscencia del canal carotídeo, entre otros.

Los ojos del paciente siempre deben estar dentro del campo quirúrgico y deben taparse levemente para que puedan examinarse con facilidad durante la cirugía. La entrada a la órbita puede ocurrir con la uncinectomía y pequeñas afectaciones a la lámina papirácea no son raras; sin embargo, si se reconocen y se manejan oportunamente, no causan mayores complicaciones. Se puede colocar una pequeña porción de Gelfoam o Surgicel, minimizándose el enfisema o hematoma. La hemorragia durante la cirugía, puede controlarse endoscópicamente en la mayoría de los casos.

El empleo de instrumentos de corte de poder, ha logrado avances importantes en la cirugía endoscópica; empero, también pueden desarrollarse complicaciones rápidas y devastadoras.



Archivo

La hemorragia orbitaria es la complicación oftálmica más frecuente en la cirugía endoscópica, y causa de ceguera si no se diagnostica y trata de manera oportuna. La hemorragia arterial orbitaria, frecuentemente ocurre por afectación de las arterias etmoidales (anterior o posterior) que se retraen hacia la órbita. Afectaciones orbitarias severas pueden producir hemorragia directa con desarrollo rápido de proptosis y pérdida de la visión. Esta complicación también se origina cuando existe afectación a la arteria etmoidal, pues el vaso sangrante se retrae hacia la órbita. El sangrado de la arteria etmoidal posterior puede producir hematoma que se expande rápidamente y causa incremento súbito en la presión infraorbitaria, por ello debe tratarse intensivamente.

Cuando ocurre cualquier complicación orbitaria, debe efectuarse valoración oftalmológica inmediata, y debe medirse la presión intraorbitaria. Cualquier complicación ocular intraoperatoria, debe reconocerse inmediatamente y su manejo es prioritario durante la cirugía y en el postoperatorio.

La hemorragia orbitaria, equimosis periorbitarios, proptosis, cambios pupilares, así como en la agudeza visual, son signos inequívocos de complicación. La hemorragia orbitaria debe reconocerse y manejarse de manera rápida para evitar afectación visual permanente. Las presiones tonométricas son la mejor guía para determinar la severidad del hematoma y por lo tanto el manejo, ya que la presión orbitaria tiene correlación con la presión intraocular.

La presión intraorbitaria elevada ocasiona ceguera después de 90 a 120 minutos, o antes si la hemorragia arterial es más rápida. Bajo estas circunstancias, la órbita debe descomprimirse inmediatamente, para evitar afectación visual. Cuando se sospecha hemorragia orbitaria por cirugía endoscópica, el manejo inicial consiste en elevar la cabeza, extraer cualquier taponamiento nasal y controlar la epistaxis. Los corticosteroides sistémicos, las gotas oculares vasoconstrictoras (antiglaucoma), manitol y acetazolamida, pueden ayudar a reducir la presión intraocular y la inflamación orbitaria.

La cantotomía lateral y la cantolisis inferior, disminuyen la presión orbitaria en 70% de los casos, y la presión intraocular en 59%. Cuando se identifica hematoma orbitario, es aceptada la descompresión orbitaria vía endoscópica durante la cirugía nasosinusal; además de realizar cantotomía y cantolisis, se debe elevar la cabeza, iniciar masaje ocular y diuréticos (acetazolamida).

La forma más rápida y apropiada de resolver la complicación es mediante descompresión quirúrgica medial, que debe realizarse externa o endoscópicamente, dependiendo de la experiencia del cirujano.

La cantotomía lateral y la cantolisis puede aliviar la presión intraorbitaria. Si la arteria se ha retraído hacia la órbita, es necesaria la descompresión orbitaria con cauterio o clipaje de la arteria; si esto no es posible, debe realizarse etmoidectomía externa para descomprimir la órbita. Si el sangrado es venoso, los cambios oculares ocurren con mayor lentitud, y las alteraciones pueden identificarse hasta que el paciente está en el área de recuperación; sin embargo, deben tratarse de igual forma que el hematoma por sangrado arterial.

En la cirugía endoscópica, la ceguera también

puede ser causada por afectación al nervio óptico (en la órbita, en el seno esfenoidal o dentro de una celdilla esenoetmoidal). En estos casos, se debe realizar valoración oftalmológica inmediata, y si esto ocurre, debe retirarse inmediatamente el taponamiento nasal. La descompresión orbitaria debe incluir descompresión del nervio óptico.

Otra complicación grave, es la afectación de los músculos extraoculares, pudiendo ocurrir por afectación directa al músculo, atrapamiento muscular, prolapso de grasa orbitaria, lesión del nervio oculomotor, o fibrosis orbitaria. La diplopia resulta de afectación de la musculatura ocular (principalmente músculo recto medio y el músculo oblicuo superior). El recto medio también puede afectarse directa o indirectamente, ya que está muy cercano a la celdilla etmoidal más posterior. La afectación del recto medio, se asocia con estrabismo divergente y ausencia de aducción.

La diplopía puede ser ocasionada por ruptura de la lámina papirácea (penetración a la órbita), o por tracción del contenido orbitario a través de la dehiscencia, hacia el seno etmoidal (con microdesbridador). Si se utiliza microdesbridador, es importante mantenerlo paralelo a la lámina papirácea, lo más posible. La diplopía causada por afectación de los músculos, debe ser tratada por el Oftalmólogo y generalmente su evolución no es satisfactoria.

En el presente caso, la paciente fue atendida por el Servicio de Otorrinolaringología del hospital de mandado, debido a hipertrofia de cornetes, programándose turbinoplastía. La Hoja de operaciones del 22 de mayo de 2011, señala que se realizó el procedimiento mediante microdesbridador por vía endoscópica, tratamiento que estaba justificado atendiendo a la patología que presentaba.

La citada documental, establece que durante la intervención quirúrgica, al estar microdesbridando el estroma del cornete inferior, se presentó hemorragia en la fosa nasal derecha, la cual no cedió a la compresión, ni a la aplicación de algodones con fenilefrina, por ello se colocó taponamiento anterior compresivo. Existía anisocoria por midriasis en ojo derecho y ojo izquierdo miótico, se colocó vendaje nasal apreciándose edema bipalpebral, por lo que se empleó compresión orbitaria derecha. La

paciente ingresó a Sala de Recuperación. En esos términos, está demostrado que el personal médico del Servicio de Otorrinolaringología incumplió sus obligaciones de medios de diagnóstico y tratamiento, pues durante la cirugía se presentó una complicación grave, caracterizada por hemorragia profusa de una fosa nasal, ante la cual se debió revisar acuciosamente el área mediante endoscopio para localizar el sitio de sangrado, controlarlo y posteriormente valorar la afectación para tratarla y prevenir mayores complicaciones.

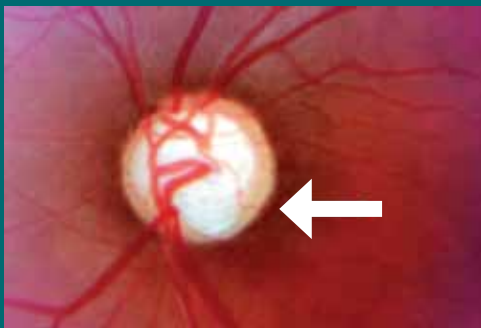
Se trataba de cuadro agudo que requería tratamiento urgente, a fin de localizar el sitio de sangrado y controlar la hemorragia, así como descomprimir el globo ocular, para lo cual puede emplearse cantotomía y en su caso, cantolisis, debiéndose valorar la necesidad de descompresión de la órbita vía endoscópica con etmoidectomía y liberación de grasa orbitaria, procedimientos quirúrgicos que fueron omitidos por el personal de Otorrinolaringología.

Cabe mencionar, que en términos de la literatura especializada, cuando se presenta hematoma retrobulbar con aumento de la presión de la órbita, la cirugía descompresiva debe realizarse de manera urgente, pues la afectación a la retina llega a ser irreversible después de los 90 a 120 min de haberse instalado el proceso.

En el presente caso, contrario a realizar maniobras de descompresión, el tratamiento empleado fue vendaje compresivo del globo ocular afectado, lo cual lejos de favorecer el manejo de la complicación, incrementó la presión intraocular y consecuentemente, la afectación ocasionada por el hematoma retrobulbar.

Así las cosas, está demostrado que el personal médico del Servicio de Otorrinolaringología incurrió en mala práctica, por negligencia e impericia, en la atención médico-quirúrgica brindada a la paciente.

Cabe mencionar, que la nota postanestésica refiere que durante el procedimiento se observó edema palpebral en ojo derecho y anisocoria (por midriasis en ojo derecho), lo cual se informó al Servicio tratante. Así mismo, que en Sala de Recuperación, la paciente no podía realizar movimiento ocular derecho, siendo nulo el reflejo fotomotor, por lo que se solicitó al Servicio tratante valoración por Oftalmo-



Los ojos del paciente siempre deben estar dentro del campo quirúrgico y deben taparse levemente para que puedan examinarse con facilidad durante la cirugía.

La penetración inadvertida de la órbita o de la base del cráneo, puede ocurrir cuando la lámina papirácea es medial al ostium maxilar; por dehiscencia de la lámina; por hipoplasia del seno maxilar; si la fóvea etmoidal se encuentra baja o sinuosa; cuando existen tabicamientos de los senos esfenoidales unidos al conducto carotídeo; por dehiscencia del canal carotídeo, entre otros.

logía y realizar tomografía para descartar hematoma retrobulbar. De igual forma, Anestesiología ante la sospecha de hematoma retrobulbar, inició correctamente tratamiento antihipertensivo intraocular, mediante manitol y furosemide.

En la hoja de operaciones, Otorrinolaringología establece que en Recuperación la paciente tenía visión normal en el ojo derecho; sin embargo, el Servicio de Anestesiología a las 21:00 reportó visión borrosa y a las 21:30 horas, sin visión en el ojo afectado. Esto es un elemento más, para tener por cierta la mal *praxis* en que incurrió el personal médico del Servicio de Otorrinolaringología.

El Servicio de Otorrinolaringología en su nota de las 00:12 horas del 23 de mayo de 2011, señaló que la tomografía computarizada de nariz y senos paranasales, mostró hemorragia retrobulbar.

La paciente fue referida a Oftalmología de otro hospital; la nota de las 4:45 horas del 23 de mayo de 2011, señala que en conjunto con el Servicio de Radiología, se valoró la tomografía axial computarizada de órbita y senos paranasales tomada en su hospital de origen, la cual mostró hematoma retrobulbar de cavidad orbitaria derecha, ocupando el vértice orbitario, extendiéndose lateral y anteriormente, comprimiendo el recto interno, superior, inferior y nervio óptico, con solución de continuidad en la pared medial de la órbita derecha (lámina papirácea) y nivel que corresponde a líquido en zona circundante. Se estableció el diagnóstico de: hematoma retrobulbar derecho con neuropatía óptica isquémica grave derecha, estimando que el cuadro no era quirúrgico, debido a la pérdida visual y al tiempo transcurrido (más de 8 h de evolución).

Se debe precisar que la solución de la continuidad en la lámina papirácea del etmoides, indica que fue perforada por el microdesbridador, invadiendo la cavidad orbitaria y afectando las arterias etmoidales, lo que generó el hematoma retrobulbar.

De igual forma, quedó demostrado que se afectó el nervio motor ocular común (III par craneal), pues existía ptosis palpebral y el ojo derecho no presentaba movilidad para la supraducción, infraducción y aducción, debido a parálisis de los músculos recto medio, superior, inferior y elevador del párpado, además de midriasis y atrofia óptica.

En el presente caso, la mal *praxis*, por negligencia e impericia en que incurrió el Servicio de Otorrinolaringología, ocasionaron pérdida total de la función visual del ojo derecho en la paciente, quien

no percibe luz y presenta afectación completa del nervio motor ocular común.

APRECIACIONES FINALES

- Fue demostrado que la atención brindada por el personal del Servicio de Otorrinolaringología del hospital demandado no se apegó a lo establecido por la *lex artis* especializada, tal como se razonó en el análisis del caso.
- Todo paciente tiene derecho a obtener prestaciones oportunas y de calidad idónea, así como atención profesional y éticamente responsable, de la manera en que se encuentra previsto en los artículos 51 de la Ley General de Salud y 48 de su Reglamento en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica.
- La oportunidad y la calidad idónea, se rigen por la *lex artis* médica; en ese sentido, el paciente tiene derecho a recibir atención médica, insumos y en general el servicio médico, con arreglo a sus necesidades específicas.
- Cuando se obra con negligencia, impericia o dolo, (en el caso de atención médica dejando de observar obligaciones de medios o diligencia) causando un daño a otro, se está obligado a repararlo; a menos de que se demuestre que el daño se produjo a consecuencia de culpa o negligencia inexcusable del paciente, incumplimiento obligacional, y el caso fortuito o fuerza mayor. Para ello, es imprescindible probar primero el daño, su naturaleza y alcances, para luego evaluar sus repercusiones jurídicas.
- En el presente caso, se acreditó daño por causa directa e inmediata del incumplimiento de obligaciones, como lo refiere el artículo 2110 del Código Civil Federal.
- No se realizaron pronunciamientos de la atención brindada por facultativos distintos al demandado, al no ser parte en la controversia.

RECOMENDACIONES

- Los hospitales, clínicas y centros de salud, movilizan la capacidad y esfuerzo de una amplia variedad de personal, con objeto de proporcionar servicio altamente individualizado y personalizado.

- La responsabilidad social, funcional y moral que recae sobre este tipo de unidades médicas y su personal, es de alta trascendencia, pues las acciones están dirigidas a preservar bienes inestimables, como la vida, la salud y el bienestar de seres humanos.
- La prestación de servicios de atención médica, puede verse afectada comprometiéndose el bienestar y la vida de los pacientes. En ese sentido, el personal puede generar daños al enfermo, incluso ocasionar su muerte, incurriendo así en responsabilidad.
- El artículo 2615 del Código Civil Federal, indica que las fuentes de responsabilidad son la negligencia, la impericia y el dolo.
- Se debe mejorar el conocimiento en relación con la seguridad del paciente, por medio de la aproximación a la magnitud, trascendencia e impacto de los eventos adversos, así como el análisis y características de los pacientes y de la atención que se asocian a la aparición de los mismos.
- Es importante identificar áreas y problemas prioritarios de la seguridad del paciente, a fin de facilitar y dinamizar procesos de prevención para minimizar y mitigar los eventos adversos. ●

BIBLIOGRAFÍA

- Burkat M, Lemke D. Retrobulbar Hemorrhage. Inferolateral Anterior Orbitotomy for Emergent Management. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1260-2.
- Rene GE, et al. Major orbital complications or endoscopic sinus surgery. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:598-603.
- Joseph K, et al. Management of orbital complications in endoscopic sinus surgery. *Current Opinion in Otolaryng Head Neck Surg*. 2010;18:32-6.
- Ilieva, et al. Complications after functional sinus surgery (FESS). *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2008;308:9-13.
- Jin YK, et al. Optic Nerve Injury secondary to endoscopic sinus surgery: an analysis of Three Cases. *Yonsei Medical Journal*. 2005;46(2):300-304.
- Bross SD, Schimelmitz J. Complicaciones y causas de falla en cirugía endoscópica y funcional de nariz y senos paranasales. *Anales Médicos Hospital ABC*. 1999;44(2):77-81.
- Winarko J, Tao J. Orbital Compartment syndrome. *Ophthalmic hiperguide*. On line continuing medical education. 2011.
- Lund V, et al. Complications and medicolegal aspects of endoscopic surgery. *J R Soc Med*. 1997;90:422-8.
- Lobo C. Cirugía Endoscópica Nasosinusal: Revisión de 1093 casos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2003;54:435-0.

Impacto socioeconómico del manejo del asma

*Publicado en el Boletín de Información Clínica Terapéutica de la Academia Nacional de Medicina**



El asma, enfermedad de alta prevalencia en la población joven, es uno de los principales motivos de atención médica en la infancia, se acompaña de un gran deterioro de la calidad de vida, limitaciones físicas y funcionales, bajo desempeño académico, fallas en las relaciones interpersonales; está sujeta a tratamientos largos y complicados, conlleva a sufrir altos costos sociales, familiares y económicos.

Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, donde participan diversas células y productos celulares que condicionan un incremento en la respuesta de la vía aérea, reflejada por episodios recurrentes de obstrucción al flujo aéreo, generalmente reversible, evidenciado por sibilancias, dificultad para respirar, tiro intercostal, tos

y opresión torácica, condicionada por hiperreactividad bronquial (HRB); tiene su mayor expresión durante la noche y temprano en la mañana.

Su prevalencia varía de acuerdo a la zona geográfica, clima, estilo de vida y desarrollo económico; hace poco más de 15 años la prevalencia se incrementó de manera importante, principalmente en población joven del sexo femenino.

Existen diversos factores de riesgo que aumentan su prevalencia, como el vivir en zonas urbanas, estilo de vida, alimentación, contacto con contaminantes, (causan más inflamación). Recientemente la obesidad se ha relacionado estrechamente con la presencia y agravamiento del cuadro asmático, entre otros.

El diagnóstico se basa en la historia clínica, (antecedentes heredofamiliares, entorno social y ambiental), examen físico y cuando es posible pruebas de función pulmonar, con apoyo en estudios de laboratorio y gabinete.

El cuadro clínico característico se presenta con tos, sibilancias, secreciones bronquiales y dificultad respiratoria variable (disnea). Es de carácter episódico, con exacerbaciones que ceden espontáneamente o mediante tratamiento farmacológico. En los periodos entre las crisis el paciente puede

*Impacto Socioeconómico del manejo del asma. Boletín de Información Clínica Terapéutica de la Academia Nacional de Medicina. 2010;19(5):5-8.

Los artículos publicados en el *Boletín de Información Clínica Terapéutica* son fruto de la labor de los integrantes del Comité, por ello no tienen autoría personal ni referencias bibliográficas.

Tabla 1. Objetivos del tratamiento del asma

Mejoría de los síntomas crónicos con medicamentos mínimos
Prevención o disminución de las exacerbaciones agudas y de la intervención médica de urgencias
Optimización de la función pulmonar
Minimización de trastornos del sueño desencadenantes por los síntomas
Normalización de efectos secundarios de fármacos, particularmente en el crecimiento, apariencia y desarrollo escolar
Participación en actividades deportivas
Educación e involucración tanto del paciente como de los miembros de la familia en el manejo

El asma tiene una alta prevalencia en la población joven, y es uno de los principales motivos de atención médica en la infancia, se acompaña de un gran deterioro de la calidad de vida, limitaciones físicas y funcionales, bajo desempeño académico, fallas en las relaciones interpersonales; está sujeta a tratamientos largos y complicados, y conlleva a sufrir altos costos sociales, familiares y económicos.

Es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, donde participan diversas células y productos celulares que condicionan incremento en la respuesta de la vía aérea, reflejada por episodios recurrentes de obstrucción al flujo aéreo, generalmente reversible, evidenciado por sibilancias, dificultad para respirar, tiro intercostal, tos y opresión torácica, condicionada por hiperreactividad bronquial (HRB); tiene su mayor expresión durante la noche y temprano en la mañana.

estar asintomático y la exploración física suele ser normal. El cuadro agudo generalmente es de presentación súbita y requiere del uso oportuno de medicamentos broncodilatadores y antiinflamatorios sistémicos, ya que puede poner en riesgo la vida, mientras que crónicamente, el paciente suele referir tos intermitente, exacerbada por aire frío, irritantes y contaminantes como el humo del cigarro, ejercicio físico y exposición a aeroalergenos; ocasionalmente los síntomas son constantes, con exacerbaciones esporádicas que nos expresan lo grave y descontrolado que está el padecimiento; lo anterior conlleva a la necesidad de utilizar mayor cantidad de medicamentos y a realizar más exámenes y procedimientos.

El curso crónico inflamatorio, base de la enfermedad, hace que la piedra angular del tratamiento sea la terapia antiinflamatoria temprana, más que la sintomática, pero es indispensable evitar los factores de riesgo. En la **tabla 1** se presentan los objetivos del tratamiento.

Para que la intervención terapéutica sea efectiva, se debe tener un buen control ambiental, un programa de educación del paciente, sus familiares y médicos de la comunidad, manejo farmacológico y, en casos seleccionados donde el factor alérgico es relevante, inmunoterapia específica por alergólogos certificados.

Hay que evitar la exposición a los aeroalergenos más importantes (ácaros del polvo, mohos, pólenes, etc.) y contaminantes como humo de tabaco, sustancias químicas, perfumes, pinturas, solventes, gasolina etc.), para ello se han recomendado algunos puntos básicos como la limpieza intensiva del cuarto del paciente lo que evita el acúmulo de polvo casero, cubrir el colchón y su base,

no usar almohadas de plumas ni muñecos de peluche. Las mascotas deben permanecer fuera de casa.

Hay que recordar que la eficacia del manejo farmacológico depende en gran medida de la adherencia al tratamiento, es por ello que se debe buscar un plan terapéutico sencillo y claro.

Los medicamentos para el cuadro agudo son llamados de rescate, mientras que para el crónico se les denomina de control, objetivo principal de la intervención médica. Los de rescate son principalmente los broncodilatadores β_2 -agonistas de acción rápida (SABA), revierten de forma casi inmediata y por tiempo limitado el espasmo del músculo liso bronquial. Su mecanismo de acción está relacionado por la interacción con el receptor β_2 -agonistas que se encuentra en la membrana celular y al acoplarse impide la entrada de calcio intracelular, lo que condiciona broncodilatación. El salbutamol es el más representativo de ellos, su inicio de acción es rápido, tiene su efecto máximo a los 15 min y su vida media es de 4 a 6 h. Puede administrarse solo o combinado con anticolinérgicos, ya sea en aerosol dosis medida (IDM) o por nebulización.

Los β_2 -agonistas de acción prolongada (LABA) son útiles para ayudar al control a largo plazo cuando no hay buena respuesta a los tratamientos habituales, ya que previenen los síntomas nocturnos y el asma inducido por ejercicio. Su vida media es de 12 h, por sus probables efectos deletéreos de la función pulmonar e incremento en el riesgo de asma fatal, no se recomienda usarlos solos, por lo que siempre deben asociarse a un esteroide inhalado; hay presentaciones combinadas en IDM y en polvo seco para inhalar.

Los corticosteroides son los agentes antiinflamatorios más potentes de que se dispone por vía sistémica, tanto oral, intramuscular o intravenosa se emplean durante las exacerbaciones a dosis equivalentes a 1 mg de prednisona por kilo de peso al día, en cursos cortos de 5 a 7, lo que días, o bien para el control de pacientes graves logran la remisión total de los síntomas, ajustando la dosis a la menor cantidad de medicamento posible dados su efectos secundarios. Su mecanismo de acción en el asma estará dirigido a inhibir la respuesta inflamatoria, evitando la liberación de fosfolipasa A2 y de cito-



Avilman

El cuadro agudo generalmente es de presentación súbita y requiere del uso oportuno de medicamentos broncodilatadores y antiinflamatorios sistémicos, ya que puede poner en riesgo la vida.

cinas inflamatorias. Disminuyen la HRB, previenen la respuesta alérgica tardía y mejoran la función pulmonar. Los preparados para usarse tópicamente en la vía aérea son la principal arma de terapéutica para el control a largo plazo; existen diversas sales, como la Fluticasona, Mometasona, Budesonide, Ciclesonide, entre otras, cuya eficacia y seguridad en niños y adultos está demostrada; están disponibles en IDM, polvo seco para inhalar y solución para nebulizar.

Otro grupo de antiinflamatorios son los antagonistas de los receptores de leucotrienos, que bloquean la formación de cisteinil leucotrienos (LTC₄,



Pam Roth

LTD4 y LTE4) y tienen efecto broncoconstrictor, proinflamatorio y mucorreico; han demostrado ser efectivos para mejorar los síntomas, disminuir el uso de beta-agonistas y esteroides sistémicos en niños desde los 6 meses de edad con asma leve persistente o intermitente.

Comparados con los esteroides inhalados son igual de efectivos para disminuir los síntomas clínicos, pero no en la disminución del grado de inflamación, el número de recaídas, ni días de hospitalización.

Tanto el manejo agudo como a largo plazo representan un alto costo, generan gastos excesivos y requieren de tiempo y esfuerzo. Implican grandes limitaciones al grupo familiar, lo que favorece que el apego sea inadecuado, genere un mayor número de crisis por año, con síntomas persistentes y mala calidad de vida.

Se estima que más de 3 millones de familias incurren en gastos catastróficos (gastos en salud superiores al 30% de la capacidad de pago, descon-

Tabla 2. ¿Cuándo referir al paciente con el especialista?

Asma inestable que requiere ajustes frecuentes de los medicamentos
Respuesta al tratamiento incompleta, limitada o muy lenta que interfiere con la calidad de vida del paciente
Uso excesivo de broncodilatadores β_2 -agonistas a pesar del empleo de antiinflamatorios
Identificación de alérgenos o de otros factores ambientales que puedan ser la causa de la enfermedad
Valoración alergológica
Educación al paciente o a los padres sobre el papel de los alérgenos de otros factores ambientales
Necesidad de administración de inmunoterapia con alérgenos
Alteración de la dinámica familiar
Tos crónica que no responde al tratamiento habitual
Cuando existe otra enfermedad que complica el tratamiento del asma
Ausentismo escolar de repetición
Episodios continuos de asma nocturna
Incapacidad del paciente para participar en las actividades diarias normales y el ejercicio a pesar del empleo de β_2 -agonista
Empleo de múltiples medicamentos a largo plazo
Uso frecuente de corticoesteroides
Labilidad excesiva en la función pulmonar
Cuando existe duda en el diagnóstico
Para aclarar los efectos colaterales que han ocurrido o que pueden presentarse con el tratamiento
Establecer medidas de prevención en los lactantes de alto riesgo
Crisis de asma grave, con pérdida de la conciencia, crisis convulsiva, para respiratorio o respiración asistida que han puesto en peligro la vida del paciente
Cuando se requieren visitas a urgencias u hospitalizaciones para poder controlar el asma
Cuando el paciente solicita valoración

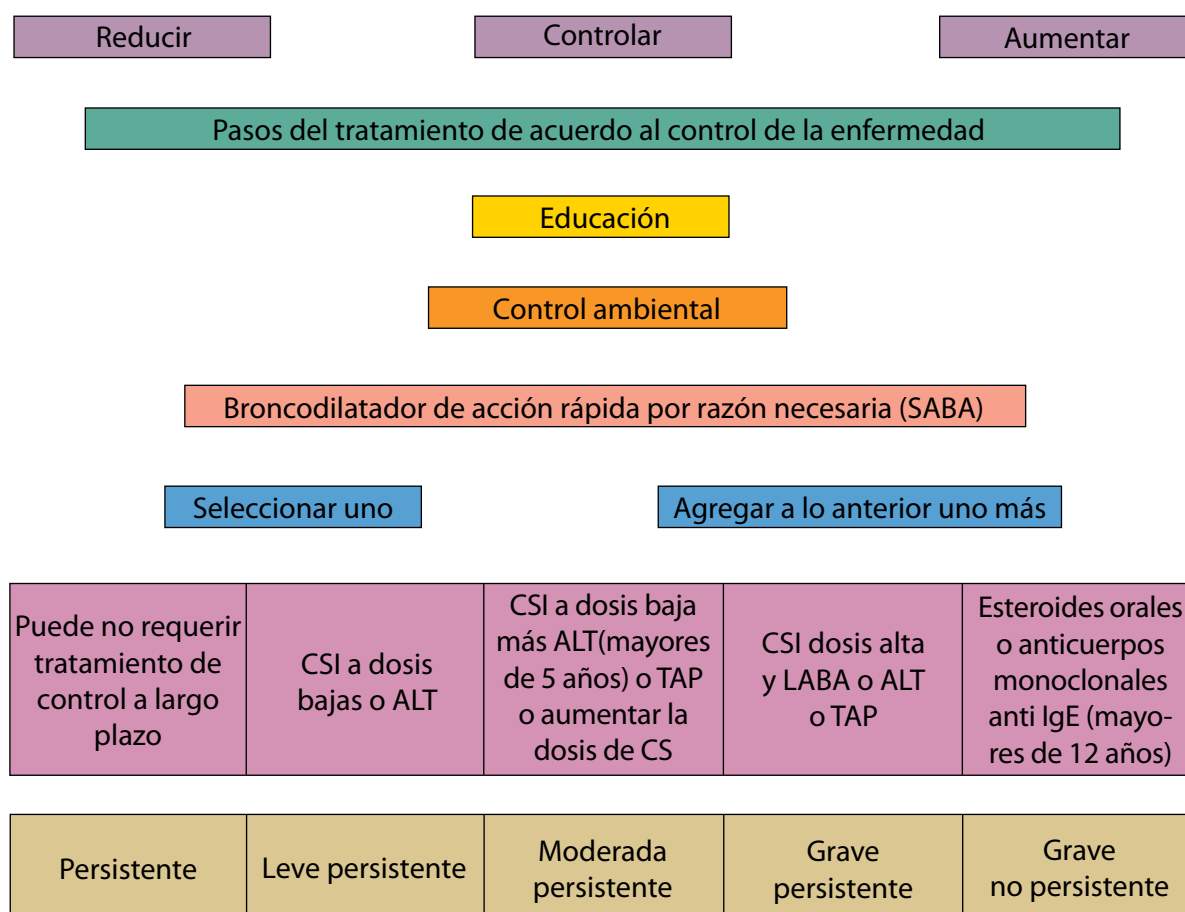
tando el gasto en alimentación), o empobrecedores (gastos de cualquier índole que llevan a la familia a la pobreza). Muchas veces el asma y sus complicaciones caen en estos rubros, ya que generan costos que afectan la economía familiar, tanto en forma directa, que incluye principalmente hospitalizaciones, visitas médicas, medicamentos, e indirectos, como pérdida de días de trabajo o escuela, por acudir a urgencias o al consultorio en citas no programadas, uso de transporte, alimentos y hospedaje necesario para obtener la atención.

La mayoría de los estudios sobre los costos del

asma indican que los directos superan por mucho a los indirectos, por las hospitalizaciones y el uso de medicamentos. Si se tiene un buen control, la cantidad de pacientes hospitalizados o que acuden a urgencias es muy inferior a los que asisten al consultorio médico.

Para el tratamiento crónico en algunas ocasiones se destina entre 40 y 70%, del gasto, mientras que las exacerbaciones, suponen 30% y el resto es para hospitalización. Las visitas médicas generan un costo relativamente menor a los anteriores y es muy similar, tanto si el paciente es valorado en el

Figura 1. Clasificación y tratamiento del asma



ALT: antileucotrienos; CSI: corticoides inhalados; LABA: broncodilatador β_2 agonistas de acción prolongada; TAP: teofilina de acción prolongada. Fuente: Modificado de GINA 2009



Tanto el manejo agudo como a largo plazo representan un alto costo, generan gastos excesivos, y requieren de tiempo y esfuerzo.

Se estima que más de 3 millones de familias incurren en gastos catastróficos (gastos en salud superiores al 30% de la capacidad de pago, descontando el gasto en alimentación), o empobrecedores (gastos de cualquier índole que llevan a la familia a la pobreza). Muchas veces el asma y sus complicaciones caen en estos rubros, ya que generan costos que afectan la economía familiar, tanto en forma directa, que incluye principalmente hospitalizaciones, visitas médicas, medicamentos, e indirectos, como pérdida de días de trabajo o escuela, por acudir a urgencias o al consultorio en citas no programadas, uso de transporte, alimentos y hospedaje necesario para obtener la atención.

hospital o en el consultorio del médico; algunas series han determinado que puede llegar a representar hasta el 50% del costo directo.

Se ha identificado que el gasto se incrementa entre 2 a 5 veces más al tratar un cuadro grave persistente que uno leve. Lo mismo ocurre cuando se tratan las exacerbaciones.

Cuando los pacientes con asma generan un gasto elevado a los servicios de salud estatal se considera que no están siendo bien diagnosticados o tratados.

Para corregir estas deficiencias se ha recomendado seguir los lineamientos que marcan las diferentes guías de diagnóstico y manejo e insistir en capacitar a los médicos de primer contacto para diagnosticar correctamente al paciente e instituir el tratamiento adecuado de acuerdo a su intensidad. En la **figura 1** se presentan los tratamientos sugeridos por las Guías de la Estrategia Global de Prevención y Manejo del Asma (GINA por sus siglas en inglés), para lograr el control de acuerdo a su intensidad.

La adecuada combinación de medicamentos es uno de los principales objetivos a cubrir para tener éxito en el control. Los medicamentos más efectivos para las crisis son los SABA, mientras que para la inflamación los esteroides sistémicos (cuadro agudo) y para el control a largo plazo los inhalados; los anti-leucotrienos son imprescindibles para restablecer la capacidad respiratoria, evitar recaídas y mayor daño pulmonar. Además se requiere cooperación estrecha entre el paciente, sus padres, el pediatra que proporciona la atención primaria y el especialista en asma para poder alcanzar los objetivos del tratamiento.

Se ha demostrado que la participación activa de especialista se traduce en disminución de la morbilidad, incluyendo menos visitas a urgencias y hospitalizaciones, reducción de la estancia hospitalaria, del ausentismo escolar y del costo total de los gastos por la atención de la enfermedad.

Existen varias razones para recomendar la valoración del paciente por un especialista, algunas son más obvias que otras, pero todas son importantes, por ejemplo, en la **tabla 2** presentamos algunas recomendaciones e indicaciones para referir al paciente con un especialista en asma (neumólogo o alergólogo). ●

Coordinación de Servicios a la Comunidad

Arturo Ruiz Ruisánchez, Jonathan J. Tenorio Rojas

Fotos otorgadas por el autor del artículo



A principios del año 2003, cuando aún existía la Secretaría Particular y con la llegada a la dirección del Dr. José Narro Robles, actual rector de nuestra máxima casa de estudios, ésta cambia su nombre a la actual *Coordinación de Servicios a la Comunidad*, misma que desde aquel año ha tenido como misión el desarrollo integral en la formación profesional de los alumnos de la Facultad de Medicina de la UNAM y cuya dirección está a cargo del doctor Arturo Ruiz Ruisánchez.

Uno de los pilares que la ha caracterizado, es la atención personalizada a estudiantes, académicos y público en general para la adecuada resolución de las inquietudes relacionadas principalmente con aspectos académicos.

Reconociendo que debe existir una adecuada proyección entre las actividades físicas, culturales y de recreación, sin descuidar la responsabilidad académica, la *Coordinación de Servicios a la Comunidad*, ubicada en el primer piso del edificio B de ésta facultad, reúne un conjunto multidisciplinario de colaboradores que realizan acciones estratégicas a través de sus diferentes áreas, mismas que son:

PROGRAMA DE ACTIVIDADES DEPORTIVAS Y RECREATIVAS

Asume el total compromiso de apoyar y fomentar la participación de los alumnos en distintas actividades deportivas que favorezcan el sano esparcimiento,

exalten el orgullo de representar su facultad y mejoren la convivencia, organizando y participando en competencias de los diferentes deportes individuales y de conjunto.

Al día de hoy se cuenta con equipos representativos en diversas ramas y disciplinas deportivas, entre las que destacan fútbol rápido, basquetbol, tenis de mesa, tochito bandera y voleibol entre otras. Del mismo modo se ha dado continuidad al préstamo de material deportivo y recreativo a través de la deporteca, ubicada en el ala norte del Auditorio principal Dr. Raoul Fournier Villada; la mayoría de las actividades están encaminadas a disminuir



el sedentarismo dentro de nuestra comunidad y combatir la obesidad en la población joven, ofreciendo de forma dinámica y atractiva opciones que permiten la activación física y mental.

Desde el 2003, año en que se fundó la Coordinación, se puso en marcha El Club de Ajedrez,



el cual ha continuado de forma permanente todos los viernes laborables de 11:00 a 18:00 horas, realizando encuentros en los que participan alumnos, académicos y personal administrativo.

La Coordinación participa en las actividades de bienvenida para los alumnos de nuevo ingreso a la facultad, organizando torneos relámpago (activida-



des para integración social de los alumnos) de las diferentes disciplinas deportivas. Además, se organizó en cuatro ocasiones, la Carrera Atlética Día del Médico.

PROGRAMA MEDIOS DE DIFUSIÓN

Es el responsable de brindar apoyo, y en su caso, llevar a cabo la logística de los diversos eventos académicos que se desarrollan en los tres auditorios principales. También se incluyen en este programa, el Área de Radio y el Programa de Actividades Culturales.

Entre las actividades que involucran la logística, se abarca la producción, grabación y transferencias a medios digitales del material audiovisual de las actividades que se llevan a cabo en los auditorios Dr. Raoul Fournier Villada, Dr. Alberto Guevara Rojas y Dr. Fernando Ocaranza, los cuales se utilizan principalmente con fines de enseñanza.

Por su parte, el Área de Radio, producida en las instalaciones de Radio UNAM, realiza *Las Voces de la Salud*, que se transmite por Radio Universidad todos los jueves de 12:00 a 13:00 h en la frecuencia 860 AM.

Así mismo el Programa de Actividades Culturales, en donde coordina, difunde y realiza eventos artísticos y culturales como “Viernes bajo el mural: vive el arte sin adicciones”, con temas relacionados con música, danza, teatro, performance y artes visuales, exposiciones de artes plásticas así como literatura.

Debido a la magna celebración del día de Muertos, que identifica nuestras raíces prehispánicas, año con año se participa en la colocación de la megao-frenda, en donde colaboran diversas áreas de la fa-



cultad y que se incluyen dentro de las actividades que organiza la UNAM durante el mes de noviembre.

PROGRAMA DE INGLÉS

Tiene como objetivo la enseñanza del idioma en los alumnos de la Facultad de Medicina, mediante el Curso de Comprensión de Textos Médicos en Inglés y además de fungir como un requisito indispensable para la titulación de la Carrera de Médico Cirujano. Este Programa realiza cursos semestrales y anuales dirigidos al estudiantado de la facultad, en los que se incluye el Curso de Cuatro Habilidades, para el dominio total de este idioma y que a lo largo del año 2011, ingresaron cerca de 750 alumnos.

COMUNICACIÓN DIGITAL

El impacto de la tecnología en nuestras vidas y al avance de los sistemas digitales para el intercambio de información en la actualidad, asociado a la más reciente llegada de las redes sociales, contribuyó a la creación de cuentas oficiales en la Facultad de Medicina de Facebook y Twitter, medios por los cuales se informa con veracidad y rapidez un gran número de actividades y sucesos de importancia. Además de conocer de manera directa, las opiniones de los alumnos, contribuyen a la libre expresión de

éstos, así como la interacción de diálogos ante los temas que causan inquietud entre el estudiantado de la facultad.

COMUNICACIÓN SOCIAL

Conociendo el prestigio de nuestra facultad y de los académicos del área socio médica, ciencias básicas y clínicas, que se dedican a la investigación, docencia e incluso al área administrativa, ésta Coordinación sirve de enlace entre aquellas solicitudes para la elaboración de notas periodísticas y documentales, que los medios de radio, televisión, re-

La Coordinación de Servicios Comunitarios busca el desarrollo integral de los alumnos de la Facultad de Medicina de la UNAM ofreciendo atención personalizada a estudiantes, académicos y público en general con una amplia oferta de actividades físicas, culturales y de recreación compatibles con el desarrollo académico y profesional de la comunidad

vistas y periódicos, hacen a la Dirección General de Comunicación Social de la UNAM y que son referidas a esta facultad, con el fin de difundir los avances de temas en salud, y que son utilizadas en artículos, entrevistas, cápsulas informativas y otras actividades de divulgación informativas, con diversos temas para el cuidado, prevención y mejoramiento de la salud.

OTROS SERVICIOS

No obstante, además de las actividades que cada área tiene establecidas, la Coordinación de Servicios a la Comunidad, ofrece la posibilidad de que otras facultades de la UNAM, integren a aquellos alumnos que soliciten y cumplan con los requisitos establecidos para la realización de su Servicio Social dentro de la Coordinación, mediante el Programa de Atención a la Comunidad Estudiantil de la Facultad de Medicina, mismo que acepta alumnos de las Facultades de Ciencias Políticas y Sociales, Ingeniería, Contaduría y Administración, así como de la Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia.

Al tanto de las necesidades económicas que prevalecen en algunos estudiantes de la facultad, y que en algunos casos aumentan el riesgo de deserción escolar, se crearon los Programas de Becas Grupo 106 de la Generación 1971 y Diagnóstico y Tratamiento en la Práctica Médica, que han tenido como



Dr. Arturo Ruiz Ruisánchez



resultado el aumento en el promedio académico de casi la totalidad de los alumnos favorecidos y en los que actualmente se cuenta con 21 alumnos beneficiados.

Estos programas han sido impulsados gracias a la donación de los recursos obtenidos mediante las regalías del libro del mismo nombre de la beca, así como de las aportaciones voluntarias de los académicos egresados del Grupo 106 de aquella generación. En ambos casos, la Facultad de Medicina aporta una cantidad equivalente al mismo monto de estas donaciones.

Es así, que durante casi diez años de existencia, académicos, trabajadores, visitantes, público en general y principalmente alumnos, han sido beneficiados y participado en las actividades que la Coordinación realiza, cumpliendo con el propósito fundamental de brindar un servicio personalizado a la comunidad y fomentar la formación integral del estudiante. ●

Corazón, nido de sentimientos

Rafael Álvarez Cordero

Durante muchos siglos, el corazón se consideró depositario de todos los sentimientos, y su significado en todas las culturas sobrepasó siempre al sitio que ocupa en el organismo humano; se creía que era el asiento del alma, que era el que llevaba el “pneuma” al cerebro, que gobernaba a todos los órganos, etc., etcétera; fue necesario que Andrés Vesalio hiciera una cuidadosa disección del corazón para entender su verdadera función, y que William Harvey explicara los mecanismos de la circulación de la sangre para ubicarlo donde corresponde.

En este número de nuestra Revista podemos disfrutar los hallazgos más recientes sobre la función del corazón y sus sorprendentes capacidades en la vejez, lo que confirma que es un órgano sorprendente y nada más, pero para todos o casi todos los seres humanos el corazón sigue siendo el asiento de los sentimientos, pasa el tiempo y los artistas siguen pintando al corazón con los mismos significados que ha tenido por siglos.



Así, en el cuadro pintado por Enrique Simonet en el siglo XIX, un médico está haciendo la necropsia de una joven y sostiene en la mano su corazón; el título del lienzo lo dice todo: ...*Y tenía corazón.*

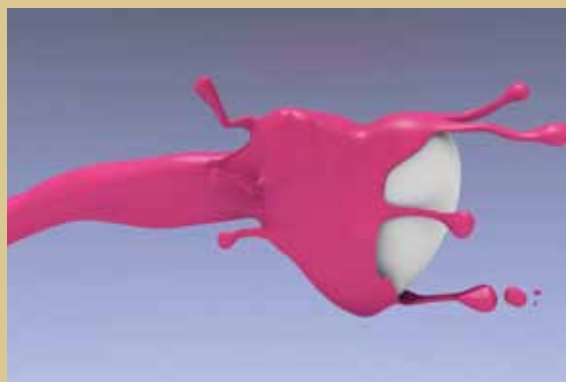


A su vez, Mar Domínguez Ruiz envuelve su corazón con algo que pueden ser alambres y lo titula *Mi corazón*.



Erich Fried pinta un tronco de árbol y titula su obra *Así tiembla mi corazón cuando escucha tu voz*.

El Grupo Experimental Corazón juega con las formas y los colores de manera alegre, en tanto que Rafael García utiliza toda su creatividad para bañar al corazón con pintura magenta.



Aún conociendo los secretos más íntimos del corazón, y sabiendo que en él no hay ningún pensamiento ni sentimiento, seguirá siendo el referente obligado para artistas y no artistas. ●