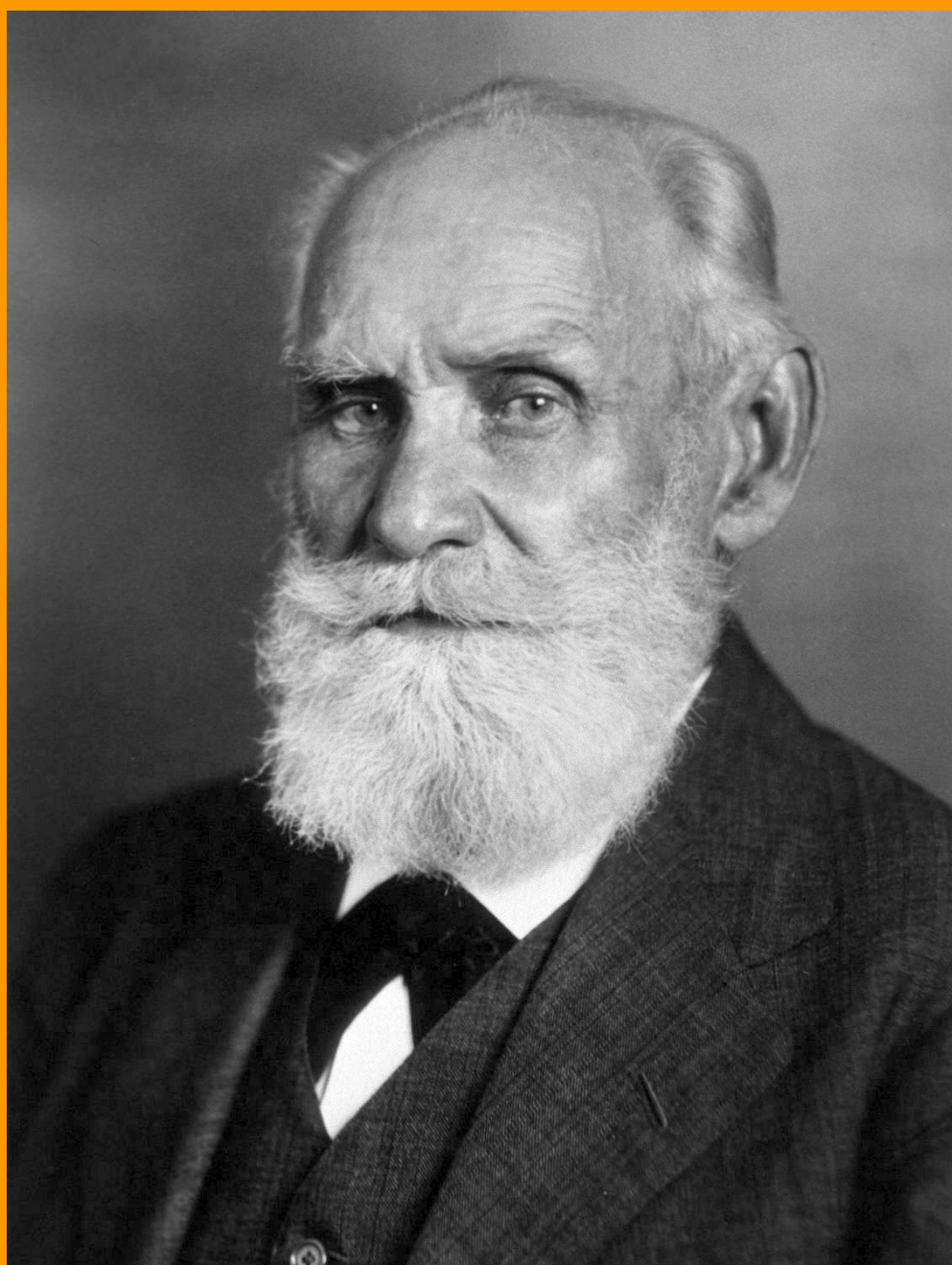


ISSN: 2448-8690

Mayo del 2018, Vol. 2, No. 2.

Revista de Medicina Clínica

Iván Petróvich Pávlov (1849-1936)



Rev Med Clin 2018;2(2):38-88.

<http://www.medicinaclinica.org>

REVISTA DE MEDICINA CLÍNICA
INDICE DEL VOLUMEN 2, NÚMERO 2

Editorial

A Propósito del Derecho de los Médicos 38-39

Juan Humberto Martín González

En Portada

Iván Petróvich Pávlov 40-42

Martha Alicia Sánchez-Cruz, Rodolfo Paul Uribe-González, Luis Manuel Murillo-Bonilla

Introspección

Redefiniendo la Ventana Terapéutica para la Enfermedad Vasculat Cerebral 43-49

Luis Manuel Murillo-Bonilla

Artículo Original

Morbilidad y Mortalidad en Pacientes con Sangrado de Tubo Digestivo Alto que Requirieron Tratamiento Quirúrgico, Atendidos en el Hospital de Alta Especialidad Centro Médico Nacional de Occidente, en un Periodo de 5 Años 50-56

Lizola-Hernández Jaime José, Ramírez-González Luis Ricardo, González-Ojeda Alejandro, Fuentes-Orozco Clotilde

Artículo de Revisión

Diagnóstico Actual en la Enfermedad de Alzheimer..... 57-73

Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia Baldivieso Hurtado, Itzel Valeria Maple Álvarez, María Antonia López-Moraila, Luis Manuel Murillo-Bonilla

Medicina de Pregrado

Síndrome de Ovarios Poliquísticos 74-85

Ana Karen Vázquez-Bañuelos, Alejandra Anahí Delgado-Martínez, Candibel Fuentes-Gómez, Fabiola Monroy-Rodríguez

Estadísticas en Salud

Panorama de la Investigación en México: Estado Actual de Indicadores de Ciencia y Tecnología 86-88

Fuentes-Gómez Candibel, Vázquez-Bañuelos Ana Karen, Delgado-Martínez Alejandra Anahí, Murillo-Bonilla Luis Manuel

Editorial

A Propósito del Derecho de los Médicos

Dr. Juan Humberto Martín González

Profesor de Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara.

31 de Mayo del 2018

El pasado mes de abril nos informaron, nos conmovieron, nos alarmaron y concentraron en torno a que leímos u oímos, en la prensa escrita, televisiva y/o en las redes sociales; el **LLAMADO A LA SOCIEDAD MÉDICA** porque:

¿Sabía usted que en Oaxaca un Traumatólogo fue privado de la libertad debido a que un niño con una fractura que ameritaba manejo quirúrgico desafortunadamente falleció en quirófano? El juez determinó juzgarlo por homicidio **DOLOSO** porque operó de urgencia a su paciente en un hospital privado que no contó con lo necesario para revertir una reacción adversa, inesperada y no predecible a un medicamento que se usa habitualmente en las anestias.

Rubén Vasconcelos Méndez, fiscal General de Justicia de Oaxaca señaló que el médico traumatólogo y anesthesióloga que intervinieron al menor que perdió la vida durante la operación, podrían pasar entre 8 y 20 años en prisión. El fiscal señala que la tipificación del delito está catalogada, como homicidio doloso con agravante de responsabilidad médica.

Los hechos son los siguientes: en noviembre de 2017 el niño Edward Luna Trujillo sufrió una caída al jugar, por lo que fue llevado al hospital civil Dr. Aurelio Valdivieso de Oaxaca, pero en ese lugar se encontraban en paro de labores, provocando que lo trasladaran a la clínica privada Del Valle donde fue atendido por el Dr. Luis Alberto Pérez Méndez, Traumatólogo con especialidad en Ortopedia Pediátrica y la Anesthesióloga Gabriela Cruz López.

El Colegio de Cirujanos Ortopedistas de Oaxaca en conferencia de prensa, exigió a las autoridades que hagan las investigaciones pertinentes y que sean peritos especialistas en medicina los encargados de ello:

“La intención del médico no era que el niño muriera, era que se recuperara. Se siguieron todos los protocolos médicos, el peritaje no puede estar sesgado de un lado ni de otro”

La Dra. Miroslava Solórzano señala que la acusación por homicidio doloso puede ser muy peligrosa para los médicos, ya que se puede acusar de asesinato intencional ante el fallecimiento de un paciente.

El Dr. José Narro Robles Secretario de Salud de México, mencionó que no se puede juzgar como negligencia cualquier situación que no sea exitosa.

En reportes posteriores en al menos en 70 ciudades del país diferentes médicos salieron a las calles el domingo 8 de abril para exigir la liberación del doctor. Pidiendo que no criminalicen la profesión.

El día 12 de abril del 2018, el Abogado Abraham Dávila Rodríguez confirmó el auto de libertad del médico Pérez Méndez, sin embargo, se negó a informar si se reclasificó el delito, únicamente calificó la detención como un “acto injusto que nunca más debe de presentarse”

Esto es lo que nos faltaba para enrarecer este ambiente político electoral que estamos viviendo.

Me encuentro reflexionando con ustedes para que a los padres del niño que falleció y al

Correspondencia:
Dr. Juan Humberto
Martín González, Calle
Pablo Neruda #3265-3er
piso, Colonia Provi-
dencia, Guadalajara,
Jalisco, México. CP 44060.
jmartinglez@yahoo.com

resto de la ciudadanía, les podamos transmitir que nosotros, el grupo de médicos del país, que nuestra lucha es en contra de las injusticias hacia nosotros, hacia nuestra práctica diaria. Ya que sabemos todo lo que puede pasar en un procedimiento de riesgo "X" o incluso de manera aguda o crónica; que entiendan que el dolor

es compartido y hacemos siempre nuestro mejor esfuerzo pero no todo está en nuestras manos. Sabemos también que todos nos vemos reflejados en un caso similar o en su lugar, pero somos y seremos conscientes de esforzarnos al ciento uno por ciento invariablemente de las circunstancias.

En Portada

Iván Petróvich Pávlov

(14 de septiembre 1849 – 27 de febrero 1936)

Martha Alicia Sánchez-Cruz, Rodolfo Paul Uribe-González y Luis Manuel Murillo-Bonilla.

31 de Mayo del 2018

INTRODUCCIÓN

Iván Petróvich Pávlov (14 de septiembre 1849 – 27 de febrero 1936) fue un psicólogo y fisiólogo ruso conocido principalmente por el desarrollo del concepto de reflejo condicionado. En su ahora clásico experimento, entrenó a un perro hambriento para salivar al sonido de una campana, el cual fue previamente asociado al avistamiento de alimento. Desarrolló un concepto similar enfatizando la importancia del condicionamiento relacionado con la conducta humana al sistema nervioso. Recibió el premio Nobel en medicina en 1904 por su trabajo en las secreciones digestivas abarcando cualquier jugo obtenido desde el tracto intestinal, desde las glándulas salivales hasta el intestino grueso.

JUVENTUD Y EDUCACIÓN

Pávlov nació el 14 de septiembre de 1849 en Ryazán, Rusia. Siendo hijo de un Patriarca Ortodoxo, estudió en una escuela de la iglesia y cursó sus estudios secundarios en el seminario teológico de la ciudad, donde se le permitió desarrollar y enfatizar sus propios intereses. Este clima intelectual y los escritos de divulgación científica del escritor ruso Pissarev, además de la inspiración traída por las ideas de Charles Darwin y I.M. Sechenov, padre de la fisiología rusa condujeron a Pavlov a dejar sus estudios de teología a favor de los estudios de la ciencia.

Pávlov estudió química y fisiología en la Universidad de San Petesburgo y culmina sus estudios en ciencias naturales en 1875 para después matricularse en la Academia Médica Imperial en San Petesburgo con el objetivo de conseguir

la cátedra en fisiología, la cual únicamente era posible si contaba con el título de médico, y donde lograría hacer su tesis de posgrado sobre los nervios motores del corazón en 1883.

EL DESCUBRIMIENTO FISIOLÓGICO INNOVADOR

Tras graduarse, Pávlov trabajó varios años en el laboratorio de fisiología con el fisiólogo cardiovascular, Carl Ludwig en Leipzig, Alemania y con el fisiólogo gastrointestinal, Rudolf Heidenhain en Breslau, Polonia. Esta etapa formativa fue de gran importancia porque le permitió desarrollar lo que Pávlov denominó “pensamiento fisiológico” y habilidades de laboratorio que le serían de extrema utilidad en su productiva carrera como investigador.

Con Heidenhain ideó una operación en donde creó y una bolsa exterior en el estómago de un perro y mantuvo el suministro de los nervios para estudiar las secreciones gastrointestinales. Después pasó 2 años en unos laboratorios en San Petesburgo donde investigó la fisiología cardiaca y la regulación de la tensión arterial.

En 1890, a sus 41 años Pávlov toma cargo como director del departamento de fisiología en el recién inaugurado Instituto de Medicina Experimental y forma parte como profesor de farmacología de la Academia Médica Imperial. Estas posiciones trajeron el apoyo institucional para obtener su propio laboratorio y la posibilidad de trabajar en sus propias ideas.

Las investigaciones científicas de Pávlov se pueden agrupar en tres áreas: la fisiología de la circulación de la sangre, el estudio de las

Autores:

La Dra. Martha Alicia Sánchez-Cruz y el Dr. Rodolfo Paul Uribe-Gonzalez son médicos investigadores asociados en el Instituto Panvascular de Occidente.

Correspondencia:

Dra. Martha Alicia Sánchez-Cruz, Tarascos #3432-6, Col. Monraz, Guadalupe, Jal. Mex. CP 44670. marthalicia.sc@gmail.com

glándulas digestivas y el estudio de los reflejos condicionados que luego fue extendido a una teoría de la función cerebral, las bases biológicas de la personalidad y el estudio de la neurosis.

En su primera serie de experimentos, entre 1876 y 1888 se enfocó en los nervios que transmiten sensaciones y crean movimientos en todo el cuerpo. Sus observaciones lo llevaron a concretar que el ritmo y la fuerza de los latidos del corazón son regulados por fibras nerviosas específicas. Hoy en día conocemos dos tipos de nervios autónomos (simpáticos y parasimpáticos) capaces de producir efectos que en el corazón, como lo describió Pávlov.

Con impacto histórico limitado, la metodología de Pávlov era en esencia la misma de los trabajos posteriores. Utilizaba mediciones repetidas de un proceso fisiológico conocido. Estas condiciones, además del estricto control impuesto por Pávlov fueron un sello metodológico del investigador ruso.

En la segunda fase de su trabajo científico (1888-1897) estudió las glándulas digestivas, logrando publicar un libro sobre el tema, por lo cual es considerado pionero en la gastroenterología. Él buscaba encontrar los mecanismos responsables de la secreción de jugos gástricos en los distintos lugares del sistema digestivo como respuesta a la ingesta de alimento. En 1888 descubrió los nervios del páncreas que controlan el flujo de insulina; en 1889 descubre los nervios que controlan las glándulas gástricas, mérito con el cual obtuvo el premio Nobel.

Además de la característica metodológica de Pávlov, éste tenía una habilidad innata en el aspecto quirúrgico digno de admiración que hizo posible el descubrimiento de los reflejos condicionados. Sus habilidades como cirujano lo hicieron capaz de introducir un catéter en la arteria femoral de un perro casi sin dolor y sin uso de anestesia para registrar la influencia en los vasos sanguíneos de varios estímulos farmacológicos y psicológicos. Al disecar de manera cuidadosa los finos nervios cardiacos pudo demostrar el control de la fuerza del latido del corazón por los nervios; al estimular los extremos cortados de los nervios cervicales, mostró los efectos de los nervios vagos en el corazón. Con estas labores, Pávlov pudo completar su tesis en 1883 acerca de los nervios cardiacos con lo cual pudo obtener el grado de doctor en

medicina.

VIDA PERSONAL

Pávlov se casó con Seraphima Vasilievna Karchevskaya (nacida en 1855) el 1 de mayo de 1881, la cual conoció en 1879 cuando era estudiante en el instituto pedagógico en San Petesburgo. Seraphima, llamada también Sara, sufrió años después una enfermedad cardiaca y murió en 1947.

Los primeros nueve años fueron marcados por problemas financieros por lo cual tuvieron que vivir separados. El primer embarazo de Sara terminó en aborto espontáneo. Tuvo un segundo embarazo donde la pareja tomó precauciones para así poder dar a luz a su primer hijo llamado Mirchik el cual murió de manera súbita en la niñez lo cual trajo consigo una gran depresión en Sara.

Eventualmente la pareja tuvo cuatro hijos más: Vladimir, Víctor, Vsevolod y Vera.

APORTES A LA PSICOLOGÍA

Curiosamente el mayor impacto de Pávlov en la ciencia no fue por su trabajo de la fisiología digestiva, sino por sus descubrimientos de condicionamiento. En la fase final de sus investigaciones sobre la secreción de saliva, observó un fenómeno interesante. Cuando, en sus experimentos, el científico presentaba por primera vez comida a un perro, el animal salivaba una vez la comida llegaba a su boca. No obstante, aquellos animales que habían sido expuestos repetidas veces a varios de estos ensayos, salivaban antes de tener contacto en la comida.

En base a esto, Pávlov sugirió que un estímulo previo a la comida, adquiría capacidad de producir salivación. Con ello tuvo la capacidad de reconocer la relevancia de este hallazgo, abandonando sus trabajos en fisiología digestiva, para dedicarse a la investigación de los reflejos condicionados y del condicionamiento clásico.

Este descubrimiento de Pávlov estimuló a la investigación de los fenómenos del condicionamiento. Los investigadores del área continúan trabajando en los problemas planteados en su investigación sistemática, como, por ejemplo ¿cuáles son las características determinantes de la

habilidad del estímulo condicionados e incondicionado para asociarse? ¿Cuáles son las características de la respuesta condicionada? Fueron preguntas planteadas por el trabajo de Pávlov.

Su influencia ha sido basta en la psicología. En particular, el condicionamiento clásico se ha estudiado en detalle por casi 100 años en Rusia, Estados Unidos, Polonia, Inglaterra y otros países del resto del mundo. En Estados Unidos, por ejemplo, los trabajos de Pávlov influenciaron el pensamiento de pioneros del conductismo como John B. Watson, Clarck Hull, Keneth Spence y a investigadores modernos del aprendizaje como R. Rescorla, N. Mackintosh, R. Miller y M. Domjan. En la actualidad se continúa investigando los problemas clásicos, como los ya mencionados, pero también se estudian con detalle los mecanismos neuronales que subyacen a este tipo de aprendizaje, el papel del condicionamiento pavloviano y la adaptación de los organismos, y la generalidad de estos fenómenos entre especies y sistemas conductuales.

A inicios de 1930, Pávlov trató de aplicar sus leyes para explicar la psicosis humana. Asumió que la excesiva inhibición característica de la psicosis era un mecanismo protector al poder excluir los estímulos perjudiciales que habían causado previamente una excitación extrema. En Rusia, la idea se convirtió en la base para tratamiento en pacientes psiquiátricos en lugares tranquilos y sin estímulos externos. El último artículo científico que escribió Pávlov fue para la Gran Enciclopedia Médica, en 1934. Ahí discutió la idea de que existen dos sistemas de fibras nerviosas. El primer sistema recibe señales del

mundo externo a través de los órganos de los sentidos. El segundo sistema canaliza las del primer sistema e involucra palabras y pensamiento, este sistema sólo lo poseen los seres humanos. Pávlov pensaba que el reflejo condicionado era el principal modo en el que los seres vivos se adaptaban al medio.

PREMIO NOBEL

En 1904, Iván Pávlov fue galardonado con el premio Nobel de Medicina y Fisiología “en reconocimiento a su trabajo en la fisiología de la gestión, a través del cual el conocimiento de aspectos vitales de la materia ha sido transformado y ampliado”.

MUERTE Y LEGADO

Pávlov enfermó gravemente en 1935 pero se recuperó lo suficiente para participar en el quincuagésimo congreso de psicología internacional. Después asistió a un congreso neurológico en Londres. El 27 de febrero de 1936 muere en Leningrado (actual San Petersburgo).

El concepto más famoso de Pávlov fue el de reflejo condicionado que desarrolló junto con su asistente Iván Filippóvitch en 1901. Esta investigación influyó enormemente no sólo a la ciencia, sino a la cultura popular la cual se puede observar en el libro de Aldous Huxley “*Brave New World*”.

El Instituto Pávlov de Fisiología de la Academia Rusia de Ciencias fue fundada en su honor en 1925 tras su muerte.

REFERENCIAS

1. Gutiérrez, G. Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936). Revista Latinoamericana de Psicología. 1999;31(3):557-560.
2. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1904. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1904
3. Horsley Gantt W. (1998). Ivan Petrovich Pavlov. <https://www.britannica.com/biography/Ivan-Pavlov>
4. Ivan Pavlov Biography. <http://www.notablebiographies.com/Ni-Pe/Pavlov-Ivan.html>.
5. Asratyan, E. A. (1953). I. P. Pavlov: His Life and Work. Moscow: Foreign Languages Publishing House.

Introspección

Redefiniendo la Ventana Terapéutica para la Enfermedad Vascul ar Cerebral.

Murillo-Bonilla, Luis Manuel

31 de Mayo del 2018

Autores:

El Dr. Luis Manuel Murillo-Bonilla es médico neurólogo y terapeuta endovascular neurológico. Actualmente es Director general del Instituto Panvascular de Occidente y Editor en jefe de Revista de Medicina Clínica.

Correspondencia:

Dr. Luis Manuel Murillo-Bonilla. Tarascos 3432-6, Col. Monraz, Guadalajara, Jal. Mex. C.P. 44670. luismurillo@ipao.com.mx

Estamos acostumbrados a ver a la Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) como un evento vascular agudo que recibe el nombre de ictus o ataque cerebral, en inglés stroke, el cual ocurre en un paciente previamente sano y de forma súbita. Incluso, cuando el paciente logra recuperar la función la pregunta frecuente es... ¿Por qué presenté este evento si estaba totalmente sano? No hay nada más erróneo que el concepto previo, ver a la EVC como un evento agudo y aislado, sin un antecedente de patología previa, porque definitivamente no es eso.

La definición de la EVC debe ser más incluyente y debe hacer referencia a un proceso crónico con una fase sintomática y aguda que conocemos como ataque cerebral. La definición considerando esto, pudiera ser la siguiente: *“La Enfermedad Vascul ar Cerebral es una enfermedad crónica y multifactorial caracterizada por cambios crónicos la más de las veces del endotelio, o como consecuencia de otra patología crónica que tiene una fase sintomática y aguda denominada ataque cerebral, que afecta la circulación cerebral o retiniana, ya sea por oclusión o ruptura de una arteria”*.

Sabemos que el ataque cerebral es la segunda causa de muerte a nivel mundial (5.5 millones de defunciones al año, 10% de la mortalidad global) y primera de discapacidad. El ataque cerebral debe ser visto no como el inicio de la enfermedad, sino como la etapa última de una enfermedad catastrófica de inicio temprano con una larga etapa subclínica, que produce cambios patológicos suficientes para manifestarse sinto-

máticamente alrededor de los 55 años, edad en que inicia el riesgo del ataque cerebral.

Los términos publicados actualmente hacen referencia más al ataque cerebral que a la EVC *per se*, definiciones que crean confusión en los médicos, en especial los no neurólogos, porque la mayoría de ellos confunden estas definiciones de ataque cerebral con lo que en realidad es la EVC. Una de las primeras definiciones es la publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1970, definición que incluía síntomas focales y globales de disfunción cerebral. En 1978 la OMS excluye a la disfunción global como causa de ataque cerebral, debido a la comprensión de los procesos fisiopatológicos.

La definición clásica de la OMS de 1978 definía ataque cerebral “stroke” como “el rápido desarrollo de signos clínicos producidos por afección focal de la función cerebral con duración mayor a 24 horas y con una aparente causa vascular”. Con el uso estandarizado de la tomografía computada (TC) en los 80s y la invención de la resonancia magnética (RM) se ha intentado cambiar la definición de ataque cerebral del concepto temporal (tiempo) tradicional, por una definición tisular que considere la penumbra isquémica como el objetivo principal, para favorecer los tratamientos de la fase aguda con los que contamos en la actualidad, como la trombolisis endovenosa y la trombectomía mecánica en el caso del infarto cerebral agudo (ICA).

Las definiciones actuales que consideran el tejido como objetivo principal en el tratamiento, y no el tiempo, nacen de observaciones en

el estudio de la isquemia cerebral transitoria (ICT) debido a que el Dr. GW Alberts en 2012 demostró que la mayoría de las ICT tienen una duración menor de 60 minutos, siendo cuestionado el concepto temporal de 24 horas, lo cual limitaba los tratamientos que son tiempo-dependientes (Figura 1). Un año después el Dr.

RL Sacco definiría ataque cerebral como “un déficit neurológico focal y agudo con duración mayor a 24 horas ó evidencia por estudio de imagen de daño cerebral (infarto o hemorragia), con una causa vascular, confinado al área del cerebro, retina o médula.



Figura 1. La presencia de penumbra isquémica es dependiente del tiempo. En esta figura se muestra la presencia de penumbra isquémica por resonancia magnética demostrando su presencia en prácticamente 100 % de los pacientes cuando son valorados en las primeras 3 horas de evolución, y como esta penumbra desaparece con el tiempo.

Las definiciones de ataque cerebral son creadas para favorecer la pronta identificación del daño cerebral para favorecer los tratamientos específicos que intentan disminuir la morbilidad de estos padecimientos. El concepto creado con estos fines se ha denominado ventana terapéutica, inicialmente determinada en función del tiempo para la trombolisis endovenosa en 4.5 horas, y en fechas recientes se ha definido en función de la penumbra isquémica dando oportunidad de reperfundir el cerebro en casos bien seleccionados hasta 24 horas en el caso de la trombectomía mecánica.

En el contexto de una enfermedad aguda, el concepto de ventana terapéutica está bien aplica-

do en horas, pero si entendemos que la EVC es un proceso crónico (Figura 2) deberíamos entender que si el ataque cerebral tiene una ventana terapéutica de minutos a horas, la EVC debe tener una ventana terapéutica mucho mayor, implicando una ventana terapéutica de años, si consideramos que los procesos patológicos inician desde los 9 a 11 años de edad y el ataque cerebral se presenta a los 55 años o después.

El concepto de enfermedad crónica se explicará a continuación mediante el proceso de aterosclerosis que es el más conocido, pero también aplica a otros procesos patológicos involucrados en el ataque cerebral, como la fibrilación auricular asociada al infarto cardioembólico, y

la lipohialinosis asociada al infarto lacunar y la hemorragia cerebral hipertensiva (Figura 3).

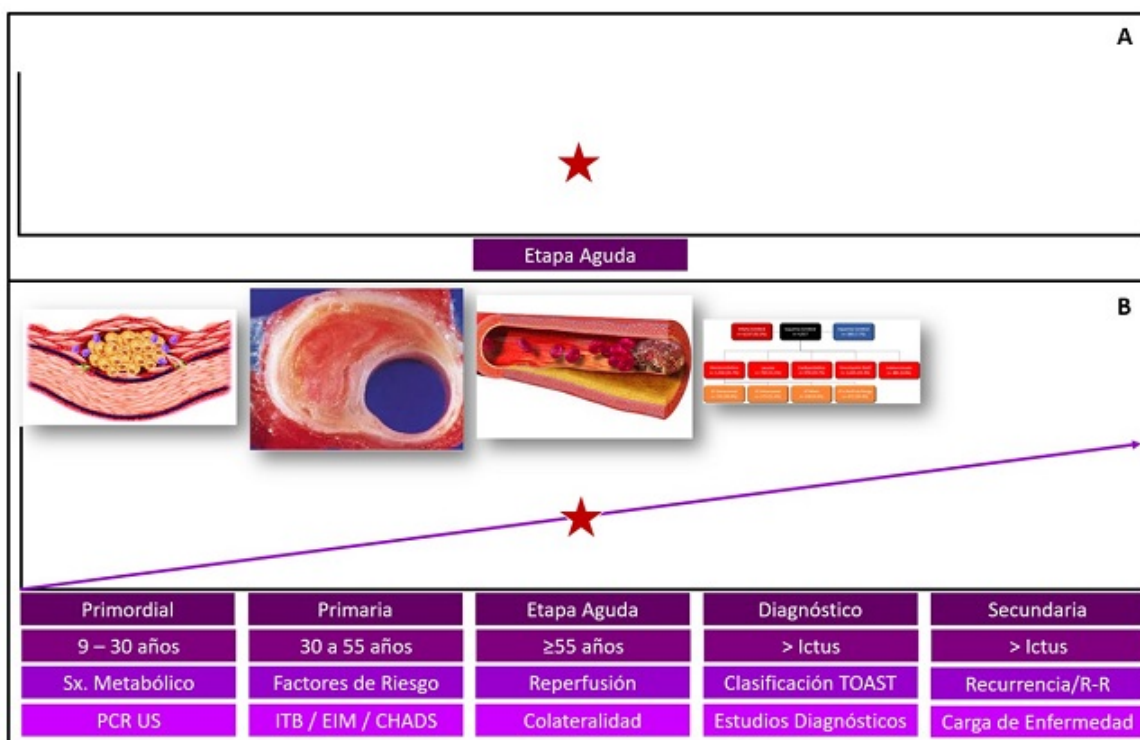


Figura 2. En la figura A se muestra el concepto tradicional de ataque cerebral en donde la ventana terapéutica juega un papel fundamental para decidir el tratamiento de los pacientes en la fase aguda; en la figura B se muestra el concepto de la EVC como una enfermedad crónica con una fase aguda llamada ataque cerebral, en donde se debe definir una ventana terapéutica en años, y considerar que las opciones terapéuticas son mucho más amplias.

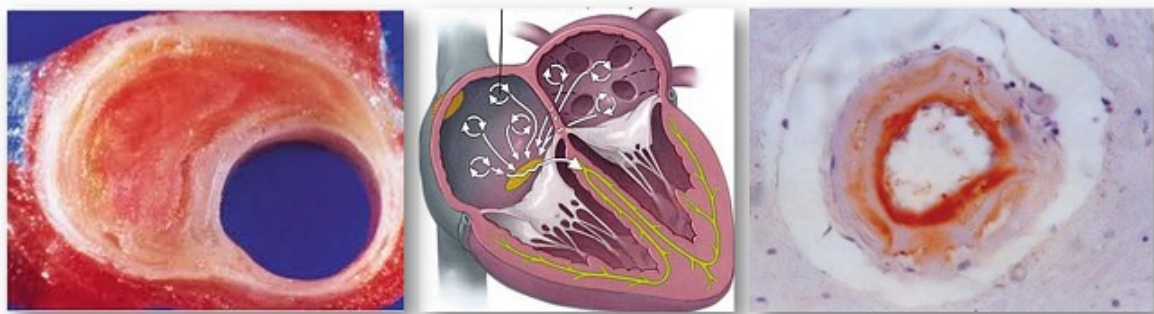


Figura 3. Los tres procesos fisiopatológicos más frecuentemente asociados al ataque cerebral en los pacientes con EVC son la aterosclerosis, la fibrilación auricular y la lipohialinosis, todos ellos son procesos crónicos de larga evolución que culminarán finalmente en un ataque cerebral.

CONCEPTO DE LA EVC COMO ENFERMEDAD CRÓNICA

El concepto de la EVC como enfermedad crónica nos obliga a definir el horizonte clínico de la enfermedad, y nos permite identificar 5 momentos en los cuales podemos aplicar una ventana terapéutica amplia: etapa de prevención primordial, etapa de prevención primaria, etapa de ataque cerebral o etapa aguda, etapa de diagnóstico etiológico y etapa de prevención secundaria.

Etapa de prevención primordial

Esta etapa es la primera en presentarse y se ha documentado en estudios de autopsia la presencia de estrías lipídicas en el endotelio de niños que fallecen por otra causa. Esta estría lipídica se ha documentado desde los 9 años de edad, y la progresión o no de esta fase de estría lipídica a placa de ateroma dependerá de 2 factores principales: 1) la aparición de síndrome metabólico (SxMet) en los individuos, y 2) la presencia de inflamación crónica en el endotelio, la cual se puede medir de forma indirecta con la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US), marcador de inflamación no infeccioso.

La ventana terapéutica en esta etapa es, desde el diagnóstico del SxMet hasta los 30 a 40 años cuando se hacen presentes los factores de riesgo vascular (FRV) tradicionales, característicos de la siguiente etapa. Lo importante en esta etapa es que aun con la presencia de SxMet los sujetos son sanos, pero tienen características que favorecerán el desarrollo de eventos vasculares a futuro. El SxMet definido por los criterios del ATPIII son la presencia de 3 de 5 criterios: 1) presión arterial > 130/85 mm/Hg, 2) glucosa > 100 mg/dl, 3) triglicéridos > 150 mg/dl, 4) cintura abdominal > 90 cm en hombres y > 80 cm en mujeres, y 5) lipoproteína de alta densidad (HDL) < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.

El objetivo en la etapa primordial es disminuir los criterios de SxMet mediante dieta y ejercicio, medidas que se deben dar de forma continua en todos los individuos con SxMet. Si el SxMet persiste después de 6 meses a 1 año, se debe determinar la PCR-US, y si se encuen-

tra elevada se justifica el inicio de tratamiento con rosuvastatina según los resultados del estudio JUPITER, con esto podemos disminuir la PCR-US y elevar los niveles de HDL. Otra opción terapéutica en pacientes resistentes a dieta y ejercicio es metformina si la PCR-US no se encuentra elevada.

Etapa de prevención primaria

Esta etapa se caracteriza por la aparición de los FRV tradicionales: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, tabaquismo y alcoholismo, por lo cual hablamos de sujetos enfermos, ahora sí, pacientes.

La ventana terapéutica se extiende desde el diagnóstico de los FRV hasta la presencia del ataque cerebral. El objetivo tradicional de esta etapa es el control de los FRV mediante metas que ya están bien establecidas y se pueden consultar en cualquier guía clínica, pero además del control de los FRV, el objetivo debería ser que el endotelio no se enferme "endotelio sano", para esto, es de vital importancia implementar 2 marcadores biológicos útiles en esta etapa: el índice tobillo/brazo (ITB) y el engrosamiento íntima-media (EIM) de la arteria carótida común.

El ITB es el resultado de dividir presión sistólica de miembros inferiores entre la presión sistólica de miembros superiores, y debería ser un signo vital que se implemente de forma rutinaria en los adultos a partir de los 30 o 40 años, en especial en los que presentan FRV. El ITB normal debe ser mayor > 0.9; índices inferiores nos hablan de rigidez aórtica o de aterosclerosis subclínica.

El EIM medido por ultrasonido de la arteria carótida común debe ser menor de 0.7 mm, por lo cual EIM mayores también están asociados a la presencia de eventos vasculares en esta población. El EIM es el mejor indicador de salud vascular que tenemos, y nos permitirá ajustar el tratamiento farmacológico de los FRV para evitar la formación de la placa de ateroma, o vigilar el crecimiento de la misma en caso de estar presente en el paciente.

En esta etapa también se ha identificado a la enfermedad carotídea asintomática y a la fibrilación auricular (FA) sin evento vascular como

infarto cerebral en los siguientes 7 días.

El tratamiento específico del ataque cerebral se llama **reperusión**, y se puede lograr mediante **recanalización** de la arteria en el caso del infarto cerebral, **drenaje del hematoma** en el caso de la hemorragia intracerebral, y **manejo de la presión arterial** en todos los casos. También se incluye en el tratamiento específico el **tratamiento quirúrgico o endovascular** de los aneurismas cerebrales y las malformaciones vasculares.

Etapa de diagnóstico

La etapa de diagnóstico se inicia junto con la etapa previa. Los estudios dependerán del tipo de ataque cerebral (isquémico o hemorrágico). En el caso de las hemorragias, la **angiografía por substracción digital (ASD)** sigue siendo el estándar de referencia en la mayoría de los casos. En el caso de infarto cerebral, el diagnóstico es un poco más complejo, pero se puede establecer siguiendo pasos seriados (Figura 4 y 5).

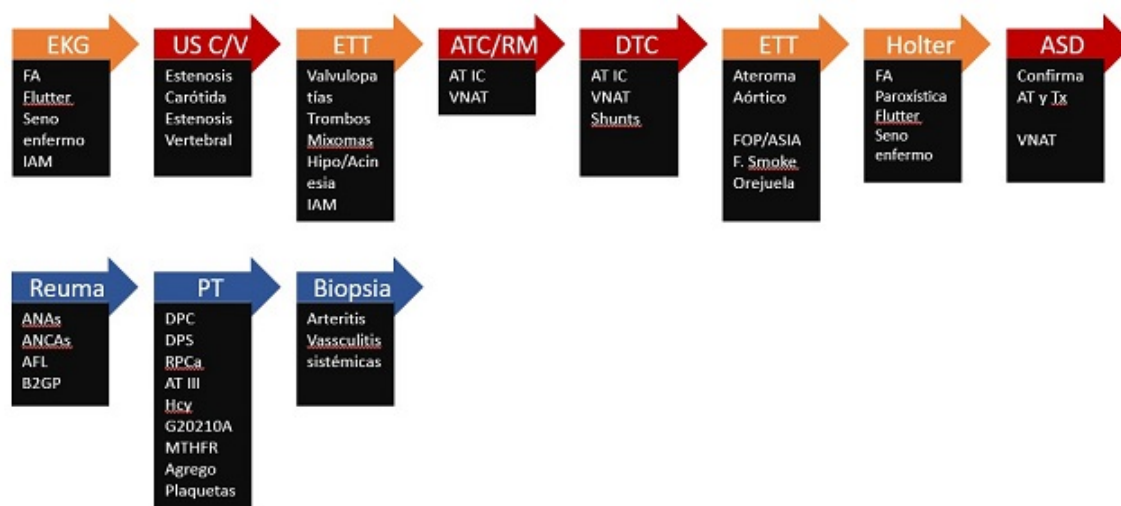


Figura 5. Esquema simplificado que demuestra las patologías a descartar por cada uno de los estudios solicitados en un paciente con infarto cerebral agudo.

Los estudios diagnósticos si seguimos los criterios TOAST nos permitirán determinar el mecanismo fisiopatológico del infarto cerebral, ya que esta clasificación divide el infarto en los siguientes grupos: 1) infarto aterotrombótico (intracraneal, extracraneal, aortoembólico y mixto), 2) infarto cardioembólico, 3) infarto lacunar, 4) infarto por vasculopatía no aterotrombótico y 5) infarto indeterminado por presentar más de una etiología, por falta de diagnóstico en el paciente con estudios completos o incompletos (Figura 6).

Fase de prevención secundaria

El adecuado estudio etiológico nos permitirá iniciar el tratamiento oportuno al paciente para evitar la recurrencia vascular, mediante la

implementación de medidas farmacológicas e invasivas como procedimientos quirúrgicos y endovasculares. Esta fase, además del tratamiento médico, se debe ofrecer al paciente rehabilitación física, de lenguaje, cognitivo-conductual entre otras terapias, para garantizar en lo posible la reintegración física, familiar y laboral del paciente.

Conclusiones

El punto de vista actual de ataque cerebral y ventana terapéutica han permitido el avance en métodos diagnósticos y terapéuticos con el fin de reperfundir el cerebro y con esto disminuir la morbi-mortalidad de los pacientes, pero deja fuera el entendimiento de la EVC como una enfermedad crónica, haciendo de forma in-

voluntaria que los grupos médicos no pongan atención a las etapas de prevención primordial y primaria de la enfermedad.

El punto de vista de enfermedad crónica plantea ampliar la ventana terapéutica de horas (etapa aguda) a años si consideramos que el paciente se enferma desde etapas tempranas de la vida desde la adquisición del SxMet. Si

logramos entender esto, nos sorprenderemos cuando veamos que nuestra ventana terapéutica real en la EVC es de años y no horas. 46 años en el mejor de los casos y 15 años en el peor de los casos, años que nos permitirán tratar de forma oportuna a los pacientes, evitando la catástrofe que significa el ataque cerebral.

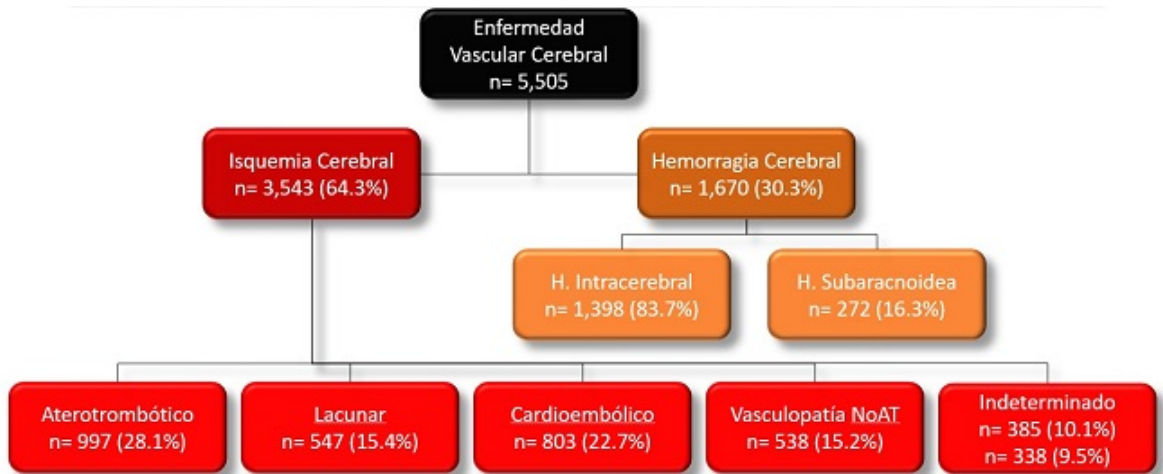


Figura 6. Clasificación TOAST para el diagnóstico etiológico de la Enfermedad Vascular cerebral. El número de pacientes y los porcentajes incluyen pacientes estudiados en 2 registros hospitalarios de la Ciudad de México, y los resultados del estudio RENAMEVASC realizado por la Asociación Mexicana de Enfermedad Vascular Cerebral, A.C.

Artículo Original

Morbilidad y Mortalidad en Pacientes con Sangrado de Tubo Digestivo Alto que Requirieron Tratamiento Quirúrgico, Atendidos en el Hospital de Alta Especialidad Centro Médico Nacional de Occidente, en un Periodo de 5 Años.

Lizola-Hernández Jaime José, Ramírez-González Luis Ricardo, González-Ojeda Alejandro, Fuentes-Orozco Clotilde

31 de Mayo del 2018

Resumen

Introducción: El sangrado de tubo digestivo alto (STDA) tiene una incidencia de 100/100,000 habitantes por año, y es una de las principales causas de hospitalización y de consulta intrahospitalaria en los servicios de cirugía. El STDA tiene una mortalidad del 6-10 %, siendo la principal causa la úlcera péptica (80 %). En México la información epidemiológica es limitada. El objetivo fue identificar la morbilidad y mortalidad en pacientes con STDA que requirieron tratamiento quirúrgico y fueron atendidos en el Hospital de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, en un periodo de 5 años. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo identificando en los expedientes clínicos de 5 años, los pacientes con STDA que fueron atendidos mediante procedimiento quirúrgico. La información fue analizada en el programa estadístico SPSS v15 para Windows. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión; para variables categóricas se utilizaron porcentajes y para variables numéricas media con DS o mediana con rangos máximos y mínimos según la distribución de los datos. **Resultados:** Se incluyeron 63 pacientes; 14 en 2009, 14 en 2010, 8 en 2011, 8 en 2012, 8 en 2013 y 12 en 2014. Fueron 42 (67 %) hombres y la media de edad fue de 60.9 ± 12.03 años. El tiempo promedio desde el ingreso hasta la realización de la cirugía fue de 71.6 ± 4.7 horas siendo necesario 4.7 ± 1.3 paquetes globulares. La principal causa de STDA fue la enfermedad ulcerosa péptica en el 50 % de los casos, y el principal procedimiento quirúrgico utilizado fue la sutura en el sitio del sangrado en el 55 % de los casos. La complicación hospitalaria más frecuente fue la inestabilidad hemodinámica en 89 %. Se concluye que el STDA que requiere de procedimiento quirúrgico es una emergencia médica que pone en peligro la vida ya que el 89 % de los pacientes presentan inestabilidad hemodinámica, además, la principal causa es la úlcera péptica, que tiene solución en la mayoría de los casos mediante sutura en el sitio de sangrado. *Rev Med Clin 2018;2(2):50-56.*

Palabras clave: Sangrado de Tubo Digestivo Alto, Cirugía, Úlcera Péptica.

Abstract

Morbidity and Mortality in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding Who Required Surgical Treatment, Attending at the "Hospital de Alta Especialidad Centro Médico Nacional de Occidente", in a 5 Years Period.

Autores:

El Dr. Jaime José Lizola-Hernández es cirujano general adscrito al Hospital Espíritu Santo en Metepec, Estado de México, El Dr. Luis Ricardo Ramírez-González es cirujano general, jefe del servicio de Cirugía General de el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, Unidad Médica de Alta Especialidad, El Dr. Alejandro González-Ojeda es cirujano general, Dr. en C., investigador Titular C en la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del Hospital de Especialidades de el Centro Médico Nacional de Occidente, Unidad Médica de Alta Especialidad, La Dra. Clotilde Fuentes-Orozco es Dra. en C., investigadora titular A en la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica de el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, Unidad Médica de Alta Especialidad.

Correspondencia:

Dr. Jaime José Lizola-Hernández, Melchor Ocampo N 216, Barrio del Espíritu Santo, Metepec, Estado de México, CP 52140, drjaimelizola@gmail.com

Introduction: Upper gastrointestinal bleeding (UGB) has an incidence of 100/100,000 persons per year and is one of the main causes of hospitalization and hospital consultation in surgical services. UGB has a mortality of 6-10%, most cases due to peptic ulcer (80%). In Mexico, epidemiological information is scarce. The objective was to identify morbidity and mortality in patients with UGB who required surgical treatment and were treated at the "Hospital de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional d Occidente", in a period of 5 years. **Materials and Methods:** A retrospective and descriptive study was conducted, identifying the clinical files in 5 years period, all patients was attended by a surgical procedure. The information was analyzed in the statistical program SPSS v15 for Windows. Measures of central tendency and dispersion were used; for categorical variables we used percentages and for numerical variables means with SD or median with maximum and minimum ranges according to the distribution of the data. **Results:** 63 patients were included; 14 in 2009, 14 in 2010, 8 in 2011, 8 in 2012, 8 in 2013 and 12 in 2014. There were 42 (67%) men and the average age was 60.9 ± 12.03 years. The average time from hospital arrival to the completion of the surgery was 71.6 ± 4.7 hours, patients need 4.7 ± 1.3 globular in average. The main cause of UGB was peptic ulcer in 50% of cases, and the main surgical procedure used was suture at the site of bleeding in 55% of cases. The most frequent hospital complication was hemodynamic instability in 89%. We conclude that UGB that requires surgery is a medical emergency that endangers life since 89% of patients have hemodynamic instability, in addition, the main cause is peptic ulcer that has solution in most cases by suture at the site of bleeding.

Key Words: Upper Gastrointestinal Bleeding, Surgery, Peptic Ulcer.

I. INTRODUCCIÓN

EL sangrado gastrointestinal (SGI) puede presentarse de manera aguda o crónica, este puede poner en peligro la vida o la calidad de esta. Se ha reportado una incidencia de 100 casos por 100 000 habitantes por año y continúa siendo una de las principales causas de hospitalización y de consulta intrahospitalaria; sobre todo en los casos agudos; al servicio y manejo de cirujanos generales. El SGI se define como alto y bajo, basados en la relación que tenga el tubo digestivo con el ligamento de Treitz. Cuando el SGI se origina por arriba del ligamento de Treitz tiene una mortalidad del 6-10 %, esta se relaciona principalmente con comorbilidades de los pacientes; determinándose como la principal causa de sangrado que lleva a la muerte, la enfermedad por úlcera péptica (80 %).¹

En México la información epidemiológica es limitada con relación a este padecimiento. Por ejemplo, en el Hospital General de Zona No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la ciudad de Durango, la tasa anual de prevalencia reportada es de 46.6 casos por 1000 egresos hospitalarios.² En una revisión retrospectiva de todos los trabajos presentados

en congresos nacionales de gastroenterología en México entre 1995 y 2002, en los que se reportan las causas de hemorragia del tubo digestivo alto diagnosticadas por endoscopia en una muestra de 3,437 pacientes reportan como causa principal la gastropatía erosiva (34.7%), seguida por la úlcera gástrica (24%) y la úlcera duodenal (18%).³ En relación a la mortalidad reportada en México asociada a este padecimiento tenemos tasas variables que van desde 3% en el Hospital Español, 3.7% en Hospital Médica Sur, 9% en Hospital General de México y 14% en el Hospital Universitario de la UANL en Monterrey.⁴

El sangrado de tubo digestivo alto (STDA) es una patología caracterizada por sangrado de etiología multifactorial, y puede poner en riesgo la vida del que la padece. Su incidencia y prevalencia es alta, y ocupa una de las principales causas de atención en servicios de urgencias.

El STDA incluye al esófago, estómago y duodeno, y puede manifestarse con hematemesis, melena o ambas y ocasionalmente hematoquecia, o la presencia de sangre en un paciente con sonda nasogástrica.⁵ Puede llevar al estado de choque dependiendo del volumen y rapidez con que se presente la pérdida sanguínea.⁶⁻⁹

Las causas más frecuentes de STDA inclu-

yen: enfermedad ulcerosa péptica, desgarro de Mallory-Weiss, gastritis por estrés, lesión de Dieulafoy, várices gastroesofágicas y causas poco comunes.¹⁰⁻²⁰

El STDA constituye un fenómeno frecuente en el servicio de cirugía general del Hospital de Especialidades; Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara, Jalisco México. Siendo este centro un sitio de referencia a nivel regional (los estados de Nayarit, Jalisco, Colima y Michoacán). En este centro de atención hospitalaria se brinda asistencia de salud a más de 1 millón de derechohabientes al año y se brinda la atención correspondiente en alta calidad y especialización médica. A la fecha no contamos con un escenario claro con relación a la población que ha sido manejada tanto en su diagnóstico como en el tratamiento del STDA por nuestro servicio. Por lo tanto, este trabajo servirá de plataforma con relación al estudio futuro (en un segundo proyecto), de la asociación que existe entre las variables estudiadas (factores de intervención) y los resultados mostrados en el mismo.

El objetivo de este estudio es identificar la morbilidad y mortalidad en pacientes con sangrado de tubo digestivo alto que requirieron tratamiento quirúrgico, atendidos en el Hospital de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente; en población correspondiente a los 5 años previos. Como objetivo secundario describimos la frecuencia de las complicaciones secundarias a la intervención quirúrgica en pacientes con STDA.

II. SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo que incluyó a todos los pacientes con STDA que requirieron tratamiento quirúrgico por fracaso de medidas conservadoras (tratamiento médico, endoscópico o de radiología intervencionista) en el servicio de Cirugía General del HE CMNO, IMSS en Guadalajara, Jalisco, y que fueron tratados entre el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2014. Para ser incluidos en el análisis del estudio tenían que tener una expectativa de vida mayor a 6 meses y no tener enfermedad crónica en estadio ter-

minal. Se excluyeron pacientes sin seguimiento clínico por parte del servicio de Cirugía General del HE CMNO del IMSS, y aquellos que no contaron con expediente clínico para obtener variables de seguimiento.

Se obtuvieron todos los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

Las variables analizadas incluyeron edad, sexo, días de estancia hospitalaria desde el ingreso hasta el momento de la cirugía, número de paquetes globulares transfundidos en el mismo periodo de tiempo, causa del STDA (enfermedad ulcerosa péptica, desgarro de Mallory-Weiss, gastritis por estrés, lesión de Dieulafoy, várices gastroesofágicas, cáncer gástrico, hemobilia, fístula aortoduodenal) confirmada por estudio diagnóstico (endoscopia de tubo digestivo alto, angio-TC, angiografía ó gamagrama con eritrocitos marcados con Tc99, según el caso), tipo de tratamiento médico, intervencionista y quirúrgico, complicaciones agudas del STDA y otras complicaciones asociadas al STDA y mortalidad. El análisis estadístico fue descriptivo e incluyó medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de los datos. Los resultados fueron expresados como proporción para las variables categóricas, y media con desviación estándar ó mediana con rangos máximos y mínimos para las variables numéricas según su distribución de normalidad. Los análisis fueron realizados con programa estadístico SPSS v15 para Windows.

III. RESULTADOS

Se incluyeron 63 pacientes con STDA que requirieron tratamiento quirúrgico; 14 en 2009, 14 en 2010, 8 en 2011, 8 en 2012, 8 en 2013 y 12 en 2014. Fueron 42 (67%) hombres y la media de edad fue de 60.9 ± 12.03 años (Tabla 1).

La principal causa de STDA fue la enfermedad ulcerosa péptica en 33 (50%) pacientes. El método diagnóstico más utilizado fue la endoscopia de tubo digestivo alto en 56 (89%) casos. Dentro de las opciones de tratamiento médico utilizado es importante señalar que a pesar de que el 100% de los pacientes recibió inhibidores de bomba de protones, 9 (15%) pacientes requirieron el empleo de tratamiento conjunto ya sea

con Octreotide en el 6 (10%) casos o propanolol en 3 (5%) casos, esto según el origen y causa del STDA. De las opciones de tratamiento intervencionista, únicamente dos fueron utilizadas, la inyección de epinefrina en 22 (35%) pacientes y bandeado endoscópico en 2 (3%).

El tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario al inicio del tratamiento quirúrgico fue de 71.6 ± 4.7 horas, siendo necesario el uso de 4.7 ± 1.3 paquetes globulares por paciente.

Con relación al tratamiento quirúrgico, 36 (55%) recibieron tratamiento con sutura primaria del sitio de sangrado, sin embargo, esto tiene relación con la principal causa de sangrado identificada en este estudio (Tabla 1). En 33% de los pacientes se requirió un doble procedimiento en el mismo tiempo quirúrgico y, en 17% de los pacientes, aunque fueron laparotomizados no se les realizó ninguna intervención específica para cohibir el sangrado.

En la figura 1 se muestra la morbi-mortalidad de los pacientes. La inestabilidad hemodinámica fue la complicación más frecuente presentada en 56 (89%) de los pacientes, seguida de desequilibrio ácido-base en 27 (43%), infección del torrente sanguíneo en 4 (38%) y falla renal aguda en 24 (32%). La morbilidad global se presentó en el 50.5% de la población, y la mortalidad ocurrió en 14 (22%) pacientes, ocurriendo esta en un tiempo medio de 3.7 meses después de la cirugía.

IV. DISCUSIÓN

Se estima una mortalidad aproximada de 6%-10% en series internacionales y del 3%-14% en series nacionales (tanto en pacientes tratados por asistencia pública como privada) de pacientes que presentan sangrado de tubo digestivo alto, y está determinada por la comorbilidad de los pacientes.^{1,2} En nuestro estudio encontramos una mortalidad de 22%, superior a lo reportado en otras series, sin embargo nosotros tomamos en cuenta que estos pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente una vez agotadas las opciones terapéuticas tanto médicas como las mínimamente invasivas.²¹⁻²⁸

Variable	n= 63 (%)	%
Edad^a	60.9 ± 12.03	
Sexo		
Hombre	42	67
Mujer	21	33
Tiempo ingreso-cirugía en horas^a	71.6 ± 4.7	
Paquetes globulares transfundidos^a	4.7 ± 1.3	
Causas del STDA		
Enfermedad ulcerosa péptica	33	50
Desgarro de Mallory-Weiss	1	2
Gastritis por estrés	10	16
Lesión de Dieulafoy	2	3
Várices gastroesofágicas	3	5
Cáncer gástrico	9	14
Hemobilia	2	3
Fístula aortoduodenal	3	5
Método utilizado para el diagnóstico		
Endoscopia de tubo digestivo alto	56	89
Angiotomografía computada	6	10
Angiografía	1	1
Tratamiento médico utilizado		
Inhibidores de bomba de protones	63	100
Octreotide	6	10
Propanolol	3	5
Tratamiento intervencionista		
Ninguno	39	62
Inyección de epinefrina	22	35
Bandeado endoscópico	2	3
Tratamiento quirúrgico		
Sutura en sitio de sangrado	36	55
Ligadura de 3 puntos arteria gastroduodenal	1	2
Corto circuito distal espleno-renal	2	3
Cáncer gástrico	9	14
Gastrectomía distal	1	2
Linfadenectomía D2	2	3
Ligadura selectiva en caso se hemobilia	3	5
Fístulas Aortoduodenales	3	5
Reparación primaria mediante abordaje abierto		
Bypass extraanatómico		

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población

Con relación a este último punto es importante señalar que solo el 38% recibió una opción intervencionista mínimamente invasiva, esto probablemente represente una limitante en la oferta terapéutica de nuestra institución y puede ser objeto de estudio para identificar si tal carencia impacta en la mortalidad por encima de la esperada para esta patología. Un dato importante que no suelen mencionar las series consultadas es el tiempo promedio en el que los pacientes fallecen, nosotros encontramos que este corresponde a 3.7 meses.

Con relación a la principal causa de sangrado de tubo digestivo alto encontramos cifras que coinciden con las series internacionales,¹ siendo la principal en nuestro estudio la enfermedad ulcerosa péptica en el 50% de los casos (comparada con el 80% reportado en otras series internacionales), sin embargo, contrasta con la reportada por estudios mexicanos donde identifican como causa principal la gastropatía erosiva en un 34.7% de los casos.²

Dentro de la morbilidad probablemente valdría la pena ser más detallado y específico en estudios posteriores sobre todo para determinar

la relación que tiene la presentación de complicaciones o comorbilidades tanto prequirúrgicas como postquirúrgicas en el desenlace de nuestros pacientes.

La limitante más importante de nuestro estudio es el diseño retrospectivo, con lo cual es muy probable que no pudiéramos identificar todas las variables asociadas a morbi-mortalidad en pacientes con Sangrado de Tubo Digestivo Alto tratados mediante procedimientos quirúrgicos, además, la población estudiada es pequeña, lo cual no nos permitió realizar un análisis bivariable o multivariable que permitiera identificar factores de mal pronóstico o asociados a morbi-mortalidad en esta población.

Podemos concluir que los resultados de nuestro estudio nos permiten diseñar en un futuro estudios de asociación o causalidad para determinar las variables que influyen en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con sangrado de tubo digestivo alto sometidos a tratamiento quirúrgico, probablemente evaluando las carencias con las que contamos en relación con opciones terapéuticas de mínima invasión.

Variable	n= 63	%
Falla renal aguda	20	32
Inestabilidad hemodinámica	56	89
Desequilibrio hidroelectrolítico	27	43
Infección del torrente sanguíneo	24	38

Figura 1. Resultados clínicos de morbilidad en los pacientes con Sangrado de Tubo Digestivo Alto tratados mediante cirugía

REFERENCIAS

1. Sung JY, Tsoi KKF, Ma TKW, Yung M-Y, Lau JYW, Chiu PWY. Causes of Mortality in Patients With Peptic Ulcer Bleeding: A Prospective Cohort Study of 10,428 Cases. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):84-89. doi:10.1038/ajg.2009.507.
2. Rodríguez Hernández H, Loera Ontiveros E, Almaráz Larreta C, Jiménez Ramírez N, Solano Ramírez A, Jacobo Karam JS. [Peptic ulcer with hemorrhage. An analysis of hospital discharges]. *Rev Gastroenterol Mex.* 64(1):6-11. doi:10532115.

3. Tamayo-de la Cuesta JL, Castañeda A, García R et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la hemorragia no variceal del tubo digestivo proximal. Definición, epidemiología, etiología, fisiopatología. *Rev Gastroenterol mex.* 2007;72(4):397-398.
4. Cárdenas-Rincón SA, Salinas D, Garza-Galindo A, Maldonado-Garza HJ G-GJ. Sangrado de tubo digestivo alto no variceal intra y extra hospitalario en el adulto mayor. *Rev Gastroenterol mex.* 2006;71(4):110.
5. Walker TG, Salazar GM, Waltman AC. Angiographic evaluation and management of acute gastrointestinal hemorrhage. *World J Gastroenterol.* 2012;18(11):1191-1201. doi:10.3748/wjg.v18.i11.1191.
6. Salud S de. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la hemorragia aguda del tubo digestivo alto no variceal, en los tres niveles de atención. Catálogo Maest Guías Práctica Clínica. 2008.
7. WRIGHT A, RIKKERS L. Current Management of Portal Hypertension. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(7):992-1005. doi:10.1016/j.gassur.2004.09.028.
8. K. P. Management of Acute Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding A National Clinical Guideline. (Network S intercollegiate G, ed.). Scotian: SIGN; 2008.
9. Greenspoon J, Barkun A, Bardou M, et al. Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(3):234-239. doi:10.1016/j.cgh.2011.07.025.
10. Feinman M, Haut ER. Upper Gastrointestinal Bleeding. *Surg Clin North Am.* 2014;94(1):43-53. doi:10.1016/j.suc.2013.10.004.
11. Pilotto A, Maggi S, Noale M, Franceschi M, Parisi G, Crepaldi G. Development and Validation of a New Questionnaire for the Evaluation of Upper Gastrointestinal Symptoms in the Elderly Population: A Multicenter Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2010;65A(2):174-178. doi:10.1093/gerona/glp073.
12. Mallory GK WS. Hemorrhages from lacerations of the cardiac orifice of the stomach due to vomiting. *Am J Med Sci.* 1929;178:12.
13. Yardley JH HT. Textbook of Gastroenterology. 2a ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 2001.
14. Baxter M, Aly E. Dieulafoy's lesion: current trends in diagnosis and management. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010;92(7):548-554. doi:10.1308/003588410X12699663905311.
15. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic Prophylaxis of Bacterial Infections in Cirrhotic Inpatients: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(2):193-200. doi:10.1080/00365520310000690.
16. Sugawa C, Benishek D, Walt AJ. Mallory-Weiss syndrome. A study of 224 patients. *Am J Surg.* 1983;145(1):30-33.
17. Imperiale TF, Carlos Teran J, McCullough AJ. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1995;109(4):1289-1294. doi:10.1016/0016-5085(95)90590-1.
18. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1997;127(12):1062-1071.
19. Wu JCY, Sung JYY. Pharmacologic Therapy for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21(4):671-679. doi:10.1016/j.giec.2011.07.008.
20. Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet (London, England).* 1990;336(8708):153-156.
21. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2001;345(9):647-655. doi:10.1056/NEJMoa003223.
22. Gluud LL, Klingenberg SL LE. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996. doi:10.1002/14651858.
23. Barkun AN. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):101. doi:10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009.
24. Yavorski RT, Wong RK, Maydonovitch C, Battin LS, Furnia A, Amundson DE. Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(4):568-573.

25. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology*. 2004;126(2):441-450.
26. Loffroy R, Rao P, Ota S, De Lin M, Kwak B-K, Geschwind J-F. Embolization of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage resistant to endoscopic treatment: results and predictors of recurrent bleeding. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(6):1088-1100. doi:10.1007/s00270-010-9829-7.
27. Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD, et al. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Medicine (Baltimore)*. 2018;21(1):136-143. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
28. Czymek R, Großmann A, Roblick U, et al. Surgical management of acute upper gastrointestinal bleeding: still a major challenge. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(115):768-773. doi:10.5754/hge10466.

Artículo de Revisión

Diagnóstico Actual de la Enfermedad de Alzheimer

Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia Baldivieso Hurtado, Itzel Valeria Maple Álvarez, María Antonia López-Moraila, Luis Manuel Murillo-Bonilla.

31 de Mayo del 2018

Resumen

*Demencia se define como el deterioro adquirido de las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de las actividades diarias. Realizamos una revisión que pretende establecer las pautas para el diagnóstico de demencia. Específicamente se analizará la Enfermedad de Alzheimer, ya que es la principal causa de demencia, en especial en personas mayores de 65 años, representando el 60 % de los casos. Se revisan los criterios diagnósticos del DSM V y CIE-10, así como los criterios más recientemente establecidos (Dubois y NIA-AA), y el diagnóstico de imagen anatómico y funcional con TC, RM, PET y SPECT cerebrales. Finalmente realizamos una revisión de los biomarcadores más utilizados en LCR y plasma para el diagnóstico precoz de esta enfermedad. **Rev Med Clin** 2018;2(2)57-73.*

Palabras clave: Demencia, Enfermedad de Alzheimer, proteína tau, beta-amiloide

Autores:

El Dr. Francisco Javier Barrera López, Esteban Antonio López Beltrán, Natalia Baldivieso Hurtado e Itzel Valeria Maple Álvarez son estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara; La Dra. María Antonia López Moraila es coordinadora académica del departamento de neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara; el Dr. Luis Manuel Murillo-Bonilla es jefe del servicio de neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara.

Correspondencia:

Dr. Luis Manuel Murillo-Bonilla, Tarascos # 3432-6, Col. Monraz, Guadalajara, Jal. Mex. CP 44670. luismurillo@ipao.com.mx

Abstract

Current Diagnosis of Alzheimer's Disease

Dementia is defined as the acquired impairment of cognitive abilities that hinder the satisfactory performance of daily activities. We perform this paper in order to establish a guide for dementia diagnosis. Specifically, we analyzed Alzheimer's disease the main cause of dementia, especially in people over 65 years of age, representing 60% of cases. We review the diagnostic criteria of the DSM V and ICD-10, as well as the most recently criteria (Dubois and NIA-AA), and the anatomical and functional image diagnosis with CT, MRI, PET and brain SPECT. Finally, we conducted a review of the most used biomarkers in CSF and plasma for the early diagnosis of this disease.

Keywords: Dementia, Alzheimer disease, tau protein, b-amyloid

I. INTRODUCCIÓN

Las demencias se definen como el deterioro adquirido y sostenido de las capacidades cognitivas en un paciente alerta, que entorpece la realización satisfactoria de las actividades diarias, por lo que debe ser distinguido del retraso mental y del delirio. Las demencias pueden ser tan severas que afectan de manera significativa las esferas sociales, familiares y laborales de los pacientes.^{1,2} Por otro lado, debe hacerse el diagnóstico diferencial con el deterioro cognitivo leve (DCL), que puede ser un estado normal que incrementa el riesgo de demencia, pudiéndose manifestar con trastornos de memoria y de otras funciones corticales sin reunir criterios de demencia. En algunas series el DCL está asociado con un incremento en el riesgo de demencia en 12-15% por año, comparado con el 2% de riesgo poblacional.³

Un problema importante con las demencias es que estas tienen múltiples diagnósticos haciendo necesario el establecimiento de criterios clínicos y paraclínicos. Las demencias pueden ser degenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Pick (EP), la Enfermedad de Parkinson (EPi), la Enfermedad de Huntington (EH) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) entre muchas otras; adquiridas como la demencia vascular (DVasc), esclerosis múltiple (EM), neoplasias intracraneales, traumatismo, hidrocefalia, priones, entre otros; y potencialmente reversibles como trastornos tóxico/metabólicos (hipotiroidismo, diálisis renal, deficiencia de vitamina B12, alcoholismo, desnutrición, etc.), infecciosas (VIH/SIDA, neurosífilis, tuberculosis, criptococosis, encefalitis viral, etc.) y depresión mayor.²

La principal causa de demencia degenerativa es la EA en un 60%, seguida de la DVasc que representa el 12.5-27% de los casos. Otras demencias degenerativas frecuentes son la demencia fronto-temporal presente en sujetos jóvenes, y la demencia por cuerpos de Lewy en sujetos mayores de 65 años.⁴

Algo que se debe tomar en cuenta es que muy pocas personas están familiarizadas con el cuidado y tratamiento de una persona con demencia, ya que esta hasta la fecha no tiene cura alguna, por lo que genera una gran discapacidad y dependencia hacia los cuidadores,

afectando la calidad de vida de estos. El costo estimado de las demencia en 2010 fue de \$604,000 millones de dólares estadounidenses.⁵

II. ASPECTOS GENERALES SOBRE LAS DEMENCIAS

II.1 Epidemiología

Para 2011 existían 35.6 millones de personas con demencia, número que está en aumento. La prevalencia es 2-3% entre los 70 y 75 años y aumenta drásticamente al 20-25% en personas de 85 años o más,⁶ siendo discretamente superior en mujeres por arriba de los 85 años para EA.⁷ Para el 2020 se estima que habrá 42 millones de pacientes con demencia y para el 2040, 81 millones.^{8,9} Para el 2050, diversos estudios epidemiológicos mencionan que 2000 millones de personas serán mayores de 60 años a nivel mundial,⁵ por lo cual se espera un incremento drástico en el número de pacientes con demencias (Figura 1).

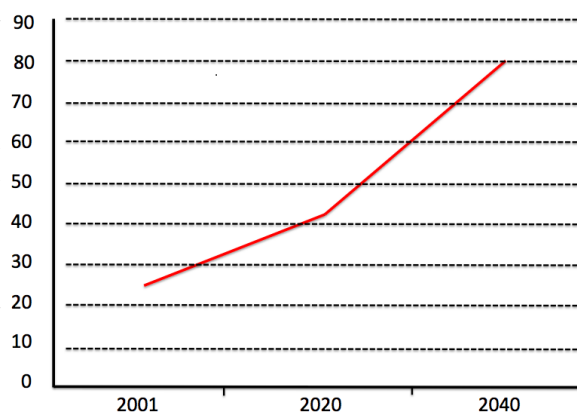


Figura 1. Número estimado de personas que viven con demencia a nivel mundial. Modificado de Ferri et al., 2015.⁸ Los datos se muestran en millones.

Si bien las demencias tienen distribución mundial, existe una mayor prevalencia en países en vías de desarrollo, posiblemente asociado a un incremento en los factores de riesgo vascular: hipertensión, tabaquismo, obesidad, dislipidemia y diabetes. En 2001, 60% de los pacientes con demencia vivían en países en vía de desarrollo y se estima que en 2040, el 70% de los

pacientes vivan en países en vías de desarrollo, especialmente China, India y Latinoamérica (Tabla 1).¹⁰

Latino América (LatAm) es la región del

mundo con más alta prevalencia de demencia (8.4 %) después de Africa/Medio oriente (8.7 %) en personas > 60 años, y se estima que esta prevalencia incrementará hasta 4 veces para 2050.

	Número absoluto de personas mayores de 60 años con diagnóstico de demencia (millones)		
	2001	2020	2040
Europa del Oeste	4.9	6.9	9.9
Europa del Este baja mortalidad adultos	1.0	1.6	2.8
Europa del Este alta mortalidad adultos	1.8	2.3	3.2
Norte América	3.4	5.1	9.2
Latino América	1.8	4.1	9.1
África del Norte y Este Medio	1.0	1.9	4.7
Pacífico Occidental Desarrollado	1.5	2.9	4.3
China y países en vía de desarrollo del Pacífico Occidental	6.0	11.7	26.1
Indonesia, Tailandia y Sri Lanka	0.6	1.3	2.7
India y el Sur de Asia	1.8	3.6	7.5
África	0.5	0.9	1.6
Total	24.3	42.3	81.1

Tabla 1. Estimado mundial del número absoluto de casos con demencia de acuerdo al estudio del Consenso Delphi. Modificado de Ferri, et al.,2005.⁸

El impacto será mayor en países de LatAm con ingresos medios/altos como: Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, Colombia, República Dominicana, Ecuador, México, Perú, Uruguay y Venezuela. La menor prevalencia se reporta en Brasil con el 2 % y la más elevada en Venezuela con el 13.7 %.^{11,12}

II.2 Clasificación de las Demencias

Las demencias deben ser vistas como un síndrome progresivo y multifactorial producido por varias enfermedades más que una sola enfermedad. El concepto tradicional de demencia considera 2 categorías fundamentales: a) Las demencias neurodegenerativas llamadas irrever-

sibles y b) las demencias no neurodegenerativas o potencialmente reversibles (Tabla 2).¹³ Esta clasificación es útil pero simplista, ya que los pacientes frecuentemente tienen más de una enfermedad que dificulta la clasificación de las demencias, teniendo muchas veces que clasificar al paciente como portador de demencia mixta, esto es, el paciente puede presentar cierto grado de neurodegeneración, y tener componente vascular que dificulte el diagnóstico preciso.

También se ha clasificado a las demencias dependiendo su presentación clínica, entre las que tienen afección de predominio cortical y las que tienen afección subcortical con diferente grado de involucramiento de vías largas, núcleos de la base, tallo cerebral o cerebelo:¹⁴

Ejemplos de trastornos cognitivos y síndromes demenciales, dividido en 2 categorías: Neurodegenerativos y No Neurodegenerativos

Neurodegenerativos	No Neurodegenerativos
Enfermedad de Alzheimer	Demencia vascular (demencia multi-infarto, enfermedad de pequeño vaso, hematomas subdurales subagudos/crónicos, encefalopatía hipóxica/isquémica)
Demencia con cuerpos de Lewy, Enfermedad de Parkinson/Demencia	Hidrocefalia de presión normal
Degeneración lobar Frontotemporal	Causas metabólicas (encefalitis límbica, encefalopatía de Hashimoto, encefalopatía por canales de potasio dependientes de voltaje)
Trastornos del movimiento no parkinosianos (Enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, atrofia Dentadorubral-palidoluisiana)	Depresión, trastorno bipolar
Trastorno cognitivo/Demencia por alcohol	Causas neoplásicas/paraneoplásicas (encefalopatía anti-NMDA y CRMP-5, tumor cerebral)
Encefalopatía traumática crónica	Causas infecciosas (sífilis, trastorno neurocognitivo asociado a VIH)
Enfermedad por Priones (Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, insomnio familiar fatal)	Causas tóxicas (plomo, arsénico, pesticidas organofosforados)
Demencia relacionada con Esclerosis Múltiple	Vasculitis (vasculitis primaria del sistema nervioso central, enfermedad de Becet, relacionada con Lupus Eritematoso Sistémico)
Enfermedad de Neurona Motora (Esclerosis Lateral Amiotrófica, Esclerosis Lateral Primaria)	Deficiencia de vitaminas (B12, tiamina, ácido fólico)

Tabla 2. Concepto tradicional en la clasificación de las demencias. Modificado de Chrem Méndez P.⁸

II.2.1 Predominio Cortical

- Enfermedad de Alzheimer
- Demencia frontotemporal: enfermedad de pick, afectación cuerpo estriado, degeneración lóbulo frontal, afectación de neurona motora.
- Degeneraciones focales: demencia semántica, atrofia cortical posterior, afasia primaria progresiva, prosopognosia progresiva, amusia.

II.2.2 Predominio Subcotrical

- Degeneración corticobasal
- Demencias por cuerpos de Lewy
- Parálisis Supranuclear progresiva
- Enfermedad de Parkinson-Demencia
- Enfermedad de Huntington
- Atrofia de Sistemas Múltiples

II.3 Diagnóstico de las Demencias

El diagnóstico preciso de las demencias es complejo, pero debe incluir 4 elementos para un correcto diagnóstico: a) historia clínica, b) exploración física con énfasis en el estado mental mediante pruebas diagnósticas como el “Estado Mental Mínimo de Folsntein” y la “prueba MOCA”, c) estudios de laboratorios encaminados a descartar problemas sistémicos o metabólicos como química sanguínea, niveles de vitamina B12, perfil tiroideo, niveles de vitamina D, en-

tre otros, y d) estudios de imagen estructural o funcional como tomografía o resonancia magnética. En la tabla 3 se muestran algunos datos clínicos útiles en la sospecha diagnóstica de los diferentes tipos de demencia.^{13,14}

El abordaje clínico debe hacer hincapié en el patrón de inicio, así como la evolución de la enfermedad, además, la sospecha clínica debe ser enfocada a buscar una causa reversible o no reversible, para enfocar los estudios a la posible causa etiológica de la enfermedad.

Perlas en el Diagnóstico de Demencias Frecuentes

Signos/síntomas Clínicos Comunes	Sugerencia de Diagnóstico
Alteración progresiva de la memoria	Enfermedad de Alzheimer
Alteración cognitiva escalonada, signos sensitivos o motores, factores de riesgo vascular	Demencia Vascular
Alucinaciones, fluctuaciones del estado mental, parkinsonismo	Demencia con cuerpos de Lewy
Deshinibición del comportamiento, pérdida de empatía, hiperfagia/hiperoralidad, afasia	Demencia frontotemporal variedad del comportamiento
Múltiples caídas, rigidez axial, parálisis vertical de la mirada, falta de respuesta a levodopa	Parálisis supranuclear progresiva
Asimetría motora en la exploración, apraxia, síndrome de miembro extraño	Síndrome corticobasal
Caídas recientes o aceleración/desaceleración de la cabeza, lentitud psicomotora	Hematoma subdural
Incontinencia urinaria, marcha apráxica o imantada, alteración cognitiva	Hidrocefalia de presión normal
Cefalea, malestar general, cambios del comportamiento	Vasculitis (lupus eritematoso sistémico, vasculitis primaria del sistema nervioso central)
Episodios psicóticos, corea, cambios de personalidad	Enfermedad de Huntington
Polifarmacia (antidepresivos tricíclicos, oxibutina, topiramato, famotidina, metronidazol, entre otros)	Demencia tóxica por polifarmacia

Tabla 3. Datos clínicos cardinales “perlas” para sospechar el diagnóstico clínico de las demencias, modificado de Chrem Méndez P.¹

II.3.1 Valoración Clínica

La valoración clínica debe incluir el examen de las funciones mentales que incluya la exploración de múltiples dominios incluyendo: estado de alerta, atención, concentración, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, funciones ejecutivas, aptitudes de comportamiento social,

personalidad, juicio, entre otras.

La valoración de las funciones mentales es compleja, y más su cuantificación, para lo cual, existen algunas escalas que nos facilitan su exploración. La más utilizada es el inventario del “Estado Mental Mínimo de Folsntein” (MMSE, de sus siglas en inglés “Mini Mental State Examination”) (Figura 2).¹⁵

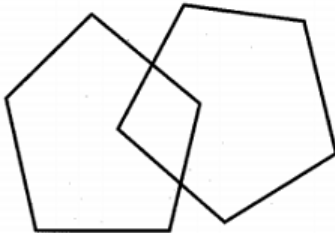
ESTADO MENTAL MÍNIMO DE FOSTEIN		TOTAL	
ORIENTACIÓN TEMPORAL	¿En qué día de la semana estamos?	1	0 - 5
	¿En qué día del mes estamos?	1	
	¿En qué mes estamos?	1	
	¿En qué año estamos?	1	
	¿En qué estación estamos?	1	
ORIENTACIÓN ESPACIAL	¿En qué lugar estamos?	1	0 - 5
	¿En qué piso estamos?	1	
	¿En qué ciudad estamos?	1	
	¿En qué estado estamos?	1	
	¿En qué país estamos?	1	
FIJACIÓN/RECUERDO <i>Nombre 3 palabras y pida al paciente que las repita</i>	Peso	1	0 - 3
	Caballo	1	
	Manzana	1	
ATENCIÓN/CÁLCULO	100-7	1	0 - 5
	93-7	1	
	86-7	1	
	79-7	1	
	72-7	1	
RECUERDO <i>Pida al paciente que repita las palabras en FIJACIÓN/RECUERDO</i>	Peso	1	0 - 3
	Caballo	1	
	Manzana	1	
DENOMINACIÓN <i>Muestre el objeto y pida que indique ¿qué es? Y ¿para qué sirve?</i>	Pluma	1	0 - 2
	Reloj	1	
REPETICIÓN <i>Pida al paciente que repita las frases</i>	Ni sí, ni no, ni pero	1	0 - 1
ÓRDENES	Tome un papel con la mano derecha, dóblelo a la mitad, y póngalo en el suelo	1	0 - 1
LECTURA <i>Pida al paciente que lea la frase y que realice el comando</i>	CIERRE LOS OJOS	1	0 - 1
ESCRITURA <i>Pida al paciente que realice la actividad</i>	Escribir una frase con sujeto y predicado	1	0 - 1
COPIA <i>Pida al paciente que copie los pentágonos</i>		1	0 - 1
TOTAL			0 - 30

Figura 2. Estado Mental Mínimo de Folstein: se considera normal un resultado entre 27 y 30 puntos, deterioro cognitivo leve entre 27 a 24 puntos, y deterioro severo por debajo de 24 puntos.

El MMSE fue diseñado para identificar alteraciones cognitivas en la EA y califica varios dominios (orientación, aprendizaje, atención, cálculo, lenguaje y memoria diferida y de construcción) asignando puntaje entre 0 y 30 puntos, siendo considerado francamente anormal cuando el paciente obtiene un puntaje menor a 24 puntos.^{16,17} El MMSE tiene una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 46 % para síndrome demencial, pero, está sujeto a nivel educativo, ya que personas con nivel básico o analfabeta, se

deben hacer adecuaciones a la prueba. Otro problema es que el MMSE fue creado para detectar deterioro cognitivo en pacientes con sospecha de demencia, esto es, no fue creado para detectar DCL, aunque se ha establecido que niveles entre 24 y 27 puntos sugieren la presencia de DCL.

Para estos fines, el examen de "Evaluación Cognitiva de Montreal" (MoCA, de sus siglas en inglés "Montreal Cognitive Assessment") (Figura 3) fue diseñado para detectar DCL. MoCA

escala de puntuación otorgando 2 puntos por el dibujo de la esfera, 4 puntos por los números y 4 puntos por la manecillas. Se deben aplicar dos fases sucesivas de Test del reloj a la orden (TRO) y Test del Reloj a la Copia (TRC). En la prueba TRO la sensibilidad es del 84% y la especificidad del 92.5% comparado con 79.3% y 82.5% de MMSE respectivamente.²¹ El punto de corte para esta prueba de 6 puntos.

III. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La importancia del diagnóstico precoz de la EA queda de manifiesto debido a que las intervenciones terapéuticas si tienen oportunidad de beneficiar a los pacientes, será en etapas tempranas o preclínicas de la enfermedad, en la

cual la pérdida sináptica y la muerte neuronal apenas han iniciado.²² Por lo anterior, el Instituto Nacional de Envejecimiento (NIA, de sus siglas en inglés “National Institute on Aging”) y la Asociación de Alzheimer (AA, de sus siglas en inglés “Alzheimer’s Association”) de 2011 introdujeron el concepto de EA preclínica, etapa que se presenta antes de hacerse evidente el DCL y las etapas avanzadas de la EA. Las guías clínicas propuestas por la NIA-AA dividen la progresión de la EA en distintas fases tomando en cuenta la fisiopatología de la EA y los síntomas clínicos: a) fase preclínica, b) fase asintomática previa a la demencia, c) fase sintomática previa a la demencia y d) demencia de EA (Figura 4).⁴

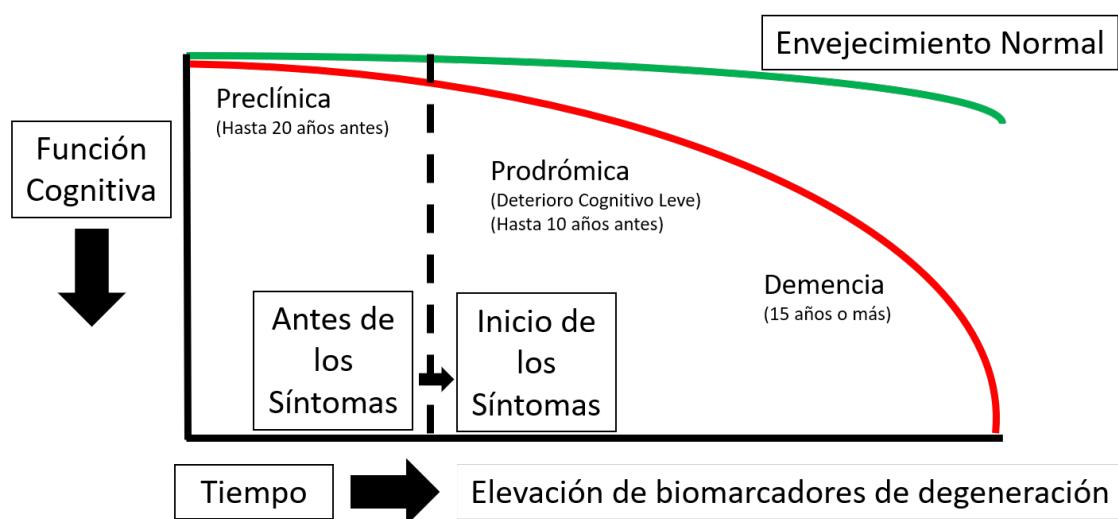


Figura 4. Horizonte clínico de la enfermedad de Alzheimer. Se muestra que la etapa preclínica puede presentarse hasta 20 años antes del inicio de los síntomas de la enfermedad.

La definición más apropiada de la fase preclínica fue dada por la NIA-AA en conjunto con el Grupo de Trabajo Internacional (GTI) en 2015, y se refiere al día de aparición de las lesiones patológicas de la EA sin evidencia de síntomas clínicos. Los marcadores biológicos de esta etapa son: etapa 1) amiloidosis en tomografía por emisión de positrones (PET) y disminución de la proteína -amiloides 42 (A42) en líquido cefalorraquídeo (LCR); y etapa 2) neurodegeneración por

PET y elevación de la proteína tau fosforilada (Tau-p) en LCR.^{23,24}

III.1 Etapas de la Enfermedad de Alzheimer

III.1.1 Fase Preclínica

Se define como el periodo asintomático con individuos aparentemente sanos que posteriormente desarrollarán síntomas de EA.²⁵ En esta fase

se han descrito 2 etapas:

- (a) Fase preclínica presintomática - Son individuos con antecedente familiar de EA que desarrollarán síntomas de la enfermedad. Estos sujetos no tienen síntomas, pero tienen presente al menos una mutación en los genes de la EA familiar (proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2)).
- (b) Fase preclínica asintomática - Son individuos asintomáticos, pero con marcadores biológicos presentes (PET positivo, A42, Tau-p).

Estas fases se pueden ver como un evento continuo dividido en 3 etapas: disminución de A42 sin demencia ni neurodegeneración; disminución de A42 con elevación de Tau-p como marcador de neurodegeneración; e individuos con trastorno de memoria con marcadores biológicos en LCR o neuroimagen, pero sin evidencia de DCL.²⁶

III.1.2 Fase Prodrómica

Fase sintomática que precede a la EA, generalmente llamada deterioro cognitivo leve (DCL), ya que se manifiestan síntomas que no son suficientemente severos para cumplir los criterios de EA. Esta designación se usa en personas con riesgo para el desarrollo de demencia.²⁵

III.1.3 Enfermedad de Alzheimer en fase temprana

Se experimentan lapsos de memoria y problemas para encontrar palabras adecuadas, cambios de humor y pérdida de confianza, afecta las actividades diarias de la persona.²⁷ Por la sintomatología inespecífica este subtipo también se ha denominado presentación clínica atípica.²⁸

III.1.4 Enfermedad de Alzheimer en fase tardía

También llamada esporádica, inicia alrededor de los 65 años, y es la forma más común de la enfermedad. Al ser esta entidad la forma habitual de presentación de la EA, se la ha denominado como presentación clínica típica.²⁸

III.2 Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer

La EA es multifactorial, teniendo bases genéticas y ambientales. Hasta la fecha se han identificado 4 genes involucrados en la fisiopatología de la EA: el gen de la PPA localizado en el cromosoma 21, y dos genes de presenilina (PSEN1 y PSEN2) en los cromosomas 14 y 1. Las personas portadoras de estas mutaciones tienen mayor riesgo de presentar EA antes de los 20-40 años, presentando frecuentemente la forma juvenil, en especial los que tienen antecedentes heredo-familiares de la enfermedad.²⁷⁻²⁹ La mutación de un cuarto gen, el de la apolipoproteína E (ApoE) está asociado a la forma tardía de la EA, la cual es la más común en presentación.²⁷

Placas Neuríticas Son depósitos amiloides extracelulares con daño axonal y neurítico asociado. Se encuentran en la corteza límbica y contienen -amiloides. Las placas neuríticas distróficas están marcadas por anomalías ultraestructurales como lisosomas alargados y mitocondrias numerosas. Estas placas se encuentran en la microglía dentro del núcleo amiloideo central.²⁹

Ovillos Neurofibrilares Son formaciones de proteína Tau hiperfosforiladas, que contienen además proteína 2 asociada a microtúbulos (MAP2), ubiquitina y péptidos -amiloides. La hiperfosforilación provoca su precipitación y auto-agregación formando filamentos helicoidales pareados que entorpecen el transporte axonal con neurodegeneración por posible apoptosis.^{27,29}

III.3 Criterios Diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer

Una vez descartada una causa reversible de demencia se debe hacer el diagnóstico específico de la EA a través de criterios diagnósticos clínicos mediante los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales en su V edición (DSM V, de sus siglas en inglés "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders") o de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10); o más específico mediante los criterios de Dubois o los criterios del NIA y la AA (NIA-AA).

Trastorno neurocognitivo mayor	Trastorno neurocognitivo leve	Trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Alzheimer
<p>A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y 2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa. <p>B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).</p> <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.</p> <p>D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p> <p>Especificar si debido a:</p> <p>Enfermedad de Alzheimer (págs. 337, 341–342)</p> <p>Degeneración del lóbulo frontotemporal (págs. 342–344)</p> <p>Enfermedad por cuerpos de Lewy (págs. 344–345)</p> <p>Enfermedad vascular (págs. 345–346)</p> <p>Traumatismo cerebral (págs. 347–348)</p> <p>Consumo de sustancia o medicamento (págs. 348–352)</p> <p>Infección por VIH (págs. 352–353)</p> <p>Enfermedad por priones (págs. 353–354)</p> <p>Enfermedad de Parkinson (págs. 354–355)</p> <p>Enfermedad de Huntington (págs. 355–356)</p> <p>Otra afección médica (pág. 356)</p> <p>Etiologías múltiples (págs. 357–358)</p> <p>No especificado (pág. 358)</p>	<p>A. Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y 2. Un deterioro modesto del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa. <p>B. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (p. ej., conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o seguir los tratamientos, pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación).</p> <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.</p> <p>D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p> <p>Especificar si debido a:</p> <p>Enfermedad de Alzheimer (págs. 337, 341–342)</p> <p>Degeneración del lóbulo frontotemporal (págs. 342–344)</p> <p>Enfermedad por cuerpos de Lewy (págs. 344–345)</p> <p>Enfermedad vascular (págs. 345–346)</p> <p>Traumatismo cerebral (págs. 347–348)</p> <p>Consumo de sustancia o medicamento (págs. 348–352)</p> <p>Infección por VIH (págs. 352–353)</p> <p>Enfermedad por priones (págs. 353–354)</p> <p>Enfermedad de Parkinson (págs. 354–355)</p> <p>Enfermedad de Huntington (págs. 355–356)</p> <p>Otra afección médica (pág. 356)</p> <p>Etiologías múltiples (págs. 357–358)</p> <p>No especificado (pág. 358)</p>	<p>A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.</p> <p>B. Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios).</p> <p>C. Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:</p> <p>Para el trastorno neurocognitivo mayor: Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la enfermedad de Alzheimer posible.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas. 2. Aparecen los tres siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a. Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas). b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas. c. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo). <p>Para un trastorno neurocognitivo leve: Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares</p> <p>Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer posible si no se detecta ninguna evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidencias claras de declive de la memoria y el aprendizaje. 2. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas. 3. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo). <p>D. La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico.</p>

Figura 5. Criterios diagnósticos de demencia y enfermedad de Alzheimer del DSM-V.

III.3.1 Criterios del DSM V

El DSM-IV hacía referencia a la demencia como un déficit múltiple cognitivo manifestado por deterioro de la memoria, afasia, apraxia, agnosia y alteración de la ejecución, y que este déficit podía tener un deterioro en la actividad laboral o social, y que fuera de inicio gradual y continuo, además de haber descartado patología del Sistema Nervioso Central (SNC).¹⁷

Actualmente el DSM-V ha modificado drásticamente sus criterios, introduciendo ahora el concepto de Trastorno Neurocognitivo Mayor y Leve (Tabla 3).³⁰ Estos trastornos se diferencian entre sí en la intensidad de los síntomas y su repercusión en la funcionalidad del paciente.³¹ El Trastorno Neurocognitivo Mayor (TNM) se caracteriza por un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento.

to en un o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad conceptual motora o cognición social) basada en evidencia propia o de familiares y cuidadores, o documentada por alguna prueba neuropsicológica. En el Trastorno Neurocognitivo Leve (TNL) el declive es moderado en comparación con el rendimiento previo del paciente. Además de cumplir con los criterios de TNM o TNL, la EA debe tener un inicio insidioso y una progresión gradual, y contar con los criterios de EA probable (como mutación genética asociada) o posible.

III.3.2 Criterios de Dubois

Los criterios de Dubois fueron creados para ser específicos de la EA. Como eje clínico central debe haber un trastorno de la memoria episódica inicial y que esta sea progresiva y gradual, siempre demostrándose por medio de pruebas neuropsicológicas, y que estas pruebas puedan estar acompañadas de otras alteraciones cognitivas además de la alteración de la memoria. También debe haber por los menos uno o más de los siguientes criterios: a) atrofia temporal medial por RM, b) perfil de biomarcadores en LCR, c) alteraciones características de neuroimagen funcional con PET o d) evidencia de mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado.³² También se deben cumplir los criterios de exclusión para EA.

Una clara ventaja de estos criterios es la inclusión de estudios de biomarcadores y de imagen específicos para la EA, como la PET.

III.3.3 Criterios NIA-AA

En el 2011 se actualizaron los criterios NINCDS-ARDRA de 1984,⁴ dando origen a los criterios del NIA-AA.¹⁴ La NIA-AA incluye criterios nucleares para cualquier tipo de demencia cuando: se presentan síntomas cognitivos o conductuales que interfieren con la capacidad de funcionar normalmente en el trabajo o en las actividades habituales; se supone un deterioro con respecto al rendimiento o las funciones previas; los síntomas no se explican por la presencia de delirio o trastorno psiquiátrico mayor; los síntomas se corroboran con la historia clínica y una valoración objetiva del estado mental y la alteración

cognitiva o conductual involucra al menos 2 de los siguientes aspectos:

- (a) capacidad alterada de adquirir o recordar nueva información
- (b) alteración o cambios en el razonamiento, manejo de tareas complejas o capacidad de juicio
- (c) alteración en las capacidades perceptivas y visuoespaciales
- (d) alteración en las funciones del lenguaje
- (e) cambio de personalidad o en el comportamiento

Además, se deben cumplir los criterios de EA probable: a) inicio insidioso; b) historia de empeoramiento cognitivo progresivo referido u observado; c) el déficit inicial y más prominente puede seguir un patrón de presentación amnésico o no amnésico.

A diferencia de los criterios previos la EA se puede presentar a cualquier edad, y puede presentar evidencia opcional de biomarcadores de fisiopatología de EA, además se deben excluir otras causas de demencia.³¹

III.3.4 Diferencia entre los criterios de Dubois y NIA-AA

En los criterios NIA-AA se observa una mayor importancia clínica, ya que concede una gran importancia al examen neuropsicológico de diversos ámbitos cognitivos, a la exploración psicopatológica y a la valoración funcional, y no solo a la alteración de la memoria. Además, que en los criterios de Dubois se ocupan pruebas tecnológicas muy sofisticadas, que hasta cierto punto pueden llegar a ser inalcanzable desde el punto de vista económico para los pacientes. Se debe mencionar que para los criterios NIA-AA se utilizan los biomarcadores y que estos solo apoyan el diagnóstico, pero no es imprescindible su empleo.³¹

III.4 Métodos de Estudio Utilizados en la Enfermedad de Alzheimer

III.4.1 Electroencefalograma

El electroencefalograma (EEG) es un método inespecífico con baja sensibilidad y especifici-

dad para el diagnóstico de la EA, debido a que los patrones encontrados no son únicos de esta enfermedad. En las fases tempranas de la EA está caracterizado por un aumento de la actividad theta, acompañado de una disminución de la actividad beta, que es seguido por disminución de la actividad alfa. Dentro de los cambios encontrados, se ha considerado como signo neurofisiológico asociado a la EA un aumento relativo de la actividad de baja frecuencia.

Se considera un estudio de rutina para excluir otros trastornos como: trastornos tóxicos o metabólicos, crisis parciales complejas o enfermedad de Creutzfeldt Jakob.^{9,33,34}

III.4.2 Estudios de imagen en la enfermedad de Alzheimer

Los estudios tradicionales de tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RM) nos permitían descartar causas secundarias de demencia, y nos permitían inferir el tipo de demencia degenerativa del paciente. Recientemente los estudios de imagen nos han brindado la oportunidad de identificar pacientes en riesgo desde la etapa preclínica de la enfermedad. Estos cambios biológicos están relacionados con la identificación del depósito de amiloide en el cerebro (Tabla 4).

Biomarcadores en neuroimagen en la Enfermedad de Alzheimer

Biomarcador en Neuroimagen	Resultado del biomarcador en la EA
Resonancia magnética	Atrofia
RM-f	Red neural discontinua
C-PIB PET	Aumento de la unión de placas de amiloide al PIB
PET con unión del 18F-BA	Aumento del amiloide en cerebro
18FDG-PET	Disminución del metabolismo cerebral por menor captación deglucosa

Tabla 4. Resultado de la presencia de biomarcadores por imagen en la enfermedad de Alzheimer. RM-f es RM funcional; PIB es compuesto de Pittsburgh; BA es beta amiloide; y DG es desoxiglucosa.

Resonancia magética La imagen por RM de forma tradicional nos permite identificar atrofia cortical en especial en los lóbulos temporales, dato indicativo de probable inicio de la enfermedad, pero las técnicas nuevas como la RM funcional (RM-f) nos permite identificar cambios sutiles en el tejido neural a nivel microscópico, como: daño celular, pérdida de la integridad de los axones, desmielinización, desacoplamiento de los microtúbulos, y otros cambios sutiles en el metabolismo cerebral. Para estos fines se han desarrollado la RM-f de reposo, la RM por difusión (RM-d) y la RM arterial por marcado de giro (RM-amg).²²

La resonancia magnética estructural nos permite identificar cambio en el volumen en especial de la cara medial de los lóbulos temporales: hipocampo, circunvolución parahipocampal,

corteza entorrinal y amígdala. La anchura del asta anterior del ventrículo lateral es la medida más reproducible para evaluar la atrofia. La especificidad de la RM estructura en corte coronal es del 95 % y la sensibilidad de 74 % para EA leve y 82 % moderada.³⁵ La TC estructural no tiene utilidad en el diagnóstico de pacientes con demencia, motivo por el cual solo se utiliza en caso de sospecha clínica de lesión estructural, y en el caso que la RM esté contraindicada, como en el paciente con marcapaso.

La RM-f mide cambios paramagnéticos en la concentración de la oxihemoglobina/deoxihemoglobina (OHb/DOHb) en el flujo sanguíneo cerebral. En el cerebro en reposo se detectan cambios pequeños en la concentración de OHb/DOHb en diferentes áreas del cerebro medido por la técnica BOLD (blood

oxygen-dependent, de sus siglas en inglés). En los pacientes con EA estos cambios son comparados con controles sanos de la misma edad.³⁶ La RM-d mide el movimiento de moléculas de agua mediante movimiento isotrópico, debido a la naturaleza de las fibras neurales, el movimiento del agua es anisotrópico. Dos parámetros son de gran importancia: la anisotropía fraccional (AF) y coeficiente de difusión aparente (CD). El primero se encuentra disminuido en la sustancia blanca de pacientes con EA, y el segundo se encuentra elevado, por lo cual son medidas consideradas importantes en pacientes en estadios tempranos de la EA.³⁷ La RM-amg mide la cantidad de agua en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en diferentes áreas del cerebro permitiendo identificar componente vascular en los paciente con EA, debido a la disminución del FSC en áreas como la corteza prefrontal lateral, cíngulo posterior, precuña y área parietal inferior.³⁸

Tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés "Positron Emission Tomography) Debido a que el depósito de A juega en la descorteza un papel primordial en la EA, la PET con 2-(4-[11C]metilaminofenil)-6hidroxibenzotiazol o compuesto de Pittsburgh B (C-PIB) como agente trazador específico para A es un biomarcador para EA. Basando en un valor predictivo de la PET/C-PIB, 2/3 de los pacientes que presentan un DCL con un predominio amnésico acompañado de un C-PIB positivo, es muy probable que progresen a la EA en aproximadamente 3 años.³⁹

Otro compuesto con mayor especificidad para A42 es el F-fluorbetapir. Estos estudios son útiles en las etapas clínicas de la EA, y deben ser considerados junto con otros biomarcadores en etapas preclínicas de la enfermedad.^{40,41} La gran limitantes de la PET con estos marcadores es la poca disponibilidad en México.

Otro marcador que utiliza la PET es la [18F]-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (18FDG), la cual se encuentra más disponible en México. Si bien no específica de la EA, se ha encontrado hipometabolismo de la glucosa en regiones temporo-parietales del cerebro de pacientes con EA. Este patrón de afección por 18FDG-PET nos ayuda a diferenciar la EA en etapas clínicas de otras formas de demencia degenerativa.^{42,43}

Algunos estudios han mostrado que el incremento de Tau y Tau-p precede al depósito de A, por lo cual la PET con 2-(1-[6-(dimetilamino)-2-naftil]etilidene) malononitrilo (18FDDNP), marcador para esta proteína, muestra positividad en etapas previas a las etapas clínicas de la EA.⁴⁴

Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT, de sus siglas en inglés "Single photon emission computer tomography) La SPECT mide la perfusión cerebral mediante la aplicación de un radiofármaco, frecuentemente tecnecio 99 (Tc99). En pacientes con EA se muestra hipoperfusión en lóbulos temporales y parietales, así como en la región del cíngulo posterior, el problema es que los cambios importantes se muestran en pacientes ya con etapas avanzadas de la enfermedad. La sensibilidad ha sido reportada de 80 % y la especificidad de 93 % con una exactitud diagnóstica del 88 % para EA. Su utilidad principal es en el diagnóstico diferencial con demencias vasculares.⁴⁵

III.4.3 Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer

Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo

Existen 3 biomarcadores que se pueden determinar en LCR, el amiloide 42 (A42), proteína Tau total (Tau-t) y proteína Tau fosforilada (Tau-p).³² En pacientes con EA se encuentra una disminución en la concentración de A42 y un aumento en la Tau-t y Tau-p.⁴⁶ La especificidad y sensibilidad para el diagnóstico varía si se utiliza de manera aislada o en conjunto, siendo de 94 %/84 % para Tau-t, 88 %/97 % para Tau-p y 94 %/100 % para A42.^{46,47}

Un marcador reciente encontrado en LRC es la neurogranina (Ng), la cual es una proteína sináptica específica, que se encuentra principalmente en neuronas de la corteza cerebral, hipocampo, y la amígdala, regiones ampliamente afectadas en la EA. El aumento en la concentración de Ng se debe a la destrucción sináptica que ocurre en la EA, por lo cual en estos pacientes existe una elevación en los niveles de Ng en LCR, y de forma importante su concentración esta directamente relacionada con la progresión del deterioro cognitivo, así como la cantidad de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas.⁴⁸

Biomarcadores en sangre El gen de la Apo-lipoproteína E (ApoE) localizado en el brazo corto del cromosoma 19 codifica para las isoformas E2, E3 y E4, forma parte de los quilomicrones, lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL), implicadas en el transporte y regulación de lípidos.⁴⁹ La ApoE constituye la principal lipoproteína expresada en el tejido cerebral estando localizada principalmente en la glia.⁵⁰ De las isoformas, el alelo E4 se encuentra relacionado con la EA, en especial la EA de inicio tardío.⁴⁹ la presencia de ApoE4 está relacionada con disminución de A42 y aumento de Tau-t y Tau-p en LCR.⁵¹

IV. CONCLUSIONES

El abordaje del paciente con Trastorno Neurocognitivo Mayor de tipo demencia es un reto de

bido a las múltiples enfermedades relacionadas con estos padecimientos. Si bien la enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia, el abordaje es complejo debido a que se ha documentado el inicio de la enfermedad muchos años antes de la fase sintomática, y esto crea un reto diagnóstico a solucionar para favorecer el nacimiento de nuevas terapias médicas.

Aun así, el diagnóstico continúa siendo clínico soportado objetivamente por pruebas cognitivas como MMSE y MOCA, ya que además de diagnosticar demencia, nos permite diagnosticar pacientes con deterioro cognitivo leve. Los criterios diagnósticos han evolucionado de incluir indicadores clínicos, a permitir la inclusión de biomarcadores y estudios de imagen, lo cual ha encarecido, pero facilitado el diagnóstico en etapas tempranas de la EA.

REFERENCIAS

1. Chrem Méndez P, Cohen G, Russo MJ, et al. Utilidad de la neuroimagen amiloidea en Neurología asistencial. *Neurol Argentina*. 2014;6(2):68-76. doi:10.1016/j.neuarg.2014.02.003.
2. Morris JC. Classification of dementia and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 1996;94(S165):41-50. doi:10.1111/j.1600-0404.1996.tb05871.x.
3. Carnero-Pardo C. ¿Es hora de jubilar al Mini-Mental? *Neurología*. 2014;29(8):473-481. doi:10.1016/j.nrl.2013.07.003.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-939. doi:10.1212/WNL.34.7.939.
5. World Health Organization. Demencias: una prioridad de la salud pública. World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/98377/9789275318256_spa.pdf;jsessionid=472FD3824E325C8DBFFA024A5EE4F2AC?sequence=1. Published 2013. Accessed May 30, 2018.
6. Forette F, Boller F. Hypertension and the risk of dementia in the elderly. *Am J Med*. 1991;90(3):S14-S19. doi:10.1016/0002-9343(91)90430-6.
7. World Health Organization. Reducing Risk, Promoting Health Life, World Healthy Report, WHO 2002. World Health Organization. http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf?ua=1. Published 2002. Accessed May 30, 2018.
8. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9503):2112-2117. doi:10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
9. Flores-Río de la Loza LJ, Ramírez-Bermúdez J, Ramos-Peek J. [The value of quantitative electroencephalogram analysis in the study of dementias]. *Rev Neurol*. 41(1):22-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999325>.
10. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *Biomed Res Int*. 2014;2014(Figure 1):1-8. doi:10.1155/2014/908915.
11. Parra MA, Baez S, Allegri R, et al. Dementia in Latin America. *Neurology*. 2018;90(5):222-231. doi:10.1212/WNL.0000000000004897.

12. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement.* 2013;9(1):63-75.e2. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007.
13. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. @BULLET *Am J Med.* 2018. doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.022.
14. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimal state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
16. Delgado C, Salinas P. Evaluación de las alteraciones cognitivas en adultos mayores. *Rev Hosp Univ Chile.* 2009;20:244-255.
17. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en SaluNacional. Guía de Referencia Rápida Diagnóstico y Tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en SaluNacional. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/393_IMSS_10_Alzheimer/GRR_IMSS_393_10.pdf. Accessed May 30, 2018.
18. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäckström V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
19. Pereira F, Reyes MF. Confiabilidad y Validez del Test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) en población mayor de Bogotá, Colombia. *Rev Neuropsicol Neuropsiquiatría y Neurociencias.* 2013;13(2):39-61.
20. Cacho-Gutiérrez L, García-García R, Arcaya-Navarro J, Vicente-Villardón J, Lantada-Puebla L. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 1999;28:648-655.
21. López N, Allegri R, Marcio Soto-Añari M. Capacidad Diagnóstica y Validación Preliminar del Test del Reloj, Versión de Cacho a la Orden, para Enfermedad de Alzheimer de Grado Leve en Población Chilena. *Rev Ecuat Neurol.* 2014;23(1):18-23.
22. Khan TK. An Algorithm for Preclinical Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018;12:275. doi:10.3389/fnins.2018.00275.
23. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement.* 2016;12(3):292-323. doi:10.1016/j.jalz.2016.02.002.
24. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6.
25. Vilorio A. La enfermedad de Alzheimer antes de la demencia. Beneficios del diagnóstico precoz. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46(Supl 1):47-54.
26. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003.
27. Herrera-Rivero M, Hernández-Aguilar ME, Manzo J, Aranda-Abreu GE. [Alzheimer's disease: immunity and diagnosis]. *Rev Neurol.* 2010;51(3):153-164. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20645266>.
28. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurologia.* 2018;33(4):244-253. doi:10.1016/j.nrl.2015.08.002.
29. Álvarez Sánchez M, Pedroso I, de la Fe A, Padron Sánchez A, Alvarez Sánchez M, Álvarez L. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Mex Neurociencia.* 2008;9(3):196-201.

30. Guía de consulta DSM-5 TM. <http://elcajondekrusty.com/wp-content/uploads/2016/06/Guía-criterios-diagnósticos-DSM-V.pdf>. Accessed June 7, 2018.
31. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz L. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*. 2015;5(1):3-14.
32. Fontán L. La enfermedad de Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio. *Biomedicina*. 2012;7(1):34-43. <http://www.um.edu.uy/docs/alzheimer.pdf>.
33. Fernández A, Gil Gregorio P, Maestú F. Actividad espontánea electroencefalográfica y magnetoencefalográfica como marcador de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47(1):27-32. doi:10.1016/j.regg.2011.06.012.
34. Snaedal J, Johannesson GH, Gudmundsson TE, Gudmundsson S, Pajdak TH, Johnsen K. The use of EEG in Alzheimer's disease, with and without scopolamine – A pilot study. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(6):836-841. doi:10.1016/j.clinph.2010.01.008.
35. Arana Fernández de Moya E. Demencias e imagen: lo básico. *Radiología*. 2010;52(1):4-17. doi:10.1016/j.rx.2009.09.005.
36. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995;34(4):537-541. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8524021>. Accessed June 4, 2018.
37. Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, MacKay CE, Ebmeier KP. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(12):2322.e5-2322.e18. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.019.
38. Alsop DC, Dai W, Grossman M, Detre JA. Arterial spin labeling blood flow MRI: its role in the early characterization of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):871-880. doi:10.3233/JAD-2010-091699.
39. Jiménez Bonilla JF, Carril Carril JM. La neuroimagen molecular en las demencias degenerativas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32(5):301-309. doi:10.1016/j.remn.2013.06.012.
40. Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. - amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(11):2837-2844. doi:10.1093/brain/awm238.
41. Mattsson N, Insel PS, Landau S, et al. Diagnostic accuracy of CSF Ab42 and florbetapir PET for Alzheimer's disease and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative a. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(8):534-543. doi:10.1002/acn3.81.
42. Arbizu J, Prieto E, Martínez-Lage P, et al. Automated analysis of FDG PET as a tool for single-subject probabilistic prediction and detection of Alzheimer's disease dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(9):1394-1405. doi:10.1007/s00259-013-2458-z.
43. Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology*. 2009;73(15):1193-1199. doi:10.1212/WNL.0b013e3181bc010c.
44. Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et al. PET of Brain Amyloid and Tau in Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2652-2663. doi:10.1056/NEJMoa054625.
35. Banzo I, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, et al. La neuroimagen molecular en el estudio del deterioro cognitivo: contribución de la SPECT de perfusión cerebral con 99mTc-HMPAO y la 18F-FDG PET/TAC. *Rev Española Med Nucl*. 2011;30(5):301-306. doi:10.1016/j.remn.2011.03.010.
46. Molinuevo JL, Gispert JD, Pujol J, et al. Una nueva aproximación en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer con biomarcadores: descripción del AD-CSF-Index. *Rev Neurol*. 2012;54(9):513-522.
47. Lanfranco G, Manríquez-Navarro P, Avello G, Canales-Johnson A. Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Rev Med*

- Chil. 2012;140(9):1191-1200. doi:10.4067/S0034-98872012000900014.
48. Wellington H, Paterson RW, Portelius E, et al. Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease. *Neurology*. 2016;86(9):829-835. doi:10.1212/WNL.0000000000002423.
49. Ruiz M, Arias I, Rolon G, Hernández E, Garavito P, Silvera-Redondo CA. Análisis del polimorfismo del gen APOE en la población de Barranquilla, Colombia. *Biomédica*. 2015;36(1). doi:10.7705/biomedica.v36i1.2612.
50. Padrón Pérez N, Gra Menéndez S, Llibre Rodríguez J. Presenilinas, APO E y Enfermedad de Alzheimer. *Rev Cuba Invest Biomed*. 2002;21(4):262-269.
51. García-Ribas G, López-Sendón Moreno JL, García-Caldentey J. [Biomarkers in Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*. 2014;58(7):308-317.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24677154>.

Artículo de Revisión

Síndrome de Ovario Poliquístico

Ana Karen Vázquez-Bañuelos, Alejandra Anahí Delgado-Martínez, Candibel Fuentes-Gómez, Fabiola Monroy-Rodríguez.

31 de Mayo del 2018

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico es el trastorno endocrinológico más común en mujeres en edad reproductiva, y se caracteriza por la presencia de hiperandrogenismo con oligo/anovulación, pudiendo estar presente el cambio morfológico en el ovario. En el presente artículo se discuten las clasificaciones actuales, así como las bases fisiopatológicas de la enfermedad y su tratamiento médico y general, en especial relación a la presencia de síndrome metabólico como factor de riesgo de eventos cardio/cerebro vasculares. Rev Med Clin 2018;2(2)74-85.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico, hiperandrogenismo, anovulación

Abstract

polycystic ovarian syndrome

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine disorder in women in reproductive age, and is characterized by the presence of hyperandrogenism with oligo/anovulation. The morphological change in the ovary could be present. In the present article the current classifications are discussed, as well as the physiopathological bases of the disease and its medical and general treatment, especially in relation to the presence of metabolic syndrome as a risk factor for cardio and cerebrovascular events.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, hyperandrogenism, anomulation

Autores:

Las Dras. Ana Karen Vázquez-Bañuelos, Alejandra Anahí Delgado-Martínez y Candibel Fuentes-Gómez son médicos pasantes de servicio social de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara; La Dra. Fabiola Monroy-Rodríguez es médico gineco-obstetra con superespecialidad en urología ginecológica actualmente Socio Fundador de Unipelvic.

Correspondencia:

Dra. Fabiola Monroy-Rodríguez, Tarascos # 3469-506, Col. Monraz, Guadalajara, Jal. Mex. CP 44670.
monroy0778@prodigy.net.mx

I. INTRODUCCIÓN

EL Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más común en las mujeres de edad reproductiva, con una alta prevalencia, documentada entre 2.2% y 26%.¹ La etiología de esta condición heterogénea con diversa expresión fenotípica permanece aún oscura.²

En 1990, un grupo de investigadores en una

conferencia patrocinada por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) definió el SOP como hiperandrogenismo (HAo) y/o hiperandrogenemia (HAa) con oligo/anovulación, excluyendo otras endocrinopatías. En 2003, sin embargo, el consenso de Rotterdam amplió los criterios de diagnóstico para incluir al menos dos de las siguientes características: 1) hiperandrogenismo clínico o bioquímico; 2) oligo/anovulación; y 3) ovarios poliquísticos, excluyendo otras endocrinopatías (Tabla 1).³

Criterios diagnósticos para el Síndrome de Ovario Poliquístico

Variable	NIH	Rotterdam	AEPCOSS
(1) Hiperandrogenismo	Requerido	Requerido	Requerido
(2) Oligo/anovulación	Requerido	Requerido si no existe presencia de ovarios poliquísticos	Requerido si no existe presencia de ovarios poliquísticos
(3) Ovario poliquístico con características morfológicas	No aplica	Requerido si no existe presencia de oligo/anovulación	Requerido si no existe presencia de oligo/anovulación
Número de combinaciones para reunir los criterios de SOP	Dos (1+2 ó 1+2+3)	Cuatro (1+2+3 ó 1+2 ó 1+3 ó 2+3)	Tres (1+2+3 ó 1+2 ó 1+3)

Tabla 1. Diferentes clasificaciones para el diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliquístico. NIH: National Institutes of Health; AEPCOSS: Android and Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society.

Las características morfológicas ováricas poliquísticas se definen actualmente como 12 o más folículos antrales (de 2 a 9 mm de diámetro) en el ovario, así como un volumen mayor de 10 ml en un ovario o en ambos. La disfunción ovulatoria suele estar indicada por menstruaciones impredecibles que ocurren a intervalos de menos de 21 días o mayores de 35 días, aunque las mujeres con ciclos menstruales regulares pueden, no obstante, tener anovulación crónica.⁴

Para diagnosticar correctamente SOP, los médicos deben excluir otras endocrinopatías que puedan imitar dicha patología. Estos trastornos incluyen hiperplasia suprarrenal no clásica, síndrome de Cushing, tumores productores de

andrógenos y exceso de andrógenos inducido por fármacos. Además, los médicos deben descartar la disfunción ovulatoria por otras causas, como la disfunción tiroidea y la hiperprolactinemia, así como el embarazo en mujeres que se encuentran en edad reproductiva.

El SOP se asocia con anomalías cardiometabólicas y posiblemente un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), cabe destacar que las mujeres con SOP presentan 50%-80% obesidad y 30%-40% intolerancia a la glucosa (10% desarrolla DM2 a la edad de 40 años).

La resistencia a la insulina juega un papel

intrínseco en la patogénesis de este síndrome. Las células adiposas agrandadas y la adiponectina sérica reducida, junto con una gran cintura, son los factores más importantes para predecir la resistencia a la insulina en mujeres con SOP, y parecen ser factores centrales en el mantenimiento de la resistencia a la insulina en este síndrome.

Un gran número de estudios relacionan el SOP con nuevos marcadores de ECV, incluido el aumento del grosor del ventrículo izquierdo, la disfunción endotelial y la rigidez arterial, agregando además, el aumento del grosor íntima-media carotídeo y la calcificación de la arteria coronaria, esto ajustado por edad e índice de masa corporal (IMC).

Las mujeres con SOP también pueden ser más susceptibles a la enfermedad vascular subclínica ya que presentan elevación de marcadores de inflamación crónica subclínica, como la proteína C reactiva Ultrasensible (PCR-u) o la interleucina 6 (IL-6), que han demostrado ser predictores independientes del riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad vascular cerebral (EVC) y enfermedad coronaria (EC) entre otras. Las concentraciones circulantes de PCR-u e IL-6 se correlacionan con la obesidad y la resistencia a la insulina, hallazgos comunes en este síndrome, además la expresión de IL-6 en el tejido adiposo correlaciona con la obesidad.⁵ Es por ello que se recomienda el cribado de factores de riesgo cardiometabólicos en mujeres con SOP. Este cribado incluye la medición del IMC, la circunferencia abdominal y la presión arterial en cada visita, así como la medición de los niveles de lípidos en ayunas cada 2 años (o antes si la mujer ha ganado peso).

Otro aspecto importante es el incremento de riesgo de 2.7 veces de presentar cáncer endometrial, así como un riesgo incrementado de complicaciones durante el embarazo como diabetes gestacional y preeclampsia. Otros problemas relacionados a SOP son el síndrome de apnea del sueño y trastornos del estado de

ánimo (depresión/ansiedad).⁶

El hirsutismo, es el resultado de la interacción entre el nivel elevado de andrógenos y la sensibilidad del folículo capilar en zonas dependientes de los mismos como son las mejillas, los hombros, el tórax y la parte superior del abdomen.⁷ Los médicos deben decidir si este debe tratarse o no evaluando su severidad, la cual se realiza mediante puntuación visual (la denominada puntuación modificada de Ferriman-Gallwey) (Figura 1),⁷ y considerando la percepción subjetiva de la paciente sobre la afección. Es importante enfatizar que el hirsutismo puede verse exacerbado por la presencia de obesidad, particularmente en el fenotipo abdominal, y que puede predecir importantemente las secuelas metabólicas o la incapacidad de concebir con el tratamiento de la infertilidad.

En general las decisiones de tratamiento se basan en las prioridades de la paciente, la posible efectividad y los riesgos potenciales de las terapias. Las dianas terapéuticas incluyen corrección de ciclo menstrual (incluyendo prevención de hiperplasia y cáncer endometrial), hirsutismo e infertilidad.⁶

En la presente revisión reseñamos los mecanismos fisiopatológicos del SOP, y analizaremos el tratamiento integral basado en niveles de evidencia y grados de recomendación considerando para ello las propuestas de las guías clínicas de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, de sus siglas en inglés "American Association of Clinical Endocrinologist"), El Colegio Americano de Endocrinología (ACE, de sus siglas en inglés "American College of Endocrinology") y La Sociedad de Exceso de Andrógeno y Síndrome de Ovarios Poliquísticos (AEPCOS, de sus siglas en inglés "Androgen Excess and PCOS Society"), así como Consensus de aspectos sobre la salud de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos "The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group".

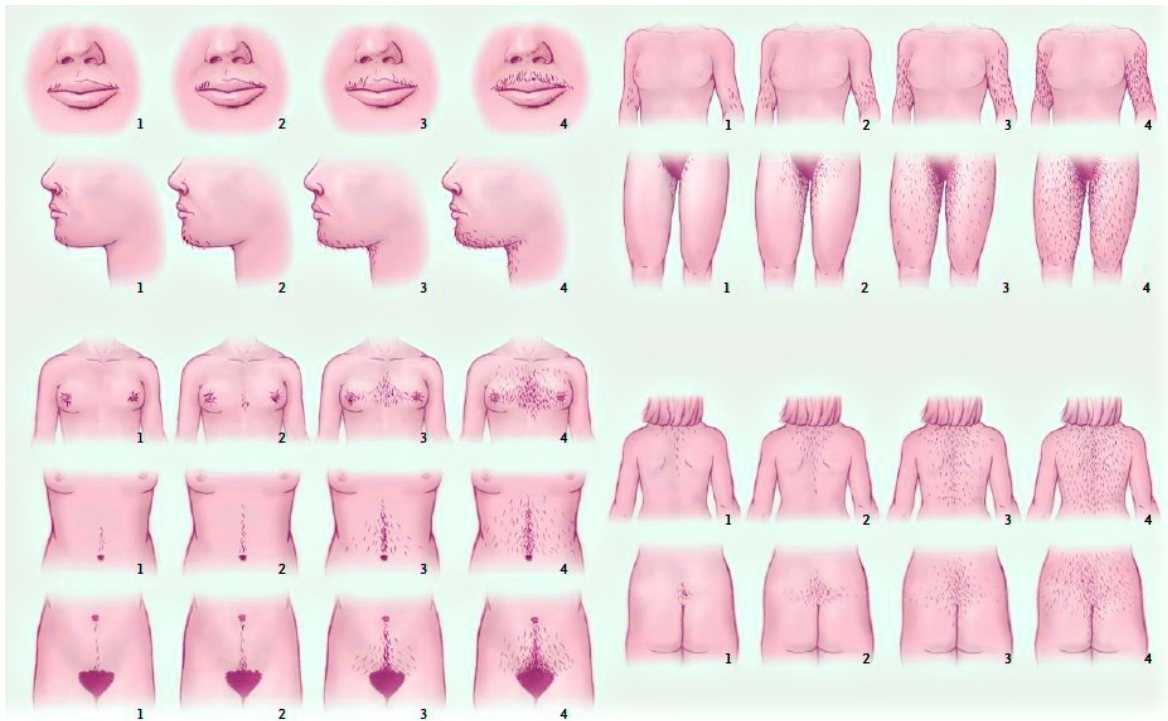


Figura 1. Escala de Ferriman Gallwey de hirsutismo. Se asigna 1 (sin vello) de 4 (muy viril) puntos a cada una de las nueve áreas sensibles a andrógenos, otorgando una calificación de hirsutismo hormonal. Tomado y adaptado de Robert L. Rosenfield.⁷

II. FISIOPATOLOGÍA

Una característica constante del SOP es la secreción desordenada de gonadotropinas con Hormona Luteinizante (LH) media elevada, Hormona Folículo Estimulante (FSH) normal/baja o baja y una frecuencia persistentemente rápida de secreción de pulso de GnRH.

En la adolescencia tardía y la edad adulta, el ovario es la principal fuente de producción de exceso de testosterona en respuesta a la elevación LH e hiperinsulinemia (Figura 2).^{3,6}

La disfunción ovulatoria en el SOP se caracteriza por una mayor activación folicular, pero el crecimiento de estos folículos se detiene antes

de que maduren. Por lo tanto, las mujeres con SOP tienen una mayor proporción de folículos primordiales.

El desarrollo del folículo detenido posiblemente se puede explicar por los niveles circulantes normales pero relativamente bajos de FSH (en referencia a los niveles de LH) en mujeres con SOP, niveles que no son lo suficientemente altos como para estimular procesos de maduración normales. Los andrógenos juegan un papel crítico en el deterioro del crecimiento folicular estimulando el inicio de folículos primordiales y aumentando el número de pequeños folículos antrales en la etapa temprana independiente de gonadotropina.

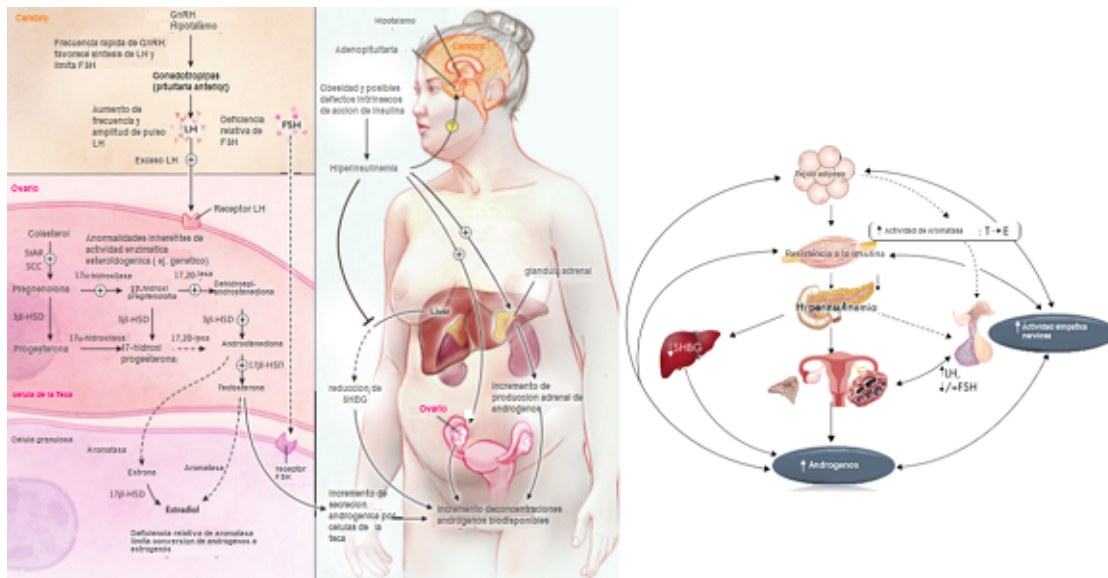


Figura 2. En la teoría del SOP existe un aumento en el pulso y amplitud de LH y relativamente bajo de FSH, esto produce defectos intrínsecos en la producción de andrógenos ováricos.

Una deficiencia en la actividad de la aromataasa es una alteración intraovarica razonable en la esteroidogénesis que se cree causa del SOP. Debido a que la aromataasa cataliza el paso limitante de la velocidad en la biosíntesis de estrógenos de los andrógenos, se puede esperar que la disminución de la actividad de esta enzima resulte en un aumento de la producción de andrógenos ováricos y en el desarrollo de la enfermedad.

Además de las altas concentraciones de testosterona, las mujeres con SOP han mostrado una disminución en la expresión del ARNm y proteína del receptor de estrógenos beta (ERβ) tanto en células granulosas como en células de la teca procedentes de folículos derivados de pacientes con SOP en comparación con folículos de tamaño similar en mujeres sin este síndrome.

La insulina estimula la producción de andrógenos ováricos y reduce la síntesis de Hormona Fijadora de Hormonas Sexuales hepática, lo que aumenta los niveles de andrógenos totales y biodisponibles. De esta manera la insulina actúa de forma sinérgica con la LH para potenciar la producción de andrógenos en las células de la teca en mujeres con SOP mediante la activación

de una vía de señalización específica a través de su propio receptor.³

La resistencia a la insulina es probablemente causada por un defecto del receptor posterior a la insulina, y la hipótesis de fosforilación de serina sugiere que una sola serina fosforila tanto el receptor de insulina (causante de resistencia a la insulina) como el P450c17 (que causa hiperandrogenemia).⁸

Los trastornos metabólicos y cardiovasculares están relacionados con la disfunción autonómica, y muchas de las características clínicas relacionadas con el SOP, que incluyen hiperandrogenismo, hiperinsulinemia / resistencia a la insulina, obesidad central, hipertensión, apnea obstructiva del sueño y depresión, están asociadas con una mayor actividad del sistema nervioso simpático.³

III. TRATAMIENTO ESPECÍFICO

III.1 Anovulación

El desarrollo de tratamientos eficaces, simples y seguros para la infertilidad es un objetivo importante de salud pública.⁴

La inducción segura y efectiva de la ovulación es importante para las mujeres con anovulación que desean concebir, para evitar la exposición prematura a la fertilización *in vitro*, que es invasiva, costosa y se asocia con mayores posibilidades de complicaciones perinatales y anomalías congénitas. Varias opciones médicas se usan para tratar los trastornos de la ovulación y la infertilidad, incluidos los moduladores del receptor de estrógeno como clomifeno y tamoxifeno, inhibidores de la aromatasas como letrozol, medicamentos sensibilizantes a la insulina (como la metformina) y estimulación hormonal directa de los ovarios con gonadotropinas, siendo la perforación laparoscópica ovárica una alternativa quirúrgica.

Aunque el SOP es un trastorno metabólico reproductivo complejo, el eje hipotálamico-pituitario ha sido el objetivo de la terapia de inducción de la ovulación de primera línea. El citrato de clomifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno que antagoniza la retroalimentación negativa de estrógenos en el hipotálamo con un consecuente aumento en la estimulación ovárica con gonadotropinas, se ha utilizado para esta indicación por décadas. Este antiestrógeno actúa bloqueando los receptores de estrógeno en la hipófisis, lo que conduce a un aumento de la producción de la FSH, que luego estimula el desarrollo de uno o más folículos dominantes. La inducción de la ovulación debe realizarse sólo en circunstancias que permitan el acceso a la monitorización del ultrasonido ovárico, debido al riesgo de desarrollo de folículos múltiples y al poco riesgo pero real de síndrome de hiperestimulación ovárica. El 70 % de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico ovularán en respuesta al clomifeno, con una tasa de concepción del 40-60 % a los seis meses. La incidencia de gemelos es de alrededor del 10 % y los trillizos del 1 %.⁹

Sin embargo el clomifeno tiene inconvenientes, incluida su poca eficacia general (solo una tasa de 22 % de nacidos vivos con hasta seis ciclos de clomifeno reportado en algunos casos, una tasa de embarazo múltiple relativamente alta (3 a 8 %) en comparación con la tasa asociada con una concepción no asistida (<1 %) y un

perfil de efectos secundarios indeseables, que incluye cambios de humor y bochornos.⁴

El objetivo de la inducción de la ovulación es la maduración regular de un óvulo por ciclo para evitar el embarazo múltiple, se recomienda además que las mujeres no tomen clomifeno por más de seis meses.

Como manejo integral las mujeres con SOP y sobrepeso deben ser advertidas sobre tomar medidas dietéticas para bajar de peso con la finalidad de reducir la resistencia a la insulina y los niveles libres de testosterona, lo que mejora la regularidad menstrual, la ovulación y las tasas de embarazo. No se debe ofrecer ningún tratamiento de infertilidad hasta que su masa corporal haya regresado a los límites superiores de lo normal. Son cada vez más los estudios que informan que la metformina en dosis de 1500 mg al día (de forma similar a la pérdida de peso) puede mejorar la regularidad menstrual reduciendo la insulina y las concentraciones de testosterona libre en mujeres delgadas y obesas con SOP que no están ovulando.

El tratamiento con FSH se utiliza en mujeres con causas de anovulación hipotálamico-pituitaria y en mujeres con SOP que no respondieron con clomifeno. La hCG se usa ampliamente como sustituto de la LH para inducir la maduración final de los ovocitos en mujeres que están experimentando la inducción de la ovulación.¹⁰

El letrozol, inhibidor de la aromatasas de tercera generación, no esteroide, puede recomendarse como tratamiento de primera línea debido a su mayor respuesta en la ovulación, embarazo y tasa de nacidos vivos, así como a una menor tasa de embarazos múltiples, aunque la renuencia a adoptar este nuevo tratamiento es común en la práctica clínica debido a que el aborto espontáneo a menudo se discute en la literatura, especialmente en mujeres con SOP, y los datos en relación con esto son controvertidos y el potencial de teratogenicidad fetal sigue siendo una preocupación.

Un estudio realizado por Legro et al.⁴ demostró que el clomifeno se asoció con una incidencia

significativamente mayor de bochornos pero el letrozol se asoció con una incidencia significativamente mayor de fatiga y mareos. Durante el embarazo, la complicación más común fue la diabetes gestacional, seguida de preeclampsia o eclampsia, parto prematuro y ruptura prematura de membranas, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. Las complicaciones neonatales más frecuentes fueron la ictericia, el síndrome de dificultad respiratoria, una afección que requirió hospitalización durante más de 3 días y la restricción del crecimiento intrauterino, sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

En conclusión, este estudio demostró que el letrozol es superior al clomifeno como tratamiento para la infertilidad anovulatoria en mujeres con el SOP. El letrozol se asoció con mayores tasas de nacidos vivos y de ovulación. No obstante se necesitan más estudios con un mayor número de nacidos vivos para aclarar los riesgos de seguridad y teratogénicos con letrozol en comparación con aquellos con otras terapias de infertilidad.⁴

En cuanto a la Inducción quirúrgica la diatermia ovárica laparoscópica o "perforación" ha reemplazado a la resección en cuña de los ovarios en mujeres con SOP. La perforación ovárica laparoscópica es un tratamiento quirúrgico que puede desencadenar la ovulación en mujeres que tienen el SOP. Se usa electrocauterización o un láser para destruir partes de los ovarios. Esta cirugía no se usa comúnmente. Pero puede ser una opción para mujeres que siguen sin ovular después de bajar de peso y probar medicamentos para la fecundidad. Durante este procedimiento, se realizan de cinco a seis punciones con diatermia o láser en el ovario. Las tasas de éxito son comparables con la administración de FSH, con menores riesgos de embarazo múltiple o síndrome de hiperestimulación ovárica, pero pueden surgir complicaciones de la cirugía y la formación de adherencias. Si se destruye demasiado tejido ovárico, existe un riesgo potencial de insuficiencia ovárica prematura en el futuro, aunque este riesgo aún se está evaluando.¹¹

III.2 Hiperandrogenismo

El tratamiento del HAo es un paso clave en el tratamiento de mujeres con SOP. En la actualidad, el tratamiento de la HAa y el hirsutismo se basa en protocolos terapéuticos destinados a reducir la producción endógena de andrógenos y en la utilización de procedimientos no hormonales (cosméticos-depilatorios).

Las medidas cosméticas pueden ser efectivas como tratamientos individuales para controlar el hirsutismo leve y localizado, y en casos moderados a severos pueden asociarse con un tratamiento farmacológico en casos de hirsutismo clínicamente moderado a severo.

Dentro de las medidas cosméticas, los métodos químicos depilatorios a menudo requieren tratamientos múltiples y pueden tener efectos secundarios, como la estimulación del crecimiento del vello o la pigmentación. Los métodos depilatorios disponibles en los últimos años incluyen depilación por electrólisis, termólisis y, sobre todo, tratamiento con láser con respuestas variables.¹²

Los anticonceptivos orales combinados (ACO) se han utilizado durante muchos años como tratamiento de primera línea para reducir las manifestaciones del hiperandrogenismo, así como para regular los ciclos menstruales en mujeres con SOP, están diseñados para inhibir la ovulación mediante la supresión de la secreción hipotalámica de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) y la supresión de la secreción de gonadotropina hipofisaria; por lo tanto, la supresión de la LH. El componente estrogénico de los ACO aumenta los niveles circulantes de Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales que puede disminuir la concentración sérica de Testosterona Libre (TL); el componente de progestina de los ACO inhibe la secreción de LH y por lo tanto resulta en una disminución en la producción de andrógenos ováricos. Además, las progestinas antiandrogénicas suprimen la actividad de la 5 α -reductasa, reduciendo así la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT). Los actuales productos que contienen progestinas con un bajo potencial androgénico o efectos

antiandrogénicos parecen ser beneficiosos para los síntomas bioquímicos y clínicos.

La mejoría del hirsutismo generalmente comienza después de un tratamiento de al menos tres a seis meses, ya que los folículos capilares tienen una vida media de hasta 6 meses y puede ser necesaria una terapia de por vida para prevenir la recurrencia (Tabla 2).¹

Los compuestos de estrógeno-progestina (EP) pueden conducir a una mejora aceptable del estado hiperandrógeno, y además, son seguros y tienen un aspecto positivo de costo-efectividad. Su eficacia se justifica principalmente por la capacidad de la progestina para suprimir los niveles de LH, la producción de andrógenos ováricos y por la capacidad del estrógeno (específicamente etinilestradiol) de aumentar los niveles de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), reduciendo así los andrógenos libres biodisponibles.

Al mismo tiempo, algunas progestinas tienen propiedades antiandrogénicas, debido a sus efectos antagonistas sobre el receptor de andrógenos y la inhibición de la actividad de la 5 α -reductasa. Esta clase de compuestos incluyen al acetato de ciproterona, drospirenona, dienogest, acetato de clormadinona y progestinas de "tercera generación" como desogestrel, gestodeno y norgestimato. Se muestra una eficacia de estos compuestos para reducir el hirsutismo con una respuesta del 60%-100%.

Las píldoras de drospirenona / etinilestradiol parecen ser más eficaces para reducir el hirsutismo en comparación a otros compuestos hormonales.

Los antiandrógenos pueden representar una forma alternativa de mejorar tanto la HAA como el hirsutismo. Los antiandrógenos más comúnmente utilizados son los bloqueadores del receptor de andrógenos (flutamida, espirolactona) y los inhibidores de la 5 α -reductasa (finasterida)

Sin embargo hay que considerar que estos pueden estar asociados con un mayor riesgo de tromboembolismo y otros efectos adversos.¹

III.3 Tratamiento enfocado a Síndrome Metabólico

Los pacientes con SOP e hipertensión u obesidad central agregada pueden usar cualquier preparación de ACO, sin embargo, se sugiere que se puedan elegir preparados que contengan progestina antiandrogénica / antimineralocorticoide. Con respecto a los cambios en el metabolismo de carbohidratos en pacientes con SOP, los datos publicados indican que los ACO no empeoran ni aumentan significativamente las concentraciones basales en sangre de los mismos. Aparte de eso, los ACO con drospirenona y desogestrel (DSG) pueden disminuir el índice HOMA-IR y mejorar la sensibilidad a la insulina en los tejidos. Sin embargo niveles de Colesterol Total, Triglicéridos y HDL-C son consistentemente aumentados por los ACO, aun así las implicaciones clínicas de estos cambios aún necesitan investigación a largo plazo.¹³ La hipercolesterolemia leve no afecta el perfil hormonal de los pacientes con SOP; por lo tanto, hasta la fecha, no hay evidencia que sugiera su tratamiento para la corrección de las anomalías menstruales y hormonales en esta población específica.¹⁴

Consistentemente, la pérdida de peso mediante modificación del estilo de vida (que incluye guía dietética, actividad física y / o cambio de comportamiento), medicamentos (metformina, orlistat, incretinomiméticos) o cirugía bariátrica mejora la resistencia a la insulina, reduciendo el HAO y alivia la gravedad clínica.¹⁵ Se ha comprobado que la cirugía bariátrica produce una pérdida de peso significativa y permanente en los obesos mórbidos y, por lo tanto, puede ser una modalidad de tratamiento eficaz para el SOP.

Efectos de diferentes ACO en parámetros clínicos y bioquímicos en pacientes con SOP

Parámetro	EE + CA	EE + DRSP	EE + CMA	EE + DSG
Puntuación FG				
3 meses	↓	No	No	-
6 meses	↓	↓	↓	↓
12 meses	↓	↓	No	No
TT				
3 meses	↓	↓	No	↓
6 meses	↓	↓	↓	↓
12 meses	↓	↓	↓	No
SHBG				
3 meses	↑	↑	↑	↑
6 meses	↑	↑	No	↑
12 meses	↑	↑	↑	↑
TL				
3 meses	↓ -	↓	↓	↓
6 meses	No	↓	-	No
12 meses	↓	↓	-	↓
A4				
3 meses	↓	↓	↓	↓
6 meses	↓	No	↓	-
12 meses	↓	↓	-	↓
DHEAS				
3 meses	↓	No	↓	↓
6 meses	No	No	No	↓
12 meses	No	↓	No	No

Tabla 2. Efectos de diferentes ACO en parámetros clínicos y bioquímicos en pacientes con SOP. CA: Acetato de ciproterona; DRSP: Drospirenona; CMA: Acetato de clormadinona; DSG: Desogestrel; FG: Ferriman-Gallwey; TT: Testosterona Total; TL: Testosterona libre; A4: Androstenediona; DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona; NO: No efecto Significante, - : Sin datos

La incidencia de SOP puede llegar a disminuir en casi un 40%, con casi un 50% de mejora en la irregularidad menstrual y un 30% de mejoría en el hirsutismo. Por ello se pueden hacer argumentos válidos a favor y en contra de la inclusión del SOP como una indicación para la cirugía bariátrica. En Canadá, las indicaciones actuales para cirugía bariátrica incluyen pacientes con $IMC \geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$ o $IMC \geq 35 \text{ kg} / \text{m}^2$ con condiciones comórbidas en combinación con una evaluación adecuada del estado de salud mental del candidato quirúrgico, historial de pérdida de peso y comprensión del proce-

dimiento. Teniendo en cuenta los efectos del SOP sobre la resistencia a la insulina y la similitud con el síndrome metabólico, el SOP podría considerarse una comorbilidad de la obesidad. Esto permitiría a cualquier persona con un IMC 35 y SOP ser un candidata quirúrgica legítima.¹⁶

Sin embargo, la modificación del estilo de vida es la terapia de primera línea para las mujeres con sobrepeso y/o obesidad junto con el ejercicio ya que promueve varios beneficios en el estado de salud de las mujeres con SOP.¹⁷ Aunado a esto, la pérdida de peso inducida

por la restricción calórica dietética puede promover percepciones positivas, particularmente para una mayor mejora de la vida y un esfuerzo físico reducido.¹⁸

Las mejoras en el pico de Volumen de Oxígeno (VO₂) pueden proporcionar un efecto cardioprotector para las mujeres con SOP. Además el entrenamiento con ejercicio aeróbico aumenta la modulación vagal y disminuye la modulación simpática en mujeres con sobrepeso u obesidad con SOP. Esto resalta la importancia de la sostenibilidad del ejercicio más allá de la intervención inicial, y que las respuestas afectivas positivas al ejercicio pueden ser clave para su uso exitoso en la terapia a largo plazo en mujeres con sobrepeso con SOP y más ampliamente en la obesidad.¹⁷ Puede ser más beneficioso enfocarse en abordar las barreras para hacer ejercicio al comienzo de una intervención en el estilo de vida, con un cambio en el enfoque a los beneficios y el disfrute durante la última mitad del programa para promover la adherencia continua.¹⁸

Sin embargo, como en la población general, la eficacia del manejo del estilo de vida para la obesidad establecida ha sido limitada en SOP, con nuevos enfoques terapéuticos necesarios pues si bien las directrices basadas en la evidencia recomiendan la modificación del estilo de vida como tratamiento de primera línea, el compromiso, el cumplimiento y la sostenibilidad siguen siendo un reto. El papel de la metformina en el del control de peso inducido por el el cambio en el estilo de vida es, por lo tanto, muy relevante.

Dentro del enfoque farmacológico, según las pautas actuales, la metformina está indicada en pacientes con SOP en algunos escenarios para mejorar la fertilidad, así como para el control de la irregularidad menstrual si las mujeres no pueden tomar ACO y en la prediabetes coexistente o DM2, donde la modificación del estilo de vida falla.

La metformina aumenta la sensibilidad a la insulina al disminuir la gluconeogénesis, la lipogénesis y mejora la captación de glucosa en el hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo y los ovarios. En el SOP, la metformina reduce la resistencia a la insulina e inhibe la producción de andrógenos ováricos a través de los efectos sobre la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda y la 17 α -hidroxilasa.

Mientras que la mayoría de los fármacos aprobados contra la obesidad están contraindicados en mujeres en edad reproductiva, la metformina tiene relativamente pocos efectos secundarios, tiene datos de seguridad a largo plazo y es de bajo costo.¹⁵ En general, los datos respaldan que la terapia temprana con metformina puede mejorar el estado de la inflamación crónica en mujeres con SOP al mostrar una disminución significativa de los niveles séricos de PCR-u, especialmente en mujeres obesas.¹⁹

Un objetivo prometedor de una terapia novedosa es relacionado con el tejido adiposo marrón (TAM) que desacopla la fosforilación oxidativa y en el proceso libera energía calórica almacenada en forma de calor. Su potencial terapéutico se planea como una “panacea metabólica” antiglicémica, antilipémica e inductora de la pérdida de peso, sin embargo se necesita mucha investigación antes de que las terapias relacionadas con el TAM estén disponibles.²⁰

III.4 Conclusión

En conclusión, el abordaje y manejo de la paciente con SOP debe de efectuarse de forma integral detectando factores asociados que incrementen riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, y enfocando el tratamiento a los factores clínicos prevaecientes en la manifestación de la enfermedad y a la etapa de vida reproductiva de la mujer.

REFERENCIAS

1. Amiri M, Kabir A, Nahidi F, Shekofteh M, Ramezani Tehrani F. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2018;23(1):64-77. doi:10.1080/13625187.2018.1435779.
2. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38.e25. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
3. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2015;36(5):487-525. doi:10.1210/er.2015-1018.
4. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(2):119-129. doi:10.1056/NEJMoa1313517.
5. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(4):525-532. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17852421>.
6. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016;375(1):54-64. doi:10.1056/NEJMcp1514916.
7. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2578-2588. doi:10.1056/NEJMcp033496.
8. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME - PART 2 -. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415-1426. doi:10.4158/EP15748.DSCPT2.
9. Serour GI, Aboulghar M, Al Bahar A, Hugues J-N, Esmat K. Phase IV, open-label, randomized study of low-dose recombinant human follicle-stimulating hormone protocols for ovulation induction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12(1):52. doi:10.1186/1477-7827-12-52.
10. Wang R, Kim B V, van Wely M, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. January 2017;j138. doi:10.1136/bmj.j138.
11. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *BMJ*. 2003;327(7414):546-549. doi:10.1136/bmj.327.7414.546.
12. Gisela Kobelt Glenn Phillips and Jenny Berg JE. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Mult Scler J*. 2017;23(2s):153-156. doi:10.1177/https.
13. de Medeiros SF. Risks, benefits size and clinical implications of combined oral contraceptive use in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):93. doi:10.1186/s12958-017-0313-y.
14. Pergialiotis V, Trakakis E, Chrelias C, Papantoniou N, Hatzigelaki E. The impact of mild hypercholesterolemia on glycemic and hormonal profiles, menstrual characteristics and the ovarian morphology of women with polycystic ovarian syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;0(0):1-6. doi:10.1515/hmbci-2018-0002.
15. Naderpoor N, Shorakae S, De Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):560-574. doi:10.1093/humupd/dmv025.
16. Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS, et al. The Impact of Bariatric Surgery on Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and

- Meta-analysis. *Obes Surg.* 2016;26(1):169-176. doi:10.1007/s11695-015-1902-5.
17. Costa EC, de Sá JCF, Stepto NK, et al. Aerobic Training Improves Quality of Life in Women with Polycystic Ovary Syndrome.; 2018. doi:10.1249/MSS.0000000000001579.
18. Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD. Perceived exercise barriers are reduced and benefits are improved with lifestyle modification in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 2016;16(1). doi:10.1186/s12905-016-0292-8.
19. Wang J, Zhu L, Hu K, et al. Effects of metformin treatment on serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e8183. doi:10.1097/MD.00000000000008183.
20. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Northfield Il).* 2015;15(Suppl_6):s72-s76. doi:10.7861/clinmedicine.15-6-s72.

Estadísticas en la Salud

Panorama de Investigación en México: Estado Actual de Indicadores en Ciencia y Tecnología

Fuentes-Gómez Candibel, Vázquez-Bañuelos Ana Karen, Delgado-Martínez Alejandra Anahí, Murillo-Bonilla Luis Manuel

31 de Mayo del 2018

Con un Producto Interno Bruto (PIB) de \$18'153,796'000,000.00 pesos (18 billones de pesos), México es la séptima economía del mundo y es miembro del G20, lamentablemente seguimos siendo un país en vías de desarrollo, debido a que la mayoría de nuestros ingresos son por maquila, turismo y migrantes, en tanto que no generamos ingresos importantes en investigación y desarrollo, por consiguiente no tenemos patentes ni avances tecnológicos suficientes.

Comparado con otros países miembros de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), en especial Estados Unidos de América (EUA) y Canadá (CAN), miembros del Tratado de Libre Comercio de América Latina (TLCAN), México invierte tan sólo desde el año 2000 el 0.33 % del PIB en Gastos de Investigación y Desarrollo (GIDE), y en el 2012 aumentó discretamente a 0.50 %, lo que representa un gasto de \$90,768,980,000.00 de pesos (90 mil millones de pesos) (Figura 1). El promedio de GIDE en los 35 países de la OCDE es de 2.35 %, en CAN de 1.60 % y en EUA de 2.74 %.

Autores:

El Dr. Luis Manuel Murillo-Bonilla es director del Instituto Panvascular de Occidente; Las Dras. Candibel Fuentes-Gómez, Vázquez-Bañuelos Ana Karen y Delgado-Martínez Alejandra Anahí son médicos investigadores asociados al departamento de neurología de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara.

Correspondencia:

Dr. Luis Manuel Murillo Bonilla, Tarascos #3432-6, Col. Monraz, Guadalajara, Jal. Mex. CP 44670. luismurillo@ipao.com.mx

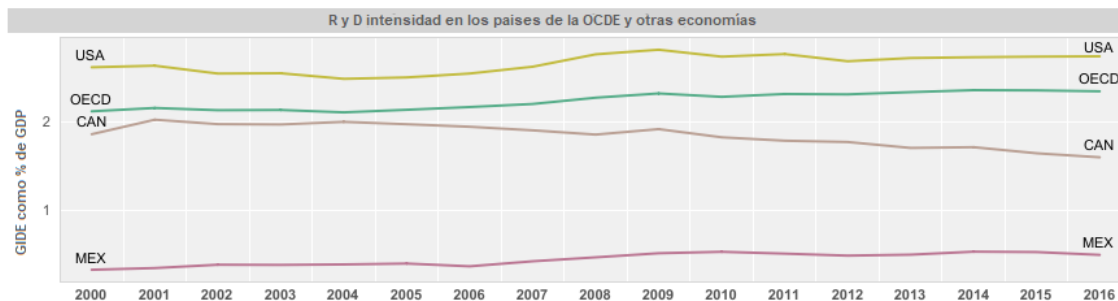


Figura 1. GIDE del año 2000 a 2016 comparando la OCDE con los tres países miembros del TLCAN. Modificado de la página de la OCDE <http://www.oecd.org/sti/msti.htm> visitada el 30 de mayo de 2018.

Considerando que en el 2016 éramos 127'540,443 mexicanos, el GIDE per capita anual fue de \$94.00 USD, comparado con el GIDE per capita de la OCDE de \$975.00 USD, en CAN de \$724.00 USD y EUA de \$1,563.00 USD. Esto significa que a cada mexicano la investigación y el desarrollo

le cuesta aproximadamente \$1,658.00 pesos al año, en tanto que a cada estadounidense este mismo concepto le cuesta \$27,571.00 pesos.

Un indicador interesante es la Paridad del Poder Adquisitivo (PPA) el cual considera la devaluación de las monedas dentro de su indicador, esto es, lo que se compraba en un determinado año con \$100.00 USD actualmente cuesta más de \$100.00 USD. El índice PPA 2007=100 considera la devaluación de las monedas desde 2007 a la fecha. Basado en este índice en México se ha incrementado el costo del GIDE en 40 %, esto significa que por \$100.00 USD de inversión en el 2007 actualmente se deben invertir \$140.00 USD para que rinda lo mismo, en comparación con los países de la OCDE cuya devaluación en el mismo periodo del tiempo fue del 19 %.

Parte del problema fundamental de la investigación y el desarrollo en nuestro país es que el 71 % de la inversión en investigación y desarrollo está dada por el gobierno en tanto que el 21 % está dada por la iniciativa privada (IP), y el resto (8 %) por otras instancias como instituciones de educación superior (IES). En la OCDE (61 %), CAN (45 %) y EUA (64 %) el GIDE está principalmente financiado por la IP, dejando una participación menor a los gobiernos.

Finalmente, México es uno de los peores países de la OCDE en lo que refiere a número de investigadores por población laboral. En la figura 2 se muestra como México tiene 1.1 investigadores por 100,000 personas económicamente activas, en tanto que Canadá tiene 12 por 100,000.

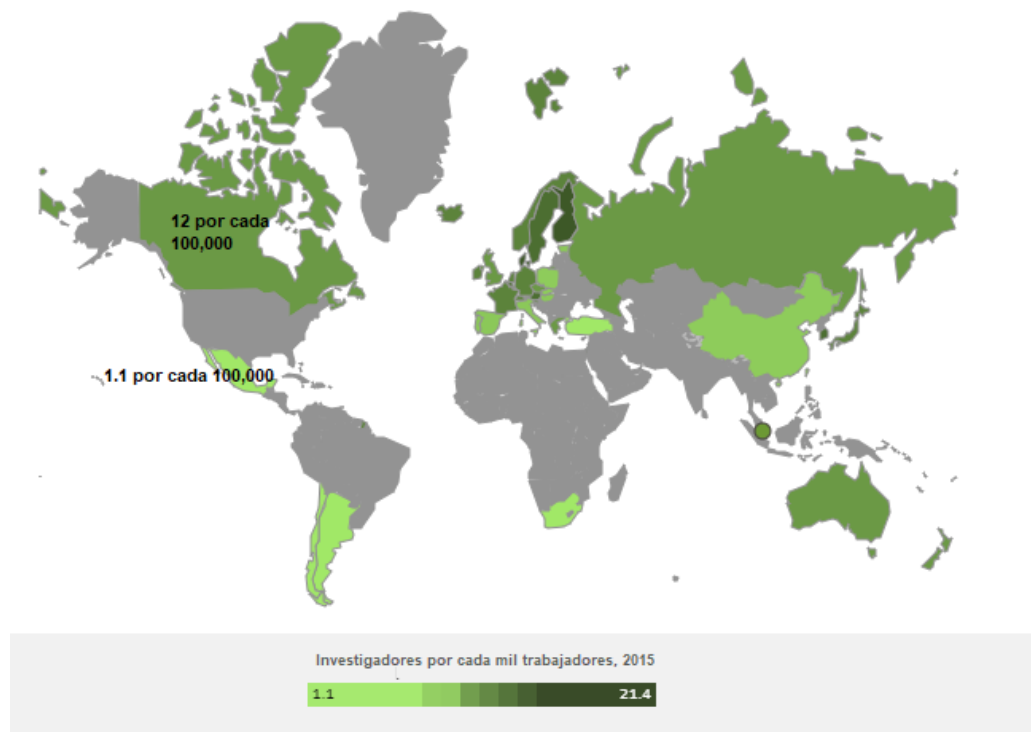


Figura 2. Distribución de investigadores por 100 mil personas económicamente activas. Canadá tiene 12 por 100 mil, en tanto que México tiene 1.1 por 100 mil. Modificado de la página de la OCDE <http://www.oecd.org/sti/msti.htm> visitada el 30 de mayo de 2018.

REFERENCIAS

1. *La información para la presente publicación fue tomada de la página web de la OCDE: <http://www.oecd.org/sti/msti.htm> consultada el 30 de mayo de 2018.*

Revista de Medicina Clínica, Año 2, Volumen 2, No. 2, Mayo del 2018 es una publicación cuatrimestral editada por Instituto Panvascular de Occidente S.C., calle Tarascos No.3432-6, Col. Monraz, Guadalajara, Jalisco, México C.P. 44670, Tel. (33) 3813-2033, <http://www.medicinaclinica.org>, luismurillo@ipao.com.mx . Editor responsable: Luis Manuel Murillo Bonilla.

Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04 - 2017 - 020914361802 - 102, ISSN: 2448-8690; ambos otorgados por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Responsable de la última actualización de este número Rodolfo Paul Uribe Gonzalez, calle Tarascos No.3432-6, col. Monraz, Guadalajara, Jalisco, México C.P. 44670, fecha de última modificación 31 de mayo del 2018.

Las opiniones reflejadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del Instituto Nacional de Derechos de Autor.