

Actualidad Médica

Actual. Med. (2011) Vol. 96/2011/nº784 · Septiembre / Diciembre 2011



El Diccionario de Términos Médicos

Estudio epidemiológico de los nevus

Reacciones inducidas por la vitamina k

Diagnóstico actual del cáncer de próstata

Currículos médicos

Úlceras neurotróficas corneales

Fisiopatología del dolor neuropático

Hiperparatiroidismo normocalcémico

ONUSIDA-OMS frente al VIH

Clásicos de la medicina

Crítica de libros

Aniversario del nacimiento de Miguel Servet

Comité Rector

Prof^ª. María del Carmen Maroto Vela

Presidenta de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental

Prof^º. Indalecio Sánchez-Montesinos García

Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

Prof^º. Manuel García Morillas

Presidente de la Asociación de Antiguos Alumnos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

Comité Editorial

Antonio Campos Muñoz · Editor

Salvador Arias Santiago · Editor adjunto

Miguel González Andrades

Carlos Ruiz Cosano

Pascual Vicente Crespo Ferrer

Ángel Concha López

Juan Jiménez Alonso

Evaristo Jiménez Contreras

Comité Científico

Manuel Díaz Rubio

Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina

Juan Rodés Teixidor

Presidente del Consejo Asesor del Ministerio de Sanidad y Consumo

José María Segovia de Arana

Académico de la Real Academia Nacional de Medicina y de Ciencias Morales y Políticas

Antonio Rendas

Rector de la Universidad Nova de Lisboa

Andrés Castell

Universidad Nacional Autónoma de México

Duarte Nuno Vieira

Presidente de la Asociación Internacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses

Alice Warley

King's College · London

Diseño gráfico y maquetación

ARP Producciones

Imprenta

Gráficas Alhambra

IMAGEN PORTADA
Miguel Servet
Grabado de Sichern el Joven
Biblioteca Nacional de París

Revista Actualidad Médica

ISSN: 0365-7965

Depósito Legal: GR-14-1958

(Edición impresa)

Edita la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental.

Avda. Madrid 11. 18012 Granada · España.

www.ramao.es

ÍNDICE

Editorial. El Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina THE DICTIONARY OF MEDICAL TERM OF THE ROYAL AND NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE	004
Originales	
<i>Investigación básica y clínica</i>	
Estudio epidemiológico de los nevus en estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada EPIDEMIOLOGICAL NEVI STUDY ON STUDENTS FROM THE SCHOOL OF MEDICINE OF THE GRANADA UNIVERSITY <i>Bárbara López Ravello et ál.</i>	006
Estudio de reacciones cutáneas inducidas por la vitamina k STUDY OF INDUCED SKIN REACTIONS BY VITAMIN K <i>Carmen Martínez Peinado et ál.</i>	015
Evaluación del screening en el diagnóstico actual del cáncer de prostata. Desarrollo de nuevos biomarcadores urinarios EVALUATION OF THE SCREENING IN CURRENT DIAGNOSIS OF PROSTATIC CANCER. NEW DEVELOPMENT OF URINARY BIOMARKERS <i>Antonio Jiménez Pacheco et ál.</i>	026
<i>Investigación docente</i>	
Currículos médicos orientados hacia la atención primaria de la salud. Reflexiones y propuestas desde la realidad Argentina actual PRIMARY HEALTH CARE MEDICAL CURRICULA REFLECTIONS AND PROPOSALS FROM THE PRESENT ARGENTINEAN REALITY <i>Alberto Enrique D´Ottavio et ál.</i>	036
<i>Práctica Clínica</i>	
Úlceras neurotróficas corneales bilaterales asociadas a neuralgia del trigémino BILATERAL NEUROTROPHIC CORNEAL ULCERS ASSOCIATED WITH TRIGEMINAL NEURALGIA <i>Miguel González Andrades et ál.</i>	041
Revisiones	
Fisiopatología del dolor neuropático NEUROPATHIC PAIN PHYSIOPATHOLOGY <i>Raimundo Carlos García</i>	045
Hiperparatiroidismo normocalcémico, ¿qué sabemos de esta entidad? NORMOCALCEMIC HYPERPARATHYROIDISM, WHAT DO WE KNOW THIS DISEASE? <i>Antonia García Martín et ál.</i>	060
Pensamiento Médico	
La estrategia de ONUSIDA-OMS frente al VIH. Análisis epidemiológico THE STRATEGY OF UNAIDS-WHO FOR HIV. EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS <i>Rafael Rodríguez - Contreras Pelayo</i>	067
Otras secciones	
Clásicos de la Medicina. En el año 1928... <i>Actualidad Médica. El "Hymenolepsis nana"</i> <i>como parásito intestinal humano en España</i>	071
Crítica de libros. El cuerpo que viene y otros ensayos efimeros. <i>Pascual Vicente Crespo Ferrer</i>	077
Conmemoraciones y Aniversarios. En el quinientos aniversario del nacimiento de Miguel Servet (1511 - 2011) <i>Antonio Campos</i>	079

El Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina

THE DICTIONARY OF MEDICAL TERM OF THE ROYAL AND NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE

Una de las actividades más importantes a la que ha dedicado su actividad la Real Academia Nacional de Medicina en los últimos años ha sido a la elaboración de un Diccionario de términos médicos (DTM) que recoja en nuestro idioma el conjunto de términos con el que la medicina expresa sus saberes. Aunque la Real Academia de Medicina ha tenido entre sus objetivos la realización de un Diccionario de estas características desde el siglo XVIII los sucesivos intentos para realizarlo no culminaron con éxito a pesar de que su elaboración fue, sin duda, la meta a alcanzar y el sueño de generaciones de académicos.

Tres han sido las causas que lo han hecho posible en este momento: el desarrollo científico y médico que sustenta la cultura de nuestro tiempo, el nivel de globalización de nuestro idioma y por tanto de su presencia y difusión en el mundo y la existencia, por último, de una sociedad consciente y responsable en el apoyo a iniciativas de esta naturaleza. En relación con la primera causa es importante recordar con Lázaro Carreter que lo más importante para los que hablamos un idioma es sentir que detrás existe el respaldo de una cultura respetada. El desarrollo alcanzado por la investigación médica en España y en otros países de Hispanoamérica en los últimos cincuenta años, y el prestigio de la práctica clínica que ejercen nuestros médicos, están, sin duda, detrás del Diccionario y el conjunto de académicos, miembros del equipo lexicográfico y colaboradores que han participado en su elaboración simbolizan en gran medida el valor colectivo de ese avance y de ese desarrollo.

La presencia y la difusión del español en el mundo es proporcionalmente la mayor de su historia y no puede compararse a la existente en etapas anteriores en las que el francés, el alemán y el inglés dominaban el escenario de forma casi absoluta. Por citar algún ejemplo baste decir que las páginas web de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos son bilingües, en inglés y español, y

que en los congresos de las distintas especialidades médicas que se celebran en Estados Unidos son cada vez más frecuentes las sesiones en nuestro idioma. Resulta evidente que la difusión mundial de nuestro idioma ha contribuido a empujar con viento favorable la realización del nuevo Diccionario de Términos Médicos que acaba de ver la luz. La sociedad en la que vivimos ha cambiado mucho en los últimos cincuenta años. Muchas instituciones, empresas y particulares han sabido recuperar en este tiempo el valor creativo y productivo del mecenazgo. Han sido, precisamente, algunas de estas empresas e instituciones de visión transfronteriza, con valor y riesgo, como la Fundación Mutua Madrileña, la Fundación Areces o la Editorial Panamericana las que con su apoyo y estímulo han contribuido a que el Diccionario sea hoy una realidad. Cultura médica con mayúscula, difusión universal del español, atrevimiento y riesgo estas son las razones que han hecho posible en nuestros días la elaboración del diccionario.

Tres son también los rasgos que definen el nuevo diccionario: el ser especializado, el ser normativo y el ser humanizado. Es especializado, en primer lugar, porque es un diccionario restringido a la medicina, a sus especialidades y a sus ciencias más afines. Las definiciones del mismo poseen por ello rigor científico, homogeneidad y coherencia interna y aunque están básicamente dirigidas a los profesionales sanitarios – médicos, farmacéuticos, odontólogos, enfermeros, etc.-, su lectura va a ser extraordinariamente útil para todos aquellos profesionales que utilizan los términos médicos en el desarrollo de su actividad laboral como por ejemplo los traductores, los periodistas o los divulgadores. El público en general puede también encontrar en el Diccionario el concepto y el dato preciso que separa la claridad de la confusión y la seguridad de la duda. Y esto es especialmente importante en un mundo estrechamente conectado a internet en el que la información fluye con gran velocidad y en el que los

conceptos y los datos médicos no siempre están científicamente contrastados. El diccionario es normativo porque, además de dar fe notarial del léxico utilizado por los profesionales de la medicina incluyendo la sinonimia y la polisemia de numerosos términos, contiene una información normativa muy abundante sobre usos, incorrecciones, ortografía y aspectos del lenguaje médico sobre los que con frecuencia se suscitan interrogantes y dudas.

El diccionario es por último un diccionario humanizado porque sus lemas han sido contruidos en el tiempo por personas y aplicado y referido a personas. Es por ello por lo que el origen de los vocablos y su aparición en nuestra lengua - la etimología- está presente en la mayoría de los lemas y por lo que los investigadores, médicos y científicos que han aportado nuevos conceptos y términos y aquellos cuyos nombres figuran indisociablemente unidos a una estructura corporal, a un síndrome o a una enfermedad concreta, aparecen también registrados en el diccionario con un pequeño relato biográfico.

Especialización, carácter normativo y humanización, he aquí los tres grandes rasgos que caracterizan al nuevo Diccionario elaborado por la Real Academia Nacional de Medicina.

La revista Actualidad Médica, que cumple cien años al servicio de la medicina en español, y que se propone seguir impulsando nuestro idioma como vehículo de comunicación del saber médico en España y América, especialmente a través de las generaciones más jóvenes, se congratula por la aparición del Diccionario de Términos Médicos y felicita a la Real Academia Nacional de Medicina por la consecución de un logro tan importante y tan claramente demandado por los profesionales y los estudiosos de la medicina.

A partir de ahora la revista Actualidad Médica seguirá los principios normativos que propone la Real Academia Española de Medicina, a través de su Diccionario de Términos Médicos, en todo aquello que atañe al lenguaje médico a utilizar en sus publicaciones. Asimismo nuestra Revista, a la que siguen a través de internet miles de lectores en España y América, recomienda a los hispanohablantes de ambos continentes que conviertan a dicho

Diccionario en texto de referencia de la lengua española en lo que a la medicina y a las ciencias de la salud se refiere. Solo así conseguiremos, y para el bien de todos - pacientes, profesionales e instituciones - el sueño de seguir utilizando en el futuro una medicina y un idioma compartidos.

Estudio epidemiológico de los nevus en estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

EPIDEMIOLOGICAL NEVI STUDY ON STUDENTS FROM THE SCHOOL OF MEDICINE OF THE GRANADA UNIVERSITY

Bárbara López Ravello, Agustín Buendía Eisman, Salvador Arias Santiago, María Antonia Fernández Pugnaire, Salvio Serrano Ortega

Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina, Universidad de Granada

Resumen

Introducción: El número y características de los nevus melanocíticos son el principal factor de riesgo para Melanoma y han sido considerados marcadores y precursores de esta patología. En la etiología de estos nevus se han involucrado factores genéticos y ambientales (exposición a radiación ultravioleta). Nuestro grupo ha realizado numerosos estudios acerca de nevus en diferentes grupos etarios excepto en adultos jóvenes.

Objetivos: Conocer el número y características de los nevus en una población universitaria y establecer la relación entre dichos nevus con factores genéticos y ambientales, para extraer conclusiones y modelos preventivos del cáncer de piel.

Materiales y Métodos: Se diseñó un estudio observacional de los nevus, en la población estudiantil de la Universidad de Granada, en 333 sujetos, entre 18 y 25 años, se recogieron datos personales, actitud hacia el bronceado, antecedente de quemadura solar en el último año y se hizo una exploración clínica completa.

Resultados: Encontramos un número medio de nevus comunes de 100,46 en mujeres y 107 en hombres, siendo mayor en sujetos con IMC >25, localizados principalmente en tronco (36,15%), con un tamaño predominante menor de 2mm (66,43 en mujeres y 64,79 en hombres). El 74,7% de la muestra prefiere estar bronceados, con un 40,8% de antecedente de quemadura solar en el último año. Además los estudiantes con fototipo más bajo presentaron menos quemaduras solares ($r = -0,269$ $p < 0,0001$).

Conclusiones: A diferencia de lo que ocurre en otros grupos etarios, el número de nevus no está asociado a la edad, sexo ni antecedentes personales de quemadura solar. La presencia de quemadura solar es elevada en este grupo de individuos al igual que ocurre en otros grupos etarios. Es llamativa la relación existente entre el IMC y el número de nevus.

Palabras clave: Nevus, melanoma cutáneo, quemadura solar, actitud ante el bronceado, índice de masa corporal.

Abstract

Introduction: The number and characteristics of melanocytic nevus are the main risk factor for melanoma, and they have been considered trendsetter and precursor of this pathology. Various genetic and environmental (exposure to the ultraviolet radiation) factors have been involved in the etiology of these nevi. Our group has executed numerous studies about nevus in different groups of age, except in young adults.

Objectives: Get to know the number and characteristics of the nevus in a university population, and establish the relationship between those nevi with genetic and environmental factors, in order to draw conclusions and extract preventive models of skin cancer.

Materials and Methodology: An observational study of the nevus was designed in a student population of the University of Granada, 333 individuals, between 18 and 25 years old. Personal data was collected as well as the attitude towards suntan, sunburn history in the last year and a complete clinic exploration was performed.

Results: It was found that an average number of common nevus of 100,46 in women and 107 in men, being higher in individuals with BMI >25, located mainly in the trunk (36,15%, with a prevailing smaller size than 2mm (66,43 in women and 64,79 in men). 74,7% of the sample studied prefers to be suntanned, and 40,8% has sunburn history in the last year. Besides these facts, the students with lower phototype showed less sunburn ($r = -0,269$ $p < 0,0001$).

Conclusions: In contrast with what happens to other age groups, the number of nevus is not associated to the age, sex, or to personal sunburn history. Sunburn is high in this group of individuals, the same which occurs in other age groups. The most striking aspect of this study is the relationship between BMI and the number of nevus.

Key words: Nevus, cutaneous melanoma, sunburn, attitude towards suntan, body mass index (BMI).

1. Introducción

Varios estudios se han realizado acerca de las características y el número de nevos melanocíticos como principal factor de riesgo para Melanoma Cutáneo (MC), y han sido considerados marcadores y precursores de esta patología (3, 7, 21,22). En la etiología de los nevos melanocíticos se han involucrado factores genéticos y ambientales, sin embargo estudios destacan la relevancia de los factores ambientales, como la exposición a la radiación solar sobre los genéticos (29, 47).

Entre 50 y 80 % de la radiación solar que recibe un individuo a lo largo de su vida ocurre antes de los 20 años (12).

Estudios realizados en familias con tendencia a desarrollar melanoma, muestran la presencia de una gran cantidad de nevos melanocíticos, con apariencia atípica o nevos melanocíticos localizados en sitios particulares como son las nalgas, zona genital o el cuero cabelludo. Estos hallazgos corresponden a un fenotipo particular que se ha vinculado a tres entidades documentadas ampliamente, como son el síndrome de nevos atípicos (AMS), el síndrome de nevos displásico (28), o el síndrome de fenotipo FAMMM (9).

Otros estudios realizados por Wachsmuth (43) en cinco familias, encontró que presentaban mutaciones del gen CDKN2A, demostraron que los miembros de la familia con el síndrome nevos atípico tenían tres veces más probabilidad de ser portadores del gen con la mutación, que sus parientes que no tenían el síndrome nevos atípico (IC 95% 1.0-11). De esta manera se apoya la idea de que el gen CDKN2A es "nevogénico". Es así como se observan mutaciones en la penetrancia de los genes CDKN2A o CDK4 y el fenotipo "névico" es por lo tanto un marcador del riesgo para melanoma.

El segundo elemento relacionado con la

génesis de los nevos melanocíticos es el factor ambiental, específicamente, la exposición a la radiación ultravioleta (RUV) como ha sido referido ya por diferentes estudios (7, 8, 14, 44).

Wachsmuth (44) observó los efectos de la exposición solar sobre la densidad de los nevos melanocíticos, halló una correlación positiva entre número de nevos melanocíticos y las exposiciones a la luz solar intermitente o crónica. De igual manera en el estudio realizado en niños australianos, se encontró relación del desarrollo de nevos en la niñez temprana (1 a 6 años) con los patrones de exposición solar tanto aguda como crónica (26).

Otros estudios también encuentran un mayor número de nevos melanocíticos en individuos que tomaban sus vacaciones en sitios soleados con altas dosis de RUV, además de encontrar que la exposición solar podría ser el principal determinante ambiental para la progresión de pequeños a grandes nevos, (5, 8, 14, 26).

Hay investigadores que afirman que la exposición solar intermitente es la principal causa de MC, y que el riesgo aumenta si se le une la presencia de otros factores como fototipo cutáneo bajo, predisposición genética y presencia de nevos displásico o atípico (2, 30)

Es conocido el aumento de los nevos melanocíticos con la edad y son numerosas las investigaciones que apoyan éste concepto. (13, 17, 23, 35, 47)

La distribución de los nevos melanocíticos según el sexo se considera un factor importante dentro de su epidemiología. Los estudios revisados muestran diferencias en sus resultados dependiendo de la edad estudiada. Algunos trabajos no encuentran diferencias (24, 25, 46).

Otros autores por el contrario han observado

diferencias significativas cuando se estudian escolares y adolescentes en Australia, observándose mayor número de nevus melanocíticos en el sexo masculino que en el femenino. (11, 29).

Otro aspecto relacionado con el número de nevus es el fototipo, existen varias investigaciones que reportan mayor número de nevus en individuos con fototipo bajo. (11, 47).

El elemento ambiental que se relaciona más fuertemente con la aparición de los nevus melanocíticos es la exposición solar y son las quemaduras el efecto indeseable de ésta exposición solar, teniendo una relación muy estrecha con la aparición de nevus melanocíticos y cáncer de piel, como lo demuestra Kennedy en su estudio (27), sobre exposición solar, quemaduras y su influencia sobre los nevus melanocíticos. Estudios ponen de manifiesto que las quemaduras antes de los veinte años de vida se relacionan con aumento en el número de nevus melanocíticos comunes como atípicos y además de varias formas de cáncer de piel (17, 27). En otra investigación por el contrario no se ha encontrado asociación entre el número de nevus melanocíticos con las quemaduras por sol (3).

A nivel mundial se evidencia un continuo aumento de la incidencia del cáncer de piel, entre estos el Melanoma, el cual es causante de más de 90% de las muertes por cáncer de piel, y es el más frecuente en adultos de raza blanca entre 25 y 30 años. En España se observa un continuo aumento de la incidencia máxima de MC en el período 1998-2002 siendo mayor en mujeres (1).

El objetivo de esta investigación es conocer el número y características de los nevus en adultos jóvenes, estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, y establecer la relación entre estos datos con factores genéticos y ambientales, para posteriormente establecer modelos preventivos del cáncer de piel adecuados.

2. Materiales y métodos

Este estudio epidemiológico observacional descriptivo y transversal se realizó con una muestra formada por adultos jóvenes estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, de ambos sexos,

con edades comprendidas entre 18 y 25 años. Se solicitó autorización del Comité de Ética de la Universidad de Granada para la participación de la población estudiantil en dicho estudio, y se obtuvo aprobación de dicha solicitud. A continuación se ubicó dentro del recinto universitario un espacio físico apropiado para realizar la toma de muestra.

Posteriormente se planificó la convocatoria a los alumnos, la cual se realizó por tres vías: convocatoria oral con presentación powerpoint en el aula por parte del autor y tutores en cada curso, por carteles publicados dentro de la facultad y a través de los mensajes por correo electrónico a todos los estudiantes.

Se diseñó una hoja de recopilación de datos que incluye: datos personales (edad, sexo, curso). Un cuestionario previamente validado por el grupo de investigación "oncología cutánea" de la UGR, en el cual se recogió la actitud hacia el bronceado, los antecedentes de quemaduras solares con o sin ampollas en el último año.

Además se hizo una exploración clínica de la superficie cutánea (previo consentimiento del estudiante), se les tomó peso y talla a cada sujeto y se calculó Índice de masa corporal. Se registraron fototipo cutáneo basado en la clasificación de Fitzpatrick (18), características fenotípicas (color de ojos, cabello) presencia de pecas y lentigos solares.

Se realizó un conteo de nevus comunes y atípicos, fueron registrados en hoja con diagrama corporal, su número, tamaño (menos de 2mm, de 2 a 5,9mm y más de 5,9mm medidos con regla) y características particulares (4, 40, 47). Incluimos como nevus comunes los que cumplen los criterios definidos por la IARC en 1990 (15): lesiones planas o elevadas, redondas u ovales, de bordes regulares, con uniformidad en toda la lesión y en el color, de algún tamaño (4, 15, 40, 46). Se consideró como nevus clínicamente atípicos los que presentaron las siguientes características clínicas: asimetría, policromía, bordes irregulares y cambios de tamaño, forma o color referidos por el individuo explorado (11, 47, 42). A estos nevus clínicamente atípicos se les practicó dermoscopia.

En cada sujeto se calculó la densidad de nevus por superficie corporal, utilizando la fórmula propuesta por Harrison (24).

Los datos fueron procesados con el

programa estadístico SPSS 15.0. Se realizó un análisis univariante descriptivo de cada una de las variables; edad, sexo, fototipo, rasgos fenotípicos, número, tamaño, localización y densidad de nevus, la actitud ante el bronceado y la frecuencia de quemaduras solares simples y con ampollas. Enfrentando una a una las distintas variables se les realizó el análisis bivalente.

Para el análisis bivalente de las diferencias cualitativas entre las variables de estudio, se utilizaron tablas de contingencia con el estadístico de X^2 (*chi-cuadrado*) de Pearson y test exacto de Fisher, cuando no se cumplieron las condiciones para aplicar el test anterior. En el caso de variables cuantitativas se realizó estudio de comparación de medias mediante la *t-student*, previo análisis de la condición de normalidad con el test de Shapiro-Wilk y el test de Levene para el estudio de las varianzas. Cuando no se cumplía la condición de normalidad de las varianzas se utilizó el test F-Snedecor. En caso de realizar comparaciones de múltiples medias se utilizó el test de ANOVA para comparaciones múltiples y se procedió al estudio de los residuos corregidos.

Para establecer las posibles correlaciones entre variables seguimos el índice de correlación de Pearson que establece una relación de bilateralidad. En la interpretación de la prueba se considera una correlación alta a partir de 0.3 y baja si está por debajo de 0.1. Si una correlación entre dos variables es positiva quiere decir que al aumentar una de ellas aumenta la otra. Por el contrario si una correlación es negativa, significa que cuando aumenta una variable, la otra disminuye. Esta se aplicó al estudiar la correlación fototipo y quemaduras.

En todo el análisis estadístico se consideró un nivel de significación ($P < 0,05$). Finalmente se realizó en análisis e interpretación de los resultados y la comparación con los obtenidos en estudios similares.

3. Resultados

Se estudiaron 333 estudiantes, con una media de edad de 21,89 años, y un rango entre 18 y 25 años, de los cuales fueron 72,37% del sexo femenino 27,6% del sexo masculino. Entre estos predominó el fototipo III de Fitzpatrick con 58%, con

respecto al II con 21,9%, el IV con 18,6% y el I con 1,5%, no hubo estudiantes con fototipos V y VI. El color de ojos que predomina es el marrón oscuro, con 45,9%, El color de cabello más frecuente fue el marrón oscuro con 40,8%, la presencia de pecas en la superficie corporal ocurrió en 44 individuos (13,2%) los lentigos en hombros se evidenciaron en 37 estudiantes (11,1%).

La media de nevus comunes fue 100,46 en el sexo femenino y 107 en el masculino, con un rango de 7 a 456 nevus, (tabla 5). El tamaño de menos de 2mm predominó sobre los otros tamaños en ambos sexos, con valores de media de 66,43 en el sexo femenino y 64,79 en el masculino (tabla 5). Localizados principalmente en tronco, con una media de nevus comunes de 36,15 (tabla 2). La media de nevus comunes de menos de 2mm se localizaron mayormente en brazo y antebrazo con una media de 23,82 nevus; los de 2 a 5,9mm se ubicaron en mayor cuantía en tórax y espalda con 16,28 y los de más de 5,9mm se localizaron mayormente en cabeza y cuello y su media fue 0,9. La densidad de nevus fue mayor en las extremidades superiores 134,31/m² (tabla 3).

El número medio de nevus atípicos en el grupo de 2 a 5,9mm fue mayor en tórax y espalda (0,027) En los de más de 5,9 mm el valor superior se localizó en abdomen y pelvis (0,030). No hubo nevus atípicos con diámetro de menos de 2mm.

La conducta ante el bronceado fue, el 74,7% de los estudiantes le gusta estar bronceado, 3,9% no le gusta y 21,3% le es indiferente. (Tabla 4). El 40,8% de los individuos tiene el antecedente de al menos una quemadura solar en el último año. (tabla 23). Además el 6% refiere haber sufrido al menos una quemadura solar con ampollas en el último verano.

Al realizar un análisis bivalente entre las variables propias de características de los nevus (número, tamaño, localización y densidad) con las variables genéticas (edad, sexo y fototipo) y ambientales (conducta ante al bronceado, antecedentes de quemaduras solares simples y con ampollas) del individuo se obtuvo que:

La comparación entre número medio de nevus comunes, tamaño y edad presentó el grupo de edad de 24 a 25 años presenta la mayor media de nevus, en los tamaños de menos de 2mm (75,75) y de 2 a 5,9mm

(38,75). Sin embargo en el grupo de edad de 18 a 19 años aparece la media más alta en los nevus de más de 5,9mm (1,88) siendo esta última de forma significativa $p=0,023$.

Al estudiar el número medio de nevus comunes, tamaño y sexo, se obtuvo que los nevus <2mm tuvieron una media mayor con respecto a los otros tamaños; y no hubo diferencias significativas entre sexos (tabla 5).

En el número de nevus comunes, el fototipo y tamaño, se pudo observar que en los nevus de 2 - 5,9mm, en los de más de 5,9mm y en el total de nevus los valores de la media fueron mayor en los individuos con fototipo II, mientras que en los nevus de menos de 2mm la media de nevus mayor correspondió al fototipo I.

Sin embargo ninguna de estas diferencias fue significativa.

En relación a número medio de nevus comunes, localización y sexo, la media de nevus en el tronco fue mayor en el sexo masculino (44,78) que en el femenino (32,94) de forma significativa. En las otras zonas corporales no hubo diferencias significativas entre ambos sexos.

Al relacionar el número medio de nevus atípicos con tamaño y edad, tamaño y sexo, tamaño y el fototipo no hubo diferencias significativa entre estas variables.

Al enfrentar el número medio de nevus comunes y atípicos según presencia de quemaduras solares simples, no hubo diferencias significativas.

Con respecto a la densidad media de nevus comunes, localización y edad, no hubo diferencias significativas entre los grupos establecidos por edad. Sin embargo la densidad media de nevus comunes, localización y sexo, fue mayor en el sexo femenino con relación al masculino en todas las áreas corporales. Siendo estadísticamente significativas en las extremidades superiores e inferiores.

En el antecedente de quemaduras solares y sexo, el 39,4% de las mujeres y el 44,6% de los varones tienen antecedente de quemaduras en el último año (tabla 6).

	Le gusta estar bronceado	
	Si	No
IMC		
IMC<25	78,3%	21,7%
IMC>25	56,1%	43,9%
Total	100%	100%

Tabla 1. Frecuencia de actitud ante el bronceado e índice de masa corporal (IMC).

Localización	Media nevus	Desviación típica	Máximo	Mínimo
Cabeza y cuello	14,50	9,29	58	0
Tronco	36,15	24,54	155	3
Extremidades superiores	35,97	21,93	150	0
Extremidades inferiores	15,65	17,93	111	0

Tabla 2. Número medio de nevus comunes según localización.

Localización	Densidad media de nevus	Desviación típica	Máximo	Mínimo
Cabeza y cuello	114,65	77,43	563	0
Tronco	81,01	54,76	387	8
Extremidades superiores	134,31	87,30	486	0
Extremidades inferiores	28,29	33,22	225	0

Tabla 3. Densidad media de nevus comunes según localización.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
Validos	1	249	74,7	74,7	74,7
	2	13	3,9	3,9	78,6
	3	71	21,3	21,3	100,00
	Total	333	100,0	100,0	

1 si le gusta, 2 no le gusta, 3 le es indiferente

Tabla 4. Frecuencia de actitud ante el bronceado.

Tamaño de Nevus	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.	p
<2mm		0	195			
Femenino	241			66,43	38,12	0,728
Masculino	92			64,79	38,46	
2 a 5,9 mm		0	186			
Femenino	241			34,23	28,3	0,157
Masculino	92			39,29	30,3	
>5,9mm		0	48			
Femenino	241			0,41	0,83	0,029
Masculino	92			1,15	5,08	
Todos los tamaños		7	456			
Femenino	241			100,46	59,9	0,359
Masculino	92			107	69,41	

Tabla 5. Número medio de nevus comunes vs tamaño y sexo.

		Quemaduras		Total
		No	Si	
Femenino	Recuento	146	95	241
	% de 0 no 1 si	60,6%	39,4%	72,4%
	% de femenino y masculino	74,1%	69,9%	72,4%
Masculino	Recuento	51	41	92
	% de femenino y masculino	55,4%	44,6%	27,6%
	% de 0 no 1 si	25,9%	30,1%	27,6%
Total	Recuento	197	136	333
	% de femenino y masculino	59,2%	40,8%	100%
	% de 0 no 1 si	100,0%	100,0%	100,0%

p=0,393

Tabla 6. Frecuencia de antecedente de Quemaduras solares según sexo .

4. Discusión

La incidencia del melanoma cutáneo ha aumentado en las últimas décadas, más que la de ninguna otra neoplasia maligna (1).

En numerosas investigaciones revisadas se ha encontrado una asociación entre número de nevus y fenotipo (16, 20, 23, 47), presencia de nevus atípicos (10, 19, 21, 31) y la exposición al sol (25, 42).

Debido a que numerosas investigaciones han demostrado (38) que el número de nevus son el principal factor de riesgo de melanoma y existe un riesgo elevado de que el melanoma, (principalmente el de extensión superficial), se desarrolle en los sitios donde la densidad de nevus melanocíticos es mayor, su conocimiento es fundamental para diseñar una adecuada prevención primaria.

La muestra está formada por estudiantes de la Facultad de Medicina, con edades comprendidas entre 18 y 25 años, un grupo etario no estudiado en este tema en nuestra población, edad en la cual ya existe autonomía para decidir la conducta ante el bronceado. Otras investigaciones abarcan grupos etarios diferentes como Snels (41) que estudió individuos de 16 a 66 años MacLennan (29) con niños de 6, 9, 12 y 15 años, Palau MC (33) con niños de 8 a 10 años, entre otros, donde los padres ejercen un rol importante sobre dicha conducta.

El fototipo III predominó sobre los otros en estos alumnos, a diferencia de otras

investigaciones, donde predominó el fototipo II (33, 41).

El número medio de nevus comunes fue alto, tanto en el sexo femenino como en el masculino (100,46 y 107 respectivamente), al igual que los reportados en niños (33) y diferentes a otras investigaciones (29, 41) probablemente se deba a la cuantificación de nevus de diámetro menor de 2mm que se incluyó en nuestro estudio.

Número de nevus según edad, no hubo diferencias significativas entre estas variables, a diferencia de otros estudios revisados donde si hubo diferencias, encontrándose, un aumento del número total de nevus melanocíticos a medida que avanza la edad. En un estudio prospectivo realizado en Australia se encontró un aumento progresivo del número de nevus melanocíticos en los tres primeros años de vida que se multiplica por cinco en el segundo año y por seis en el tercero (25). Otros investigadores describen en niños de 8 a 10 años igualmente ese incremento de nevus con la edad (33). En nuestro estudio no se observa este fenómeno, probablemente se deba a que nuestra muestra ha alcanzado un número de nevus determinado, y se ha detenido la génesis de los mismos.

El número medio de nevus atípicos obtuvo un valor bajo (0,07 en femeninas y 0,03 en masculinos) en relación a Snels et al con 7,0 en individuos de 20 a 29 años.

Número de nevus comunes y atípicos según fototipo, Otro hallazgo fue que al igual que otras investigaciones (11, 33, 39) nuestros estudiantes con fototipo mas bajo (I y II) tuvieron un mayor número de nevus, sin embargo estas diferencias no fueron significativas. Estos resultados afianzan la asociación entre génesis de nevus y sensibilidad individual al sol, expresada en el fototipo, mas que con los rasgos fenotípicos, ya que alguno de ellos, como sucede con el color de los ojos, no se asocian de forma significativa, como ya había observado anteriormente Rampen (34).

La densidad de nevus comunes según la localización corporal y sexo permite deducir que hay mayor densidad en las extremidades superiores (134,31 nevus), valores similares a los expuestos por MacLennan et al 2003 en la parte externa de brazos y antebrazos. Sin embargo cabe resaltar que al igual que en

otros trabajos en las extremidades inferiores la densidad fue mayor en femeninas que en masculinos de forma significativa.

En esta investigación se determinaron número de nevus comunes y densidad de nevus, ya que ambas variables son consideradas como marcadores de riesgo de melanoma (45).

En el Número y densidad de nevus comunes y atípicos según antecedente de quemadura solar en el último año no hubo diferencias significativas, a diferencia de varios investigadores donde se evidenció el papel determinante de la quemadura solar en el aumento del número de nevus melanocíticos (5, 8, 11, 26, 33, 42).

En nuestro estudio se observó que el sexo masculino refiere mayor número de quemaduras solares simples en el último año (44,6% en varones y 39,4% en mujeres) y solo el 6% sufrieron quemaduras con ampollas, valores muy parecidos a los hallados por MC Palau (33). Es oportuno destacar que otro estudio observó una mayor frecuencia de pacientes con antecedente de quemaduras solares sobre el área de melanoma (31).

Correlación fototipo y antecedente de quemaduras solares, se detectó una correlación negativa entre fototipo y las quemaduras, es decir que los fototipos más bajos tienen más antecedentes de quemaduras (estadísticamente significativo). Sería interesante estudiar con mayor atención este grupo de individuos, sobre sus hábitos de fotoprotección y exposición solar y poder identificar fallas en estos que se puedan corregir a través de campañas de prevención primaria de Melanoma.

Se observó un alto porcentaje de sujetos con antecedente de quemaduras solares simples en el último año, y de estos los que tienen fototipo más bajo representan la mayor parte. Una limitación de este estudio fue el hecho de que los estudiantes que acudieron voluntariamente al llamado para la anamnesis y exploración física, probablemente eran los más preocupados por su salud, o los que tenían más nevus, y otra limitante fue el conteo de nevus de menos de 2mm que pudo condicionar un número medio alto de nevus comunes.

5. Conclusión

El número de nevus no está asociado a la edad, sexo, ni antecedente de quemaduras solares, a diferencia de lo que ocurre en otros grupos etarios, a pesar que el número medio de nevus de nuestra muestra es superior a la de otras series. Llama la atención que un elevado número de estudiantes de medicina (40,8%) se habían quemado con el sol el último año, situación que refleja una disociación entre conocimientos y actitudes saludables. Se deben realizar campañas de prevención primaria del cáncer de piel tomando en cuenta los hábitos de fotoprotección y exposición solar de la muestra estudiada.

Referencias

1. Aceituno P, Buendía A, Arias S, Serrano S. Evolución en la incidencia del cáncer de piel en el período 1978-2002. *Actas Dermosifiliográficas* 2010;101(1):39-46.
2. Alam M, Ratner D, Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001;344:975-983.
3. Autier P, Doré JF. Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. *Int J Cancer.* 1998; 77: 533-537.
4. Autier P, Severi G, Giles G, Cattaruzza MS, Luther H, Renard F, Grivegnée AR, Pedeux R, Doré JF. The body site distribution of melanocytic nevi in 6-7 year old European children. *Melanoma Res.* 2001; 11: 123-131.
5. Autier P, Severi G, Pedeux R, Cattaruzza MS, Boniol M, Grivegne A, Dore JF. Number and size of nevi are influenced by different sun exposure components: implications for the etiology of cutaneous melanoma (Belgium, Germany, France, Italy). *Cancer Causes and Control Dordrecht:* Jun 2003; 14: 453-459.
6. Autier P, Severi G, Pedeux R, Cattaruzza MS. Number and size of nevi are influenced by different sun exposure components: implications for the etiology of cutaneous melanoma (Belgium, Germany, France, Italy). *Cancer Causes Control.* 2003; 14: 453-459.
7. Autier P, Boniol M, Severi G, Pedeux R, Grivegnée AR, Doré JF. Sex differences in numbers of nevi on body sites of young European children: Implications for the etiology of cutaneous melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 2003-2005.
8. Bauer J, Buttner P, Sander Wiecker TS, Luker H, Garbe C. Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1232 young German children. *Int J Cancer.* 2005-A; 116: 755-761.
9. Bergman W, Gruis NA, Frants RR: The Dutch FAMMM family material. *Clinical and genetic data. Cytogenet Cell Genet* 1992; 59:161-164.

10. Berwick M, Erdei E, Hay J. Melanoma epidemiology and public health. *Dermatol Clin* 2009; 27:205-214.
11. Carli P, Naldi L, Lovati S, La Vecchia C. The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburn: A prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer*. 2002; 101: 375-379.
12. Consensus Development Panel. National Institutes of Health summary of the consensus development conference on sunlight, ultraviolet radiation and skin. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24: 606-612.
13. Darlinton S, Siskind V, Green L, Green A. Longitudinal study of melanocytic nevi in adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 715-722.
14. Dulon M, Weichenthal M, Blettner M, Breitbart M, Hetzer M, Greinert R, Baumgardt-Elms C, Breitbart EW. Sun exposure and number of nevi in 5 to 6 years old European children. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55: 1075-1081.
15. English DR, MacLennan R, Rivers J, et al. Epidemiological studies of melanocytic naevi: Protocol for identifying and recording naevi. IARC internal reports No 90/002. Lyon: (IARC) International agency for research of cancer, 1990.
16. English DR, Armstrong BK. Melanocytic nevi in children. I. Anatomic sites and demographic and host factors. *J Am Epidemiol*. 1994; 139: 401.
17. English DR, Milne E, Simpson JA. Ultraviolet radiation at places of residence and the development of melanocytic nevi in children (Australia). *Cancer Causes and Control* 2006; 17:103-107.
18. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through IV. *Arch Dermatol*. 1988; 124: 869-871.
19. Friedman R, Farber M, Warycha M, Papathasis N, Miller M, Heilman E. The dysplastic nevus. *Clinics in dermatology*. 2009; 27: 103-115.
20. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children. *JAMA*. 2000; 283: 2955-2960.
21. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005-A; 41: 28-44.
22. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005-B; 41: 45-60.
23. Green A, Siskind V, Green L. The incidence of melanocytic naevi in adolescent children in Queensland, Australia. *Melanoma Res*. 1995 ;5:155-60.
24. Harrison SL, Buettner PG, MacLennan R. Body-site distribution melanocytic nevi in young Australian children. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 47-52.
25. Harrison SL, MacKie RM, MacLennan R. Development of Melanocytic Nevi in the First Three Years of Life. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92: 1436-1438.
26. Harrison SL, MacLennan R, Buettner PG. Sun exposure and the incidence of melanocytic nevi in young Australian children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2318-2324.
27. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, Grujil FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburn and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 1087-1093.
28. Kraemer K: Dysplastic nevus syndrome and cancer risk-response. *J Am Acad Dermatol* 1987; 5:850-851.
29. MacLennan R; Nelly JW; Rivers JK; Harrison SL. The Eastern Australian Childhood Nevus Study: site differences in density and size of melanocytic nevi relation to latitude, phenotype. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 367-375.
30. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: Epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo clin proc*. 2007;82:364-380.
31. Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Serra Guillen C, Martorell A, Hueso L, Lombart B, Sanmartin O, Guillen C. Perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con melanoma cutáneo según el grado de exposición solar de la localización del melanoma. *Actas Dermosifiliográfica*. 2009; 100:205-211.
32. Paláu-Lázaro MC, Buendía-Eisman A, Serrano-Ortega S. Prevalencia de nevus congénitos en 1000 recién nacidos vivos en la ciudad de Granada. *Actas Dermosifiliogr*. 2008; 99: 81.
33. Paláu-Lázaro MC, Buendía-Eisman A, Serrano-Ortega S. Estudio de los nevus melanocíticos en una población escolar de ocho a diez años y factores asociados. Departamento de Dermatología Médico Quirúrgica y venereología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada. 2010.
34. Rampen FH, Meeren van der HL, Boezeman JB. Frequency of moles as a key to melanoma incidence? *J Am Acad Dermatol*. 1986; 15:1200-3
35. Rivers JK, MacLennan R, Kelly JW, Lewis AE, MBBS, Tate BJ, Harrison S, McCarthy WH. The Eastern Australian childhood nevus study: Prevalence of atypical nevi, congenital nevus-like nevi, and other pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:957-63.
36. Robinson JK, Rigel D, Amonette R. Summertime sun protection used by adults for their children. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42: 746-753.
37. Rodenas JM, Delgado Rodriguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control*. 1996; 7: 275-283.
38. Rodenas JM, Delgado Rodriguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Melanocytic nevi and risk of cutaneous malignant melanoma in South Spain. *Am J Epidemiol*. 1997; 145: 1020-1029.
39. Rodvall Y, Wahlgren CF, Ullén H, Wiklund K. Common Melanocytic Nevi in 7-Year-Old Schoolchildren

Residing at Different Latitudes in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16: 122-127.

40. Siskind V, Darlington S, Green L and Green A. Evolution of Melanocytic Nevi on the Faces and Necks of Adolescents: A 4 y Longitudinal Study. *J Invest Dermatol* 2002; 118:500-504.

41. Snels D, Hille E, Gruis N, Bergman W. Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with nonfamilial atypical nevi from a pigmented lesion clinic. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:686-693.

42. Valiukevicinie S, Miseviciene I, Gollnick H. The prevalence of common acquired melanocytic nevi and the relationship with skin type characteristics and sun exposure among children in Lithuania. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 279-286.

43. Wachsmuth RC, Harland M, Newton-Bishop JA: The Atypical Mole Syndrome and predisposition to melanoma. *New Eng J Medical.* 1998; 339:348-349.

44. Wachsmuth RC, Gaut RM, Barrett JH, Saunders CL, Randerson-Moor JA, Eldridge A, Martin NG, Bishop T, Newton Bishop JA. Heritability and gene-environment interactions for melanocytic nevi density examined in U.K. adolescent twin study. *J Invest Dermatol.* 2001; 117: 348-352.

45. Walter SD, Ashbolt R, Dwyer T, Marrett LD. Do larger people have more naevi? Naevus frequency versus naevus density. *International Journal of Epidemiology* 2000;29:1025-1030.

46. Whiteman DC, Brown RM, Purdie DM, Hughes MC. Prevalence and anatomical distribution of nevi in young Queensland children. *Int J Cancer.* 2003; 106: 930-933.

47. Whiteman DC, Brown RM, Purdie DM, Hughes MC. Melanocytic nevi in very young children: the roll of the phenotype, sun exposure, and sun protection. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 40-47.

Estudio de reacciones cutáneas inducidas por la vitamina k

STUDY OF INDUCED SKIN REACTIONS BY VITAMIN K

Carmen M. Martínez, Paloma M. Nogueras, Ignacio Valenzuela, Eliseo García, Jesús Tercedor

Departamento de Dermatología. Hospital Universitario Virgen del las Nieves. Granada

Resumen

La patología iatrogénica constituye en el momento actual una de las facetas más importantes de la dermatología. La vitamina K es un principio activo que se ha asociado a múltiples cuadros cutáneos adversos, que aunque son excepcionales, se han registrado repetidamente en la literatura. Adoptan un aspecto clínico, una morfología patológica y un curso pronóstico característico. En el presente artículo se realiza una revisión informatizada y manual desde los primeros casos documentados en el año 1972 hasta el 2011. Se han descrito cuadros típicamente anafilactoides y reacciones cutáneas retardadas, del tipo eczema y placas de esclerosis cutánea. La patogenia es controvertida, parece que el mecanismo más implicado es de tipo inmunológico, aunque presenta alguna peculiaridad. Recientemente el uso de vitamina K por vía tópica en productos cosméticos ha favorecido la aparición de nuevas reacciones cutáneas adversas y probablemente en un futuro aumentaran por la mayor exposición a este producto.

Palabras clave: vitamina K, efectos cutáneos adversos, dermatitis de contacto, esclerosis cutánea.

Abstract

Iatrogenic pathology is one of the most important aspects of dermatology in these days. Vitamin K has been associated with adverse skin in multiple forms. These reactions are rare, but they occur repeatedly in the literature. They show a clinical aspect, a pathological morphology and characteristic prognosis course. In this article a computerized and manual revision is made since the first cases documented in 1972 until 2011. Anaphylactoid reactions, eczematous dermatitis and sclerosis plaques have been described. The pathogenesis is controversial. The mechanism involved seems to be immunological, although it has some peculiarities. Recently, the use of topical vitamin K in cosmetic products has encouraged the appearance of new adverse skin reactions which probably increase in the future by greater exposure to this product.

Keywords: vitamin K, adverse skin reactions, contact dermatitis, skin sclerosis.

1. Introducción

La vitamina K es una sustancia liposoluble, conocida también como vitamina de la coagulación. Es esencial en la biosíntesis hepática de ciertos factores de coagulación: II (protombina), VII (proconvertina), IX (factor Christmas) y X (factor Stuart). Su déficit produce una hipoprotobinemia en la que el tiempo de coagulación se prolonga, favoreciendo el riesgo de hemorragia espontánea. Esto puede ocurrir en situaciones como: malabsorción intestinal (enfermedades hepáticas y colestasis), administración prolongada de antibióticos, malnutrición

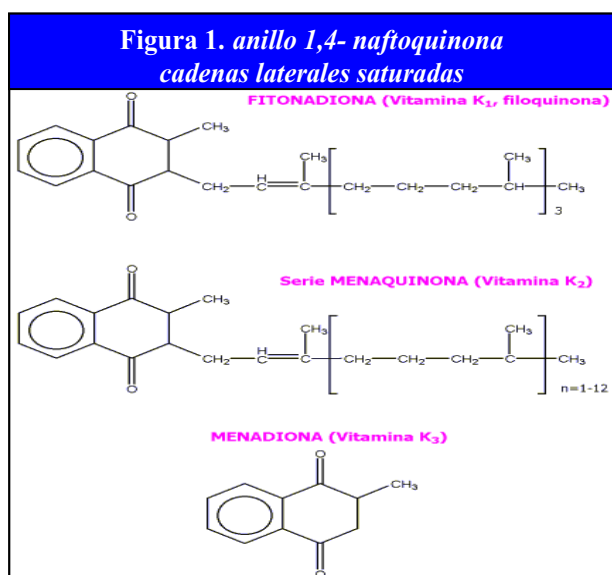
severa, ingesta de anticoagulantes dicumarínicos, coagulopatías por consumo y en recién nacidos por alteración de la síntesis intestinal. Así mismo, el exceso de esta vitamina puede llegar a producir toxicidad hepática por depósito (1).

La vitamina K se encuentra en forma de fitomenadiona (vitamina K₁) en los vegetales frescos, fruta, yema del huevo, aceites vegetales y grasa del hígado de cerdo. Existe una pequeña pérdida de vitamina K de los alimentos durante el cocinado. La vitamina K₂ (menaquinona) se sintetiza en el intestino por acción de las bacterias normales o saprofitas.

En los adultos, los requerimientos de vitamina K se obtienen adecuadamente de la dieta, conjuntamente con aquella que se forma por acción de las bacterias del intestino (2).

Existen varios derivados de la vitamina K (tabla 1). Están disponibles comercialmente en sus formas natural y sintética. Se emplea habitualmente en la profilaxis de las enfermedades hemorrágicas, especialmente en hepatópatas y recién nacidos y como antídoto en la sobredosificación de anticoagulantes dicumarínicos. La porción eficaz de las vitaminas K es el anillo 1,4-naftoquinona y las cadenas laterales saturadas son las que determinan las diferencias entre los análogos (fig. 1). La más usada es la vitamina K₁ ó Fitomenadiona por tener efecto más rápido, potente y prolongado en comparación con las formas sintéticas.

NATURALES	Vitamina K ₁	Fitomenadiona, filoquinona, menadiol sodio difosfato o 2-metil-3-fitilo-1,4-naftoquinona	Insoluble en agua Soluble alcohol, benceno, cloroformo, éter, aceites vegetales y carbón disulfuro
	Vitamina K ₂	Menakinona, 2-metil-3 todo trans poliprenil-1,4-naftoquinona	Soluble en agua Insoluble en alcohol
SINTÉTICAS	Vitamina K ₃ sodio bisulfuro	Menadiona o menaftona sodio bisulfuro	Soluble en agua, alcohol, benceno, cloroformo y éter
	Vitamina K ₃	Menaftona, menadiona, 2-metil-1,4-naftoquinona	Insoluble en agua Soluble en alcohol, benceno, cloroformo, éter y aceites vegetales
	Vitamina K ₄	Menadiol, 2-metil-1,4-nafto-hidroquinona	Derivado soluble de la menaftona, igual solubilidad
	Vitamina K ₅	2-metil-1, hidroxí-4-aminonaftaleno	Igual solubilidad que la vitamina K ₃
	Vitamina K ₆	2-metil.1,4-diaminonaftaleno	Igual solubilidad que la vitamina K ₃



La administración puede ser oral ó parenteral. La vía intravenosa es la de más rápida acción pero también la más peligrosa, así se reserva para las urgencias vitales. La vía intramuscular y subcutánea es preferible a la terapéutica oral por reducir más el tiempo de coagulación. Actualmente la vitamina K forma parte de muchos productos cosméticos por lo que contamos con una nueva forma de administración, la tópica, no exenta de riesgos.

Las reacciones adversas asociadas a la vitamina K son principalmente de dos tipos: reacciones agudas de anafilaxia y reacciones tardías de tipo cutáneo (3-5). Las alteraciones cutáneas se han descrito tras administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, y por la manipulación de productos que contienen derivados de la vitamina K. Incluyen placas eczematosas localizadas, pseudoesclerodermia en el lugar de la inyección, dermatitis de contacto y otras muy infrecuentes como erupciones máculo-papulosas generalizadas o mucinosis folicular (tabla 2). Se han descrito reacciones más raras en pacientes pediátricos, como hiperbilirrubinemia ó anemia hemolítica aguda favorecida por un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (1, 6).

Tabla 2. Reacciones cutáneas adversas a los derivados de la vitamina K

En el lugar de la inyección	Derivado de la vitamina K
Placas eczematosas	K ₁ , K ₂
Pseudoesclerodermia	K ₁
Mucinosis folicular	NE
En otra localización	
Dermatitis de contacto	K ₃ , K ₄
Exantema maculopapuloso	K ₁
Urticaria	NE
Eczema	K ₁

NE: no especificado

2. Epidemiología

Las reacciones cutáneas adversas que se han asociado al empleo de la vitamina K pueden aparecer a cualquier edad, no existiendo diferencias en cuanto a sexo. Sin embargo, el uso de este principio activo como profilaxis de enfermedades hemorrágicas en grupos bien definidos de pacientes con hipoprotrombinemia, los convierte en grupos de riesgo. Principalmente se describen en pacientes hepatópatas y con menor frecuencia en recién nacidos. La dermatitis de contacto por productos cosméticos que incluyen vitamina

de mujeres adultas.

3 . M e c a n i s m o s fisiopatogénicos

Desde el punto de vista patogénico podemos diferenciar dos grandes grupos de reacciones asociadas al uso de vitamina K. Por un lado, las reacciones de anafilaxia producidas por un mecanismo de hipersensibilidad inmediata mediada por Ig E. Por otro lado, las reacciones cutáneas, cuyo mecanismo más implicado es el de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T, aunque no sería exclusivo.

De las hipótesis patogénicas propuestas para las reacciones cutáneas eczematosas (excipiente oleoso, dosis administradas y alteración de la respuesta inmune), ninguna ha sido aceptada claramente (7-10). En la actualidad, se considera que son inducidas por los derivados de la vitamina K por sí solos, con independencia de las características de solubilidad del excipiente. Sería pues, una reacción de hipersensibilidad tipo IV frente a los componentes de la vitamina K. Los hallazgos clínicos, histológicos, el intervalo de sensibilización y reactivación y la positividad para las pruebas de inmunología frente a la vitamina K, siendo negativas para el vehículo, apoyarían esta hipótesis (7, 11-18). Sin embargo, observamos en ocasiones la carencia de una fase de sensibilización típica y la anormal lenta regresión de las lesiones, y esto podría explicarse por un efecto antigénico peculiar de la molécula de fitomenadiona, posiblemente relacionada con la mitad "fitilo" (19).

Cuando empleamos las pruebas de provocación intradérmicas con fitonadiona pura son positivas en todos los casos publicados, apoyando el mecanismo patogénico de hipersensibilidad tipo IV o retardada (7-27). Las pruebas epicutáneas con vitamina K₁ pura ofrecen resultados contradictorios, aunque son positivas en la mayoría de los casos (17, 18, 20, 21). La ausencia de efectos cutáneos adversos de la vitamina K₁ administrada por vía oral apoya la teoría de que la administración oral de la fitomenadiona promueve la tolerancia en lugar de inducir o agravar la dermatitis (20). No es frecuente, pero también se han descrito reacciones cruzadas, demostradas por pruebas epicutáneas, entre los distintos tipos de vitamina K (17, 18).

Las reacciones esclerodermiformes (27-42) se han descrito sólo tras la administración de vitamina K₁ en excipiente oleoso por lo que se consideró que éste podía estar implicado en la patogenia. Sin embargo, los resultados de las pruebas intradérmicas con los componentes del excipiente son algo confusos. En estos pacientes la intradermorreacción a la fitonadiona, al igual que en las lesiones eczematosas, es positiva. Se ha constatado que la frecuencia de positividad e intensidad de respuesta a las pruebas intradérmicas en sujetos sintomáticos es más alta que en sujetos sanos o en pacientes hepatópatas sin reacción cutánea a la vitamina K₁ (38). Así pues, aunque se ha relacionado con las dosis y excipientes, parece que el mecanismo más implicado es de nuevo una reacción de hipersensibilidad tardía que se pone de manifiesto con las pruebas de inmunología realizadas a los pacientes.

4. Cuadros clínicos

REACCIONES DE ANAFILAXIA

Se producen por una reacción de hipersensibilidad inmediata, mediada por Ig E. Se manifiestan de diversas formas, desde enrojecimiento facial transitorio, sudoración, broncoespasmo, cianosis y taquicardia, hasta colapso vascular periférico, shock, parada cardíaca e incluso muerte (42). Se han asociado más frecuentemente a la vía intravenosa, aunque también se han descrito tras la administración subcutánea e intramuscular (43-48). Tradicionalmente, se ha atribuido la anafilaxia al vehículo de solubilización, el cremofor polietoxilado, aceite de ricino o "castor oil". Hoy ya no se usa este excipiente como solubilizante. Sin embargo, Havel y cols. presentan un estudio comparativo de la eficacia y tolerancia del preparado convencional de vitamina K₁ en castor oil polioxiethylado con otro que contiene una mezcla de micelas como solubilizante y se observa también la aparición de una reacción anafiláctica en un caso con el preparado de micelas (49). Por todo ello, se aconseja reservar esta vía de administración para las urgencias vitales, con infusión lenta y vigilada.

Los autores Riegert-Johnson y Volchek publican en 2002 una revisión retrospectiva de los últimos cinco años donde analizan la incidencia de las reacciones de anafilaxia tras la administración intravenosa de

fitomenadiona y concluyen que la incidencia es de 3 por cada 10.000 dosis, con un intervalo de confianza del 95% (intervalos 0,04 a 11 por 10.000 dosis). Siendo este resultado comparable ó discretamente inferior a la incidencia de otros fármacos capaces de producir anafilaxia y por lo tanto los autores no recomiendan el pretratamiento de rutina con corticoides o antihistamínicos antes de la administración de fitonadiona (50).

REACCIÓN ECZEMATOSA

Constituye la reacción cutánea adversa más frecuente. El prototipo de pacientes que desarrollan estas lesiones son hepatópatas de origen etílico que han recibido vitamina K intramuscular, pero también se han descrito en otras enfermedades y por vía subcutánea e intravenosa. También se han observado, aunque en menor proporción, en recién nacidos tras la administración de vitamina K como profilaxis de la enfermedad hemorrágica (39) y dos casos infantiles que precisaron tratamiento con vitamina K intramuscular por déficit del factor X de la coagulación y por enfermedad crónica hepática (9, 20).

Se manifiesta en forma de placas eritematosas, algo induradas, con aumento de la temperatura local, localizadas en el punto de inoculación del producto y que suelen extenderse centrifugamente, sin regresión central (7-9, 12-17, 20-22, 27). En ocasiones muestran un patrón anular o en escarapela y pueden tener un componente purpúrico y vesiculoso. Cursan con prurito localizado intenso. El tiempo de aparición es de unos 13 días de media, pero puede oscilar entre horas y meses. La dosis requerida también es variable, desde los 10 mg hasta 410 mg, por tanto, no parece ser dosis dependiente.

El estudio histopatológico pone de manifiesto la presencia de espongiosis focal, exocitosis, infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear, de disposición perivascular con algún eosinófilo y edema en dermis papilar (7, 12, 14, 23-26).

Como hemos comentado, el mecanismo patogénico más implicado es el de hipersensibilidad retardada y apoyan esta teoría el resultado positivo de la intradermorreacción con fitonadiona pura en todos los casos documentados.

No es frecuente, pero también se han descrito reacciones cruzadas, demostradas por prueba epicutánea, entre los distintos tipos de vitamina K. Wong D.A y cols. (17) describieron un caso de reacción cutánea alérgica inducida por la inyección intramuscular de vitamina K₁, en una mujer de 40 años de edad. Las lesiones se iniciaron en forma de eczema severo localizado cinco días después de la administración de Konakion Cremophor-EL en cuatro puntos de su muslo. Tanto la prueba intradérmica como la epicutánea revelaron positividad, demostrándose hipersensibilidad retardada frente a Konakion Cremophor-EL, Konakion Mixed Micelles y vitamina K₁, pero no frente al vehículo Cremophor-EL. La paciente también mostró positividad frente a la vitamina K₃ sodio bisulfuro en las pruebas epicutáneas. Somer S. y cols. (18) observaron positividad en las epicutáneas para la vitamina K₁ y K₄ en una mujer de 27 años que desarrolló una reacción eczematosa recurrente en el muslo, en la región correspondiente a la inyección intramuscular de vitamina K₁. Así, la positividad frente a la vitamina K₄ sugiere de nuevo que la reacción positiva depende del anillo 1,4-naftoquinona. La forma de vitamina K₁ soluble en lípidos es responsable de más reacciones cutáneas que los análogos solubles en agua y parece estar relacionado con una mejor absorción y tolerancia del producto hidrosoluble, en comparación con los preparados liposolubles. Bullen y cols. (9) presentan una serie de seis pacientes con enfermedad hepática crónica y reacciones cutáneas en el punto de inyección a la fitonadiona soluble en aceite, no observando tales reacciones con el menadiol (vitamina K soluble en agua). No obstante, también se han descrito tales reacciones con productos hidrosolubles con intradermorreacción y epicutáneas positivas (8, 10, 18). Tal es el caso anterior, donde la paciente mostró epicutáneas positivas frente a la vitamina K₄ (menadiona fosfato) soluble en agua al 1%, vitamina K₁ liposoluble 2mg/ml (Konakion, Roche) y vitamina K₁ liposoluble 10mg/ml sin castor oil polietoxilado (Konakion MM).

Gran parte de los casos publicados acontecen en pacientes con enfermedad hepática que reciben tratamiento profiláctico con vitamina K₁ (8, 9, 24, 26, 27), pero no necesariamente es siempre así. Finkelstein H. y cols. (7) presentan seis pacientes que desarrollaron reacciones de hipersensibilidad cutánea persistente en los puntos de inoculación de la

vitamina K₁. Estos casos fueron los primeros en ser descritos asociados a cirrosis biliar primaria, leucemia mieloide crónica, amiloidosis y preeclampsia. Posteriormente, Lemlich y cols. (25) publican otra serie de cuatro pacientes que no asociaban enfermedad hepática conocida y uno de ellos sufría una policitemia vera y un Sd. de Budd-Chiari. Todas las reacciones tenían una base inmune restringida a la vitamina K₁ soluble en aceite. La resolución, en la mayoría de los casos, es espontánea a las 2-4 semanas de su inicio. En ocasiones, pueden persistir meses, incluso evolucionar al estado esclerodermiforme. Existen otros fármacos, bien conocidos, capaces de inducir placas eczematosas en el lugar de la inyección y que se exponen en la tabla 3.

Tabla 3. Causas de reacciones eczematosas en el lugar de inyección

Derivados de la vitamina K
Penicilinas
Albúmina
Gammaglobulinas
Asparaginasa
Timerosal
Procaína
Alergenos hiposensibilizantes

REACCIÓN ESCLERODERMIFORME

Fue descrita por primera vez por Texier y cols. en 1972, en pacientes con cirrosis hepática que recibieron vitamina K intramuscular y desarrollaron esta reacción esclerodermiforme en el lugar de la inyección (27). Desde entonces se han publicado en la literatura una treintena de casos, la mayoría de ellos en la década de los 80 y 90 (27-41). En todos ellos la fase inicial suele consistir en placas eritematosas que se sitúan alrededor de los puntos de inoculación, preferentemente en nalgas y muslos, para después convertirse en unos meses en placas esclerosas densas rodeadas de un anillo liláceo. En el caso descrito por Gettler S.L. y cols (40) las lesiones se situaban en el brazo izquierdo extendiéndose desde el hombro hasta el codo.

El periodo de latencia desde la administración del producto hasta la aparición de las lesiones es de unos ocho meses y medio de media, aunque puede variar desde cinco semanas hasta más de un año. Se ha sugerido la necesidad de una dosis mínima de 500 mg, pero en ocasiones han aparecido después de tan sólo 12 mg (39). De forma general, se considera que la dosis puede oscilar desde 30 mg a 2080 mg.

Se reconocen cuatro estadios clínicos e histopatológicos en la esclerosis cutánea inducida por vitamina K₁: eritema, eritema-pigmentación, esclerodermia establecida y regresión de la esclerodermia.

La clínica se caracteriza por unas placas induradas, que pueden medir desde pocos centímetros hasta más de 15 cm de diámetro, hiperpigmentadas, lisas, brillantes, morfeiformes, con borde eritematovioláceo y bien delimitado, que recuerda al borde lila de la esclerodermia localizada. Siempre se inician localizadas en el punto de inoculación, con tendencia a la extensión centrifuga. Cuando afecta a la región glútea, la distrofia cutánea derivada de tales cambios recuerda a las típicas cartucheras de vaquero o "cawboys" (fig. 2). Pueden aparecer de forma aislada sin lesiones previas (28) o ir acompañadas de otras reacciones locales tipo eczema, incluso ser secuela de una reacción eczematosa o urticariforme grave (27), tardía y prolongada. En su evolución desaparece el borde violáceo, con disminución progresiva de la infiltración desde el centro hasta la periferia de la placa y la pigmentación marrón es sustituida por un tono amarillento. Los pliegues cutáneos reaparecen, aunque puede persistir un cierto grado de atrofia.

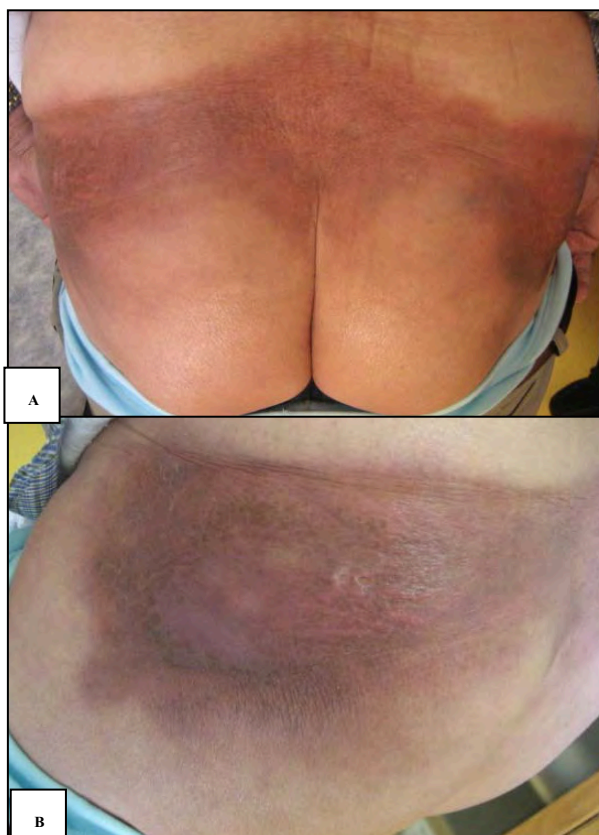


Figura 2. Reacción esclerodermiforme. Placas induradas secundarias a la inyección repetida de vitamina K intramuscular, morfología típica de las lesiones en "cartucheras de vaquero" (A, B).

El examen histológico muestra cambios esclerodermiformes, con un importante infiltrado linfohistiocitario de distribución perianexial y perivascular. Progresiva pérdida de unidades pilosebáceas y adelgazamiento del epitelio y tejido adiposo (27, 31, 34, 37, 40). No se aprecian cambios en la membrana basal ni reacción granulomatosa a cuerpo extraño. La esclerosis afecta a toda la dermis y progresivamente al tejido celular subcutáneo. El colágeno se agrupa en haces gruesos y densos con pocos fibroblastos en su interior y a diferencia de la esclerodermia, los haces se observan algo más desorganizados (28) (fig. 3).

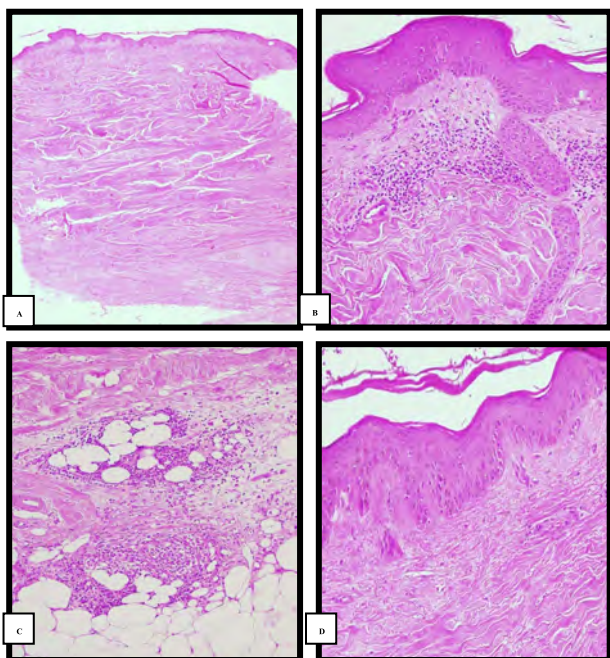


Figura 3: A. Visión panorámica de la esclerosis profunda, empaquetamiento del colágeno en haces gruesos, aumento del espesor de dermis reticular y papilar, con adelgazamiento del tejido adiposo. B, C. Infiltrados linfohistiocitarios alrededor de vasos y restos de estructuras anexiales. El proceso de fibrosis se extiende hasta hipodermis. D. Epitelio adelgazado en ausencia de cambios en la membrana basal. (Hematoxilina-eosina, A x 10, B, C, D x 20).

También se ha descrito la afectación de fascia muscular que representa una extensión en profundidad del proceso esclerosante (32). En el estudio ultraestructural no se han observado las microfibrillas de 40 Å dentro de los haces de colágeno descritas en la esclerodermia (28, 32), sí se han descrito la presencia de microfibrillas de 100 Å sin periodicidad, y se piensa que forman parte del proceso de curación de las lesiones (32). Las fibras elásticas pueden mostrar un aspecto desflecado con lagunas longitudinales (38). La inmunofluorescencia directa es negativa, aunque se ha descrito un caso aislado que presentó depósito lineal de Ig A en la zona de la membrana basal (ZMB) (41). Se trata de un varón de 45 años de edad con colitis

ulcerosa que recibió seis inyecciones de fitomenadiona intramuscular en antebrazo derecho. Los autores consideran que este hallazgo inmunopatológico puede representar un epifenómeno a la lesión cutánea, sin embargo no pueden descartar la posibilidad de una respuesta inmunológica a la medicación o al vehículo del preparado capaz de inducir la formación de anticuerpos frente a un desconocido epitopo de la ZMB.

El estudio de laboratorio no muestra alteraciones específicas, en ocasiones se ha observado un aumento de la IgG, y más raramente de la IgA e IgM (31). Se ha documentado un caso con eosinofilia en sangre periférica por afectación de la fascia muscular (32). No se observan características inmunológicas o sistémicas de esclerodermia.

Aunque el prototipo de pacientes que desarrolla estas lesiones son hepatópatas de origen etílico que reciben vitamina K intramuscular, también se han descrito en otras enfermedades y por vía subcutánea e intravenosa. También se han observado, aunque en menor proporción, en recién nacidos tras la administración de vitamina K como profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido (39).

La evolución es lenta y progresiva y el pronóstico en general malo, porque aunque tienden a la resolución tras un periodo de 12 a 18 meses, prácticamente nunca se consigue la restitución "ad integrum". Las placas se mantienen inalteradas a pesar de interrumpir el tratamiento con la vitamina K, pudiendo persistir incluso más de dos años y en la mayoría de las ocasiones permanece cierto grado de atrofia y pigmentación residual. El diagnóstico diferencial ha de establecerse con otras causas de pseudoesclerodermia. (tabla 4).

Tabla 4. Causas de esclerosis cutáneas localizadas y adquiridas

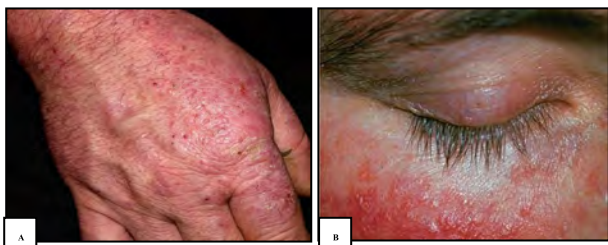
Enfermedades Metabólicas e Inmunológicas	
Diabetes mellitus insulino dependiente	Fenilcetonuria
Porfiria cutánea tarda	Hipotiroidismos
Síndrome carcinoide	Escorbuto
Lipodermatoesclerosis	Fascitis eosinofílica
Edema gestacional crónico	Amiloidosis primaria
Enfermedad injerto contra huésped crónica	Paraproteinemias
Enfermedades Genéticas	
Pangeria (Sd. Werner)	
Progeria	
Metageria	
Exposiciones ambientales/profesionales	
Tricloroetileno	Sílice
Síndrome tóxico por aceite de colza	Resinas epoxi
Cloruro de polivinilo	Silicona
Pesticidas	Parafina
Fármacos	
Isoniazida	Pentazocina
Bleomicina	L-Triptófano
Valproato sódico	Cisplatino
Sotalol	Carbidopa
Gestágenos de depósito	Vitamina B12

DERMATITIS DE CONTACTO

Ocurren con menor frecuencia, hay pocos casos descritos aunque fue la primera reacción adversa en documentarse. Los primeros casos publicados de eczema de contacto inducidos por la vitamina K se hicieron en el ámbito laboral y se remontan a la década de los años 1960 (23, 48-51).

Todos los casos han sido ocupacionales, en veterinarios, trabajadores de laboratorios farmacéuticos y explotaciones agropecuaria, que han manipulado productos con derivados sintéticos de la vitamina K (vitaminas K_3 y K_4) (Figura 5). Las epicutáneas fueron positivas en todos los pacientes y se encontró un caso que presentó reacción cruzada entre la vitamina K_3 y K_4 (23).

Es de actualidad el uso de la vitamina K en múltiples cosméticos como antiojeras y clarificantes en lesiones purpúricas. Ya han sido publicados en la literatura 6 casos de dermatitis de contacto periorcular con epicutáneas positivas para la vitamina K_1 (52-55). Son las primeras descripciones de reacciones de hipersensibilidad a la vitamina K_1 administrada tópicamente (Figura 4). El uso con fines cosméticos de esta sustancia liposoluble en combinación con otros componentes que pueden resultar también irritantes, como el retinol o la urea, así como la particular localización donde va destinada la administración (contorno de ojos), que favorece una mayor absorción percutánea añadida a la que ya tiene por su liposolubilidad, son factores contribuyentes a la aparición de reacciones de hipersensibilidad y en consecuencia a la dermatitis alérgica de contacto.



Figuras 4. Eczema de contacto secundario a la exposición tópica de Vit K en las manos (A) y contorno de ojos (B).

Se espera que estas reacciones alérgicas aumenten en un futuro por la mayor exposición a estas sustancias, así debemos de tenerla en cuenta como nueva causa de dermatitis periorcular.

OTROS EFECTOS ADVERSOS CUTÁNEOS

Son frecuentes las reacciones cutáneas localizadas post administración vía intramuscular o subcutánea, del tipo dolor, tumefacción y aumento de la temperatura. Ocurren de forma inmediata a la inyección y son de carácter temporal (60).

En la serie de Sanders y Winkelmann (14), uno de los pacientes presentó una urticaria aguda tras la administración oral de un derivado de la vitamina K.

En otros dos pacientes apareció una erupción máculopapulosa transitoria tras la inyección intramuscular de vitamina K_1 (7, 22).

También se ha descrito la aparición de lesiones eczematosas después de la administración intravenosa de vitamina K_1 , con pruebas intradérmicas positivas para la fitomenadiona (21).

Se ha presentado un paciente en el que los cambios locales en el lugar de inyección de la vitamina K se acompañaban de lesiones papulares foliculares con cambios histológicos de mucinosis folicular. Dichas lesiones se reproducían con el estudio de provocación (61).

Camarasa J.G y Barnadas M. (54) comunicaron el caso de un hombre de 29 años que trabajando en una fábrica de productos farmacéuticos desde hacía sólo 3 semanas desarrolló una enfermedad aguda. El paciente experimentó náuseas, vómitos y escalofríos así como prurito generalizado. Días después comenzó el cuadro eczematoso en cuello y superficie flexural de la muñecas, para después extenderse a miembros superiores e inferiores. El paciente protegía sus manos con guantes pero no utilizaba máscara. La histología fue compatible con eczema y las epicutáneas fueron positivas frente a la vitamina K_3 sodio bisulfuro. El cuadro clínico sugiere que en este caso la sensibilización se desencadenó por inhalación o, mucho menos probable, por ingesta.

El Síndrome Nicolau, también conocido como embolia cutis medicamentosa o necrosis livedoide de la piel, es una muy rara complicación de la inyección intramuscular e intraarticular de diversos fármacos. Recientemente se ha descrito el primer caso tras inyección de vitamina K_1 intramuscular en

un recién nacido prematuro, que desarrolló esta severa reacción sobre su muslo derecho a las 2 horas de su administración (62). Esta manifestación representaría un epifenómeno de la transgresión a los vasos sanguíneos cutáneos, más que una respuesta inmunológica, dada la inmadurez del sistema inmunológico del paciente y las características del proceso. La patogenia del Síndrome Nicolau, aunque no del todo clara, probablemente implica la inyección intraarterial y/o paraarterial y la embolia arterial de las suspensiones viscosas de los medicamentos.

5. Diagnóstico

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la realización de una buena historia clínica y en la confirmación de la sospecha clínica mediante la identificación del producto a través de las pruebas de inmunología.

Las reacciones cutáneas inducidas por la vitamina K₁ son habitualmente bien manifiestas, de desarrollo especialmente lento y tardío, permaneciendo las lesiones durante mucho tiempo. Este hecho debe ser tenido en consideración al emplear las pruebas de provocación. Por ello, la prueba más extendida y fiable es el empleo de la intradermorreacción con el propio producto, con y sin excipiente. La sensibilidad de la prueba de provocación de tipo prick o la escarificación es inferior.

No existe un consenso amplio acerca de la mejor forma de parchar la vitamina K. Tradicionalmente se ha considerado que la vitamina K₃ a concentraciones del 1% en vaselina es irritante. Por esta razón se recomienda su preparación en vaselina al 0,1% o al 0,01%. La concentración al 0,1% en vaselina es la que De Groot y Frosch recomiendan para la vitamina K en general (K₁, K₃, K₄). Sin embargo, revisando la literatura observamos que con respecto a la vitamina K₁ o fitomenadiona los autores emplean para realizar epicutáneas el producto entero o fitomenadiona al 10% en vaselina (siendo la epicutánea negativa en los individuos control).

En nuestra experiencia, estudiamos a un paciente hepatópata que desarrolló una reacción esclerodermiforme secundaria a la inyección intramuscular de vitamina K₁ y

comprobamos la positividad de las pruebas epicutáneas con el producto entero (Konakion®) y con fitomenadiona al 10% en vaselina. Además, la intradermorreacción fue claramente positiva para 0,1 ml de Konakion® y 0,1 ml de Fitomenadiona a la misma concentración, siendo negativa para el control (0,1 ml de suero fisiológico) y aunque la reacción frente a la inoculación intradérmica se inició de forma inmediata a los 30 minutos, la reacción fue predominantemente tardía y persistente (fig. 5).

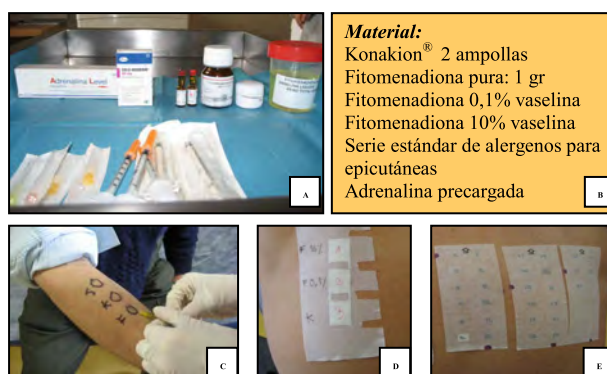


Figura 5: A, B. Material para realizar las pruebas de inmunología en un paciente que presentaba un cuadro de reacción cutánea adversa a Vitamina K₁ intramuscular (Konakion®). C. Intradermorreacción. D, E. Epicutáneas (Fitomenadiona, Konakion y serie estándar).

6. Tratamiento

En primer lugar es imprescindible identificar y evitar la exposición a la vitamina K. Respecto a las reacciones eczematosas su manejo es el del eczema, que se tratará fundamentalmente con corticoides e inmunomoduladores tópicos, antihistamínicos orales y cremas emolientes e hidratantes.

El manejo terapéutico de la reacción esclerodermiforme es complejo y en general poco eficaz, puede ser frustrante para el paciente y también para el médico. No responden bien a tratamientos habituales, teniendo muchas de estas reacciones un curso prolongado y con pronóstico variable. Se han propuesto diversos tratamientos, entre los que se incluyen corticoides locales e intralesionales, análogos de Vitamina D, antipalúdicos de síntesis, pentoxifilina, antiinflamatorios no esteroideos, griseofulvina (4, 38). Ninguno ha demostrado eficacia, ya que ésta es difícil de valorar debido a la progresiva y lenta resolución espontánea del cuadro, aunque no siempre es

completa y pueden persistir de forma crónica.

7. Conclusiones

Las reacciones cutáneas inducidas por la vitamina K son poco frecuentes y variables en su morfología y presentación, de lo que se deduce que su diagnóstico puede ser fácilmente despreciable si no conocemos y consideramos esta posibilidad. Se relacionan con la vía de administración, se han descrito tanto por vía intramuscular, subcutánea e intravenosa (preferentemente en solución oleosa), como por contacto y manipulación directa de productos que contienen derivados de la vitamina K. Pero lo cierto es, que ocurren con más frecuencia por vía intramuscular y nunca por vía oral, la cual favorece su tolerancia.

Desde el punto de vista patogénico el mecanismo de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T es el que mayoritariamente se ha implicado, aunque con algunas peculiaridades. Por ello, son de gran utilidad las pruebas de alergia para la confirmación clínica del cuadro. La introdermorreacción es considerada la prueba más fiable y debe de realizarse con el propio producto, con y sin excipiente. La sensibilidad de la prueba de provocación de tipo prick o la escarificación parece ser algo inferior.

Conviene resaltar la importancia del nuevo uso de cosméticos que contienen vitamina K y que son capaces de inducir dermatitis de contacto. Dado el mecanismo inmunológico implicado las pruebas de alergia serán de gran ayuda para la confirmación diagnóstica.

En definitiva, los efectos cutáneos adversos de los preparados de la vitamina K deben conocerse y tenerse en cuenta al utilizarse con gran profusión en la actualidad.

Referencias

1. Clark F. Disorders of metabolism. En: Davies M. Textbook of adverse drug reactions. (tercera edición). Oxford University Press. New York 1985. 371-454.
2. Cohn VH. Vitaminas liposolubles. En: Goodman LS, Gilman A. Bases farmacológicas de la terapéutica (quinta edición). Interamericana. México 1978. 1340-1347.
3. Wilkins K., Dekoven J., Assaad D. Cutaneous reactions associated with vitamin K₁. *J Cutan Med Surg* 2000; 4: 164-168.
4. J. Tercedor, J.M Ródenas y J.C Fernández Roldán. Reacciones cutáneas adversas de los derivados de la vitamina K. *Piel* 1991; 6: 427-432.
5. Gimenez-Arnau A.M, Toll, Pujol R.M. Immediate cutaneous hypersensitivity response to phytomenadione induced by vitamin K1 in skin diagnostic procedure. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 284-294.
6. Lewis JG. Adverse reactions to vitamins. *Adv Drug React Bull* 1980; 82: 296-299.
7. Finkelstein H, Champion MC, Adam JE. Cutaneous hypersensitivity to vitamin K1 injection. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 540-545.
8. Robinson W., Odom RB. Delayed cutaneous reaction to phytonadione. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1790-172.
9. Bullen AW, Miller JP, Cunliffe WJ, Losowsky MS. Skin reactions caused by vitamin K in patients with liver disease. *Br J Dermatol* 1978; 98: 561-565.
10. Joyce JP, Hood AF, Weiss MM. Persistent cutaneous reaction to intramuscular vitamin K injection. *Arch Dermatol* 1988; 124: 27-8.
11. Noguera X, Pujol RM, Pérez García M, Alomar A. Placas eritematosas secundarias a inyecciones de vitamina K1. Boletín informativo del GEIDC 1989; 15: 52-54.
12. Kay MH, Duvic M. Reactive annular erythema after intramuscular vitamin K. *Cutis*; 37: 445-447.
13. Martin-Urda T, Pedragosa R, Huguet P, Vidal J. Toxicodermia por Vitamina K. *Actas Dermosifiliogr* 1988; 79: 639-640.
14. Sanders MN, Winkelmann RK. Cutaneous reactions to vitamin K. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 699-704.
15. Bruynzeel I., Hebeda C.L., Folkers E., Bruynzeel D.P. Cutaneous Hypersensitivity reactions to vitamin K: 2 cases reports and review of the literature. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 78-82.
16. Piguet MMB, Bertheuil F. Accidents cutaneous allergiques provoques par une preparation injectable de vitamine K₁ synthetique. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1964; 71: 486-491.
17. Wong D.A., Freeman S. Cutaneous allergic reaction to intramuscular vitamin K₁. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 147-152.
18. Sommer S., Wilkinson S.M., Peckham D., Wilson C. Type IV hypersensitive to vitamin K. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 94-96.
19. Moreau-Cabarrot A., Giordano-Labadie F., Bazex J. Cutaneous hypersensitivity at the site of injection of vitamin K₁. *Ann Dermatol Venerol* 1996; 123: 177-179.
20. Pigatto PD, Bigardi A, Fumagalli M, Altomare GF, Riboldi A. Allergic dermatitis from parenteral vitamin K. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 307-8.
21. Heydenreich G. A further case of adverse skin reaction from vitamin K₁. *Br J Dermatol* 1977; 97: 697.
22. Barnes HM, Sarkany I. Adverse skin reaction from vitamin K₁. *Br J Dermatol* 1976; 95: 653-656.
23. Allué Bellosta L, Iñiguez Navarro D,

Peyrí Rey J. Reacción cutánea localizada por vitamina K1 intramuscular. *Rev Clin Esp* 1989; 185: 217-218.

24. Tuppal R., Tremaine R. Cutaneous eruption from vitamin K₁ injection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 105-106.

25. Lemlich G., Green M., Pheps R., Lebwohl M., Don P., Gordon M. Cutaneous reactions to vitamin K₁ injections. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 345-347

26. Balato N., Cuccurullo F.M., Patruno C., Ayala F. Adverse skin reactions to vitamin K₁; report of 2 cases. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 341-342.

27. Texier L., Gendre P.H., Gaunthier O., y cols. Hypodermes sclérodermiformes lombo-fessières induites par des injections médicamenteuses intramusculaires associées à la vitamine K₁. *Ann Dermatol Syphiligr* 1972; 99: 363-371.

28. Pujol R.M., Puig L., Moreno A., Pérez M., De Moragas J.M. Pseudoscleroderma secondary to phytonadione (vitamin K₁) injections. *Cutis* 1989; 43: 365-368.

29. Larrègue M, Gallet P, de Giacomoni P, Rat JP. Sclérodermie lombo-fessière consécutive à des injections de vitamine K1. *Bull Soc Fr Derm Syphil* 1975; 82: 447-448.

30. Duntze F, Durand JR, Vignes P. Sclérodermie en bande secondaire à des injections de vitamine K1. *Bull Soc Fr Derm Syphil* 1973; 82: 78-79.

31. Derderian C. Les hypodermes sclérodermiformes par la vitamine K1. A propos d'un cas. Thèse médecine (Rouen) 1977; 682: 67.

32. Janin-Mercier A, Mosser C, Souteyrand P, Bourges M. Subcutaneous sclerosis with fasciitis and eosinophilia after phytonadione injections. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1421-1423.

33. Maudit G., Cambazard F., Faure M., Thivolet J. Pseudoscleroderma and scleroderma-like states. *Ann Med Interne (Paris)* 1984; 135: 615-623.

34. Tercedor J, Ramón P, Muñoz Romero F, Ortego N, Linares J, Naranjo R. Reacción escleroderma-like secundaria a inyecciones de fitonadiona (vitamina K1). *Actas Dermosifiliogr* 1990; 81: 223-225.

35. Buckingham B, Perejda AJ, Sandborg C, Errett J, Kershner A, Uitto J. Scleroderma-like skin changes, limited joint mobility, and vital capacity changes in diabetes: incidence and clinical correlations in 375 patients with type I diabetes mellitus. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1986; 15: 248-251.

36. Allue Bellosta L., Iniguez Navarro D., Peyrí Rey J. A localized skin reaction caused by intramuscular vitamin K₁. *Rev Clin Esp* 1989; 185: 217-218.

37. Guidetti M.S., Vincenzi C., Papi M., Tosti A. Sclerodermatous skin reaction after vitamin K₁ injections. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 45-62.

38. Mosser C, Janin-Mercier A, Souteyrand P. Les réactions cutanées après administration parentérale de vitamine K. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 114: 243-251.

39. Rommel A, Saurat JH. Hypodermite fessière scléroderma-like et injections de vitamine K1 à la naissance. *Ann Pediatr* 1982; 29: 64-66.

40. Gettle S.L., Fung M.A. Off-center fold: indurated plaques on the arms of a 52 years old man.

Diagnosis: Cutaneous reaction to phytonadione injection. *Arch Dermatol* 2001; 137: 957-962.

41. Alonso-Llamazares J, Ahmed I. Vitamin K1 induced localized scleroderma (morphea) with linear deposition of AgA in the basement membrane zone. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998; 38: 322-324.

42. Jean-Pastor M.J., Jean P., Gamby T. Cutaneous manifestations following parenteral vitamin K₁ administration. *Thérapie* 1981; 36: 369-374.

43. Anderson T.H., Hindsholm K.B., Fallingborg J. Severe complication to phytomenadione after intramuscular injection in woman labor. Case report and review of literature. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1989; 68: 381-382-

44. De la Rubia J., Grau E., Montserrat I., Zuazu I., Paya A. Anaphylactic shock and vitamin K₁. *Ann Intern Med* 1989; 110: 943.

45. Riegert Johnson D.L., Kumar S., Volcheck G. W. A patient with anaphylactoid hypersensitivity to intravenous cyclosporine and subcutaneous phytonadione (vitamin K 1). *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 1176-1177.

46. Guy C., Dzviga C., Genot A., Patural P., Ollagnier M. Hypersensitivity to Sintrom, caused by cochineal red A. *Thérapie* 1995; 50: 483-484.

47. Martin J.C. Anaphylactoid reactions and vitamin K. *Med J Aust.* 1991; 155: 851.

48. Martínez-Abad M., Delgado F., Palop V., Morales-Olivas F.J. Vitamin K₁ and anaphylactic shock. *DICP* 1991; 25: 871-872.

49. Havel M., Muller M., Graninger W., Kurz R., Lindemayr H. Tolerability of a new vitamin K₁ preparation for parenteral administration to adults: one case of anaphylactoid reaction. *Clin Ther* 1987; 9: 373-379.

50. Riegert-Johnson D.L., Volcheck G. W. The incidence of anaphylaxis following intravenous phytonadione (vitamin K₁): a 5-year retrospective review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 400-406.

51. Jirasek L. Occupational contact eczema caused by vitamin K. *Hautartz* 1965; 16: 351-353.

52. Romaguera C., Conde Salazar L., Grimalt F., Mascaró J.M. Occupational dermatitis by contact with vitamin K (observation of two cases). *Actas Dermosifiliogr* 1979; 70: 215-218.

53. Romaguera C., Grimalt F., Conde-Salazar L. Occupational dermatitis from vitamin K₃ sodium bisulfite. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 355-356.

54. Camarasa J.G., Bamadas M. Occupational dermatitis by vitamin K₃ sodium bisulphite. *Contact Dermatitis* 1982; 8: 268.

55. Dinis A., Brandao M., Faria A. Occupational contact dermatitis from vitamin K₃ sodium bisulphite. *Contact Dermatitis* 1988; 1: 170-171.

56. A. Ramírez Santos, V. Fernández-Redondo, L. Pérez Pérez, J. Concheiro Cao and J. Toribio. Contact Allergy from Vitamins in Cosmetic Products. *Dermatitis* 2008; 19: 154-156.

57. Ruíz-Hornillos FJ, Prieto A, De Castro FJ, et al. Allergy contact dermatitis due to vitamin K1 contained in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 246-247.

58. Serra Baldrich E, Dalmau J, Pla C, Alomar A. Contact dermatitis due a clarifying cream. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 217.

59. Veneziano L, Silvani S, Voudouris A, Tosti A. Contact dermatitis due to topical cosmetic use of vitamin K. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 113-114.

60. Greenblott DJ, Allen MD. Intramuscular injection-site complications. *JAMA* 1978; 240: 542-544.

61. Gómez Barrio MI, España Alonso A, Rocamora Ripoll A, Quirce Gancedo S, Soria Martínez C, Moreno Izquierdo R. Reacción a la vitamina K y Mucinosis folicular. Libro de resúmenes del XIX Congreso de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Alicante 1990. Resumen 370.

62. Koklu E, Sarici S.U, Altun D. Nicolau syndrome induced by intramuscular vitamin K in a premature newborn. *Eur J Pediatr* 2009; 168(12):1541-2.

Evaluación del *screening* en el diagnóstico actual del cáncer de próstata. Desarrollo de nuevos biomarcadores urinarios

EVALUATION OF THE SCREENING IN CURRENT DIAGNOSIS OF PROSTATIC CANCER. NEW DEVELOPMENT OF URINARY BIOMARKERS

Antonio Jiménez Pacheco (1), José María Peinado Herreros (2), Alfonso López Luque (1), María Concepción Iribar Ibabe (2)

1) Servicio de Urología. Hospital Santa Ana. Motril. Granada

2) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Resumen

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor maligno no cutáneo más frecuente en el hombre, y supone la segunda causa de muerte por cáncer en hombres en EEUU, sólo superado por el cáncer de pulmón. Constituye uno de los problemas sanitarios más importantes en nuestro medio, tanto en términos de morbilidad, como de impacto social, económico o sobre la calidad de vida. Sin embargo a pesar de tratarse de un cáncer muy prevalente el *screening* del cáncer de próstata es aún controvertido. Las principales técnicas utilizadas en la evaluación inicial del cáncer de próstata son el examen digito-rectal, antígeno prostático específico (PSA) sérico, y la ecografía transrectal de próstata.

El PSA, es considerado actualmente, el biomarcador más importante para la detección y monitorización del CaP, sin embargo carece de especificidad.

Esto ha llevado a la búsqueda de biomarcadores tanto urinarios como en sangre, que supongan una alternativa, para superar esa falta de especificidad.

Recientemente se han propuesto una serie de marcadores biológicos alternativos en distintos tipos de tumores, entre los que se encuentra el CaP.

Palabras clave: Antígeno prostático específico, Biomarcadores urinarios, Cáncer de próstata, Diagnóstico.

Abstract

Prostate cancer (PCa) tumor is the most common non-cutaneous malignancy in men, and is the second leading cause of cancer death in men in the U.S, exceeded only by lung cancer. It is one of the most important health problems in our environment, both in terms of morbidity and mortality, as social, economic or quality of life. But despite being a highly prevalent cancer screening for prostate cancer remains controversial. The main techniques used in the initial evaluation of prostate cancer are finger-rectal examination, serum prostatic specific antigen (PSA), prostate transrectal ultrasound.

The PSA is considered the most important biomarker for the detection and monitoring of prostate cancer, however it lacks specificity. This has led to the search for biomarkers in both urine and blood, which constitute an alternative to overcome this lack of specificity.

Have recently proposed a series of alternative biological markers in different types of tumors, including PCa found.

Keywords: Prostate specific antigen, urinary biomarkers, prostate cancer, Diagnosis

1. Epidemiología del cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor maligno no cutáneo más frecuente en el hombre, con una incidencia de 192.280 casos por año en los Estados Unidos (1,2). También supone la segunda causa de muerte por cáncer en hombres en EEUU, sólo superado por el cáncer de pulmón. En la Unión Europea, se ha estimado que aproximadamente 2.6 millones de casos nuevos de CaP son diagnosticados cada año. En el año 2006 el CaP fue el primer tumor maligno en incidencia con una tasa ajustada de 106.2 casos por 100.000 habitantes, aunque existen importantes diferencias entre países. Supone el 11% de todos los cánceres masculinos y es el tercero como causa de muerte, siendo la tasa para el conjunto de países de la Unión Europea en el año 2001 de 13.9 por 100.000 (3,4).

En España, durante los últimos años, el CaP se ha colocado en el tercer lugar como causa de muerte en hombres por detrás de los tumores de pulmón y de los colorrectales. Tiene su mayor impacto en el subgrupo de población con menor expectativa de vida: el 90% de los casos aparecen en mayores de 65 años y producen la muerte a una edad superior a los 75 años. En 2006 se produjeron en España 5.409 defunciones por este tumor, lo que supone una tasa estandarizada por edad de 18 defunciones por 100.000 habitantes. Según las estimaciones parciales de la prevalencia realizadas por la IARC (*Agencia internacional de investigación del cáncer para el año 2002*), en España existirían 44.100 pacientes con CaP de diagnóstico reciente (últimos 5 años) (4).

Las tasas de mortalidad son, sin embargo, considerablemente inferiores a las de incidencia. En España, la tasa ajustada de incidencia estimada para 2006 es de 77.2 casos por 100.000 habitantes (4).

La supervivencia relativa a los 5 años estimada para España se sitúa alrededor del 75%, similar a la europea (74%) (4).

Por todo esto, constituye unos de los problemas sanitarios más importantes en nuestro medio, tanto en términos de morbimortalidad, como de impacto social, económico o sobre la calidad de vida (5).

Presenta una cierta predisposición por la raza negra; si comparamos los casos en la raza

blanca, la incidencia de cáncer es aproximadamente un 60% superior en la raza negra, mientras que los chinos y japoneses nativos tienen un bajo riesgo de incidencia y mortalidad. Sin embargo los afro-americanos generalmente son diagnosticados en unos estadios más avanzados y a una edad más temprana (6).

Histológicamente el CaP está constituido por una mezcla heterogénea de células, principalmente epiteliales y estromales (7, 8). Este proceso comienza con una displasia que se inicia como una atrofia inflamatoria proliferativa (PIA), progresa a neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y en algunos casos desemboca en carcinoma. Más del 95% de los CaP son adenocarcinomas que se originan en el epitelio celular. De estos, el 70% ocurren en la zona periférica, 15-20% en la zona central y el 10-15% en la zona transicional. Existen evidencias que apuntan a que uno de los desencadenantes de la tumorigénesis podría ser una inflamación prostática debida a agentes infecciosos o ingesta de carcinógenos. Paralelamente, algunas células acumulan alteraciones génicas que, junto con la señalización androgénica, estimulan el crecimiento y proliferación del tumor (8, 9).

Clínicamente hay dos grandes grupos de CaP; aquellos capaces de diseminarse que acabarán siendo letales y otros que permanecen latentes, lo cual plantea el problema de cómo distinguir unos tumores de otros y el modo de abordaje clínico óptimo en cada caso (8, 9). Estudios basados en autopsias, demuestran que el 30% de los varones mayores de 50 años padecen cáncer de próstata así como que aproximadamente sólo un tercio de los que se descubren en autopsias se han manifestado clínicamente (4, 10).

2. Diagnóstico del cáncer de próstata. PSA

Algunas de las principales técnicas utilizadas en la evaluación del CaP en su etapa inicial son el examen digito-rectal (DRE), la determinación sérica del antígeno prostático específico (PSA), y la ecografía transrectal de próstata (11, 12). Sin embargo, se ha observado que los niveles de PSA, como variable independiente, parece ser mejor predictor de cáncer que los hallazgos encontrados con el tacto rectal o los

ultrasonidos(13).

El antígeno prostático específico (PSA), descubierto en 1971, es considerado actualmente, el biomarcador más importante para la detección y monitorización del CaP (14, 15). Fue aprobado por la USA Food and Drug Administration (FDA) en 1986 para la monitorización del CaP. En 1994 el test fue aprobado para su uso en la detección del CaP en combinación con el tacto rectal(16).

El PSA es una proteasa humana de la familia de las kalicreinas, con un peso molecular aproximado de 30 KDa. La forma principal es el PSA conjugado con el inhibidor de la serin proteasa, alfa antitripsina (sobre todo) o alfa2-macroglobulina. La alfa1- antitripsina se une aproximadamente al 90 % del PSA sérico y este PSA conjugado a la alfa1-antitripsina funciona como una serin proteasa enzimáticamente inactiva(17). Inicialmente, se pensaba que era sintetizado exclusivamente por las células del epitelio prostático, de ahí que fuera utilizado como biomarcador para el diagnóstico y manejo del CaP (18). Sin embargo, el PSA se ha encontrado también en líneas celulares normales y tumorales así como en fluidos biológicos sintetizados por numerosas células, aunque principalmente por el epitelio prostático (19, 20). La principal ventaja del PSA es su alta sensibilidad, siendo su principal desventaja su escasa especificidad. No existe una concentración de PSA en la que el riesgo de CaP sea inexistente. Esto da lugar a la realización de biopsias innecesarias por valores elevados de PSA, que en algunos casos reflejan un gran volumen prostático en lugar de alto riesgo de CaP (21). La forma precursora del PSA, ProPSA, también puede servir como un indicador adicional en la diferenciación de procesos malignos y benignos (22). Sin embargo, en un grupo de pacientes examinados con niveles de PSA entre 2.5 y 4 ng/ml, el cociente ProPSA/ PSA_L mostró más especificidad en la detección del CaP en comparación con el PSA_L solo(23).

Todo esto hace que la detección precoz y el screening del cáncer de próstata continúen siendo controvertidos.

Un ensayo clínico realizado en 76.693 pacientes no mostró, a los 10 años de seguimiento, diferencias entre la mortalidad por cáncer de próstata y la mortalidad por todas las causas entre los pacientes que se sometieron a cribado mediante PSA con

respecto a los que se sometieron a un cribado mediante tacto rectal(24). Otro ensayo clínico realizado con 162.243 pacientes entre 50 y 74 años sí mostró una reducción en la mortalidad por cáncer de próstata en el grupo sometido a cribado por PSA con respecto al grupo control que no recibió ningún tipo de cribado. Estas diferencias en mortalidad se observaron a partir del séptimo año y consistían en una reducción del riesgo absoluta de 0,71 por 1.000 (reducción del 20% del riesgo relativo). La conclusión del estudio fue que es necesario someter a cribado mediante PSA a 1.440 hombres para evitar 1 muerte por cáncer de próstata. Como consecuencia, de estos 1.440 pacientes, 48 serían sometidos a tratamientos innecesarios(25).

Informes preliminares de un ensayo clínico europeo muestran que aunque un cribado más frecuente produce más diagnósticos de cáncer, la detección de cánceres agresivos fue similar entre los grupos de cribado cada 2 y 4 años(26).

Estudios previos han demostrado que de un 20% al 30% de CaP detectados mediante el screening son pequeños (menos de 0,5cc) y puede ser considerado "insignificante" (27, 28).

Podría concluirse que el efecto adverso del screening es el sobrediagnóstico (detección de cáncer de próstata en pacientes que no hubieran sido diagnosticados de CaP sino se hubieran sometido a las pruebas de screening) y el sobretratamiento (pacientes que no deberían ser tratados si no se hubieran sometido al screening), con el consiguiente aumento del coste y el uso de procedimientos más invasivos.

El diagnóstico de CaP se establece mediante la biopsia de próstata, la cual es una prueba invasiva que se realiza fundamentalmente guiada por ecografía endorrectal. *The British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study* al igual que las recomendaciones de la guía de CaP de la *European Urology Association* han recomendado la toma de 10 cilindros biopsicos como estándar (13). La incidencia de CaP detectados por biopsia por saturación (18-20 cilindros) es del 30-43% (13).

Aunque el nivel de corte de lo que se considera un valor normal de PSA no se ha establecido de forma absoluta, se considera que valores inferiores a 2-3 ng/ml se utiliza a menudo para

los hombres más jóvenes(13).

Según las recomendaciones de la Guía de CaP de la *European Urology Association* y el proceso de Hiperplasia Benigna de Próstata/Cáncer de próstata del Servicio Sanitario Andaluz (13, 29), la indicación de biopsia sería la siguiente:

- Sujetos con una edad comprendida entre 50-70 años, con síntomas de tracto urinario inferior y un PSA total (PSA_t) entre 3 y 10ng/ml con un cociente $PSA_L/PSA_t < 20\%$.
- Sujetos entre 40-50 años, con un $PSA_t > 2.5-3ng/ml$ y con antecedentes familiares directos -un familiar de primer grado multiplica por dos el riesgo de CaP, mientras que si son dos los familiares de primer grado que presentan CaP, se multiplican entre 5 y 11 veces el riesgo-, y/o raza negra).
- Velocidad de crecimiento $PSA_t > 0.75ng/ml$ en pacientes con niveles elevados de PSA.
- $PSA_t > 10ng/ml$.
- Tacto rectal (TR) sospechoso independientemente de la cifra de PSA (un TR sospechoso en pacientes con un nivel de PSA por encima de 2ng/ml tiene un VPP de 5-30%).
- En sujetos mayores de 75 años y un PSA_t previo menor de 3ng/ml, la determinación de PSA no es necesaria ya que el riesgo de desarrollar un CaP es baja.

En términos diagnósticos, la primera elevación de PSA no debería llevar a realizar una biopsia inmediatamente sino que debería repetirse (en el mismo laboratorio, usando los mismos métodos) a las pocas semanas, en ausencia de eyaculación, infecciones del tracto urinario o manipulaciones como cateterización uretral, cistoscopia o resección transuretral de próstata. Si el PSA aumenta o se mantiene persistente tras una nueva muestra se indicará la biopsia, así como en los casos de proliferación acinar atípica pequeña (ASAP) detectado en biopsia previa, se repetirá la biopsia. Si la sospecha clínica de cáncer persiste y las biopsias son negativas, podría estar indicada una resonancia magnética nuclear (RMN) para investigar la posibilidad de un cáncer de próstata de localización anterior, seguido de una biopsia endorrectal guiada por ultrasonidos(13).

Sin embargo la tasa de positividad en la primera biopsia, depende de factores conocidos como el PSA, tacto rectal, volumen prostático, PSA_t/PSA_L , etc., y de otros no tanto como la prevalencia de CaP en la población a estudiar. Se ha descrito una tasa de positividad, en primera biopsia, para cáncer de próstata en pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml y tacto rectal normal del 20-30% (30), ascendiendo al 60% para los que tienen un $PSA > 10ng/ml$ (31). Por otra parte, la biopsia incluye un porcentaje de falsos negativos que se acerca al 30% (32).

En busca de mejorar dicha especificidad se ha recurrido a la densidad (PSAD), velocidad (PSAV; incremento anual del PSA) y % PSA_L (PSA_L/PSA_t) los cuales solo han aportado mejoras marginales en términos de especificidad.

En 1995 Luderer et al (33), promulgaron por primera vez el uso del porcentaje de PSA libre (PSA_L) para la indicación de biopsia de próstata en el rango de PSA_t (4-10 ng/ml). En su estudio mediante curvas ROC demostraron que aisladamente el PSA_t entre 4-10 ng/ml no era capaz de determinar con precisión la positividad o no de cáncer de próstata en la biopsia de próstata y en contraste, el % PSA_L era útil para identificar aquellos hombres con cáncer. Observaron una especificidad del 31% para el % PSA_L frente a un 0% del PSA_t y establecieron el punto de corte en un 25%. López et al (34), en su estudio, confirman las conclusiones de Luderer, ya que en su serie la curva ROC obtenida para el PSA_t no nos permite afirmar con una significación estadística adecuada que sea un buen predictor de positividad para cáncer de próstata en los pacientes seleccionados.

Muchos han sido los estudios posteriores que hay publicados en la literatura presentando puntos de corte que oscilan entre el 14% y el 26%. Catalona et al(35), publican en 1998 un estudio prospectivo multicéntrico en el que se establece inicialmente el punto de corte en un 25% con una sensibilidad del 90% y especificidad del 20% para pacientes con PSA_t entre 4-10 ng/ml y llegando a la conclusión que usando este punto de corte se ahorrarían aproximadamente un 20% de las biopsias realizadas. Posteriormente este mismo autor incluye el subgrupo de pacientes con PSA entre 2,6-4ng/ml, estableciendo, con una sensibilidad del 90% el punto de corte en 26% para este subgrupo.

En el estudio de López et al (34), el punto de corte obtenido para una sensibilidad del 90% y una especificidad del 20% es del 19%. Refieren que si hubiesen incluido 26% como criterio de inclusión, hubieran ahorrado la realización de 139 biopsias (19,11%) y la tasa de biopsia prostática positiva hubiese ascendido del 14,6% al 18,02%, dejando sin diagnosticar 10 tumores prostáticos (tabla I).

Punto de corte % PSA libre	Sensibilidad	Especificidad
10%	32.1%	81.8%
15%	65.1%	51.1%
17%	80.2%	33.5%
18%	86%	26.1%
19%	91.5%	20%
20%	94.3%	14.3%
21%	95.3%	11.9%
25%	99.1%	6.3%
27.5%	100%	3.5%

Tabla I: Sensibilidad y Especificidad en función del punto de corte del % PSA libre

Rohel y et (28), observaron que de los tumores detectados a partir de PSA 2,6 a 4,0 ng/ml, el 80% eran órgano-confinado y de los casos detectados con un PSA mayor de 4,0 ng/ml, esta cifra se redujo al 66%. Además, encontró una correlación inversamente significativa entre el volumen prostático y la tasa de detección de cáncer en la biopsia. Los casos en los que el volumen, medido mediante ecografía endorrectal, era mayor de 30cc, un 23% fueron diagnosticados de CaP en comparación con el 44% de aquellos con un volumen inferior o igual a 30cc ($p > 0,001$). De este artículo también se puede obtener como conclusión, que la rentabilidad de obtener una biopsia positiva disminuye con el número de biopsias.

En consecuencia, el análisis de la literatura parece demostrar que los niveles séricos de PSA aportan información altamente órgano-específica, pero poco específica para la enfermedad, ya que tanto en hiperplasia benigna de próstata como en la prostatitis se producen aumentos séricos de este biomarcador, pero además muchos pacientes con CaP localizado presentan valores de PSA que se solapan con los de sujetos sanos, resultando una zona gris de difícil interpretación el intervalo entre 4-10ng/ml (8).

Por todo esto es muy importante la identificación de nuevos biomarcadores que representen herramientas útiles en el diagnóstico y manejo clínico del CaP. Actualmente, se está trabajando en la búsqueda de biomarcadores tanto urinarios como en sangre, que supongan una alternativa, para superar esa falta de especificidad que ofrece el PSA.

La sangre y la orina contienen productos de degradación de células benignas y malignas y sus productos secretados (21). La detección de biomarcadores en estos fluidos corporales tiene ventajas sobre el uso de marcadores tisulares tales como la no invasividad y el coste económico. Por tanto, el empleo de estos test, a diferencia de la biopsia de próstata, podrían ser particularmente atractivos para una gran selección de candidatos.

Un biomarcador se define como "una molécula encontrada en la sangre u otros fluidos corporales, o en tejidos que es un signo de un proceso normal o anormal o de una condición o una enfermedad". Usualmente se clasifican en tres categorías: pronósticos (predicen el curso de la enfermedad), predictivos (evalúan el probable beneficio de un tratamiento en particular) y farmacodinámicos (evalúan los efectos inminentes del tratamiento sobre el tumor y posiblemente, pueden determinar la dosis adecuada en las primeras etapas del desarrollo clínico de un nuevo fármaco contra el cáncer) (36). Un biomarcador ideal debe ser rápido, coherente, económico y cuantificable en un fluido biológico accesible o en la muestra clínica (por ejemplo plasma, orina o líquido prostático) y que sea fácilmente interpretable por el médico. Además la cantidad y/o sobreactividad del mismo debe ser similar en todos los sujetos. De esta manera proporciona una gran ventaja para el diagnóstico clínico y el seguimiento de actividad de la enfermedad (36).

En esta revisión, nos vamos a centrar en los biomarcadores urinarios. Los tres grupos de marcadores urinarios pueden ser considerados: basados en el ADN, basados en el ARN y basados en proteínas (Tabla 2) (21).

DENTRO DE LOS BASADOS EN EL ADN:

1. La metilación del ADN: la metilación de los dinucleótidos citosina-guanina dentro de las regiones promotoras de genes es uno de los principales mecanismos de inactivación de

genes supresores de tumores. La hipermetilación de varios genes loci se ha asociado con un rango de enfermedades malignas, incluido el CaP. En orina, los marcadores de la metilación son detectados con el uso de una PCR metilación específica sobre células urinarias obtenidas con o sin masaje prostático.

2. GSTP1: la pérdida de la expresión de la glutatión-S-transferasa P (GSTP1) como resultado de la hipermetilación del promotor es la alteración molecular más común publicada en el cáncer de próstata (37). La especificidad de la metilación del GSPT1 para detectar el cáncer de próstata osciló entre el 93-100%. La sensibilidad varió del 21.4% al 38.9% (38, 39, 40, 41), pero fue mejorada con el masaje prostático al 75% (38, 42). Hoque et al (43), examinó la metilación de 9 genes promotores y encontró que una combinación de 4 genes (p16, ARF (p14), MGMT y GSTP1) detectaba el 87% de los cánceres de próstata con una especificidad del 100%.

3. Otros DNA biomarcadores: Chiou et al (44), refiere concentraciones más altas de 8-hidroxideoxiguanosina (es un marcador de la oxidación celular y se ha relacionado con enfermedades malignas) en muestras de orina de pacientes con CaP comparada con controles.

DIAGNÓSTICOS BASADOS EN EL ARN

1. PCA3: en 1999 fue identificado mediante la comparación de patrones de expresión de ARNm entre el tejido tumoral y el adyacente no tumoral (45). En particular, esta herramienta puede ser muy útil a la hora de determinar la necesidad de una re-biopsia en pacientes con un elevado riesgo de cáncer de próstata, pero sin embargo la primera biopsia es negativa, para decidir la primera biopsia, detección de recurrencias después de la prostatectomía radical o radioterapia o para la monitorización de pacientes que estén tomando fármacos que afecten a los niveles de PSA (inhibidores de la 5-alfa reductasa) (46). Hay alguna evidencia sobre que el PCA3 se pueden correlacionar con los determinantes de la agresividad del cáncer, tales como el tamaño del tumor, grado del Gleason y extensión extracapsular (46). No está influenciado por el volumen prostático ni por las prostatitis (13). Los resultados preliminares de un estudio multicéntrico demostraron que la puntuación del PCA3 fue

superior al PSA, al cociente PSA libre/PSA total y densidad de PSA para predecir los resultados de biopsia en pacientes sometidos a una primera biopsia. Los estudios también demostraron una fuerte correlación entre la puntuación del PCA3 la agresividad del cáncer en términos de enfermedad no órgano-confinada y volumen tumoral (en la pieza de prostatectomía radical) (47). La sensibilidad clínica del test PCA3 oscila entre el 50-75% según muchos estudios, sin embargo, esta es menor cuando se usa para la detección de PIN de alto grado. En la actualidad, las pruebas de amplificación de la transcripción mediada por PCA3 está disponible comercialmente en Europa y EE.UU bajo la marca comercial PROGENSA PCA3 (46).

2. ETS fusiones de genes: Los genes de fusión son el resultado de translocaciones cromosómicas que se encuentran comúnmente en las neoplasias de origen hematológico, siendo raro su hallazgo en tumores sólidos (48). El primer informe de fusiones entre el gen 2 androgeno regulado la proteasa serina transmembrana (TMPRSS2) y el factor de transcripción E 26 (ETS) en cáncer de próstata humano fue en 2005 (49). Hessels et al (50), analizó las transcripciones de la fusión TMPRSS2-ETS en la orina de 108 individuos con CaP y encontró una sensibilidad del 37% y una especificidad del 93%. Los VPN y VPP fueron del 36% y 94% respectivamente. No se ha encontrado significación estadística entre las transcripciones de la fusión TMPRSS2-ETS y el Gleason de las biopsias. La sensibilidad de una combinación de PCA3 y análisis de la transcripción TMPRSS2-ETS para detectar CaP fue del 73% (50).

3. AMACR: la coenzima A racemasa alfa-metilicilina es una enzima que regula la beta-oxidación perioxomal de la cadena de los ácidos grasos. La inmuno-tinción para AMACR en los tejidos prostáticos es actualmente una herramienta estándar adyuvante usada para el diagnóstico del CaP en lesiones atípicas por punción biopsia (51). Cuando los tejidos de cáncer de próstata se compararon con los controles normales, los niveles de ARNm de AMACR estaban unas 9 veces aumentados en el 88% de la muestra de tejidos de cáncer de próstata aunque también se ha visto incrementados en pacientes con hipertrofia benigna de próstata (52). Ouyang et al (53), estudiaron la puntuación de AMACR para llevar a cabo el diagnóstico. El test urinario de AMACR fue superior al PSA sérico en la detección del

CaP. Los autores también informaron que el uso combinado de los valores de AMACR y PCA3 incrementan la sensibilidad al 81% y la especificidad al 84% (comparada con el 70% y 71% respectivamente de la puntuación AMACR sola).

4. GOLM1: proteína de membrana Golgi 1, también conocida como GOLPH2, cuya función es desconocida. El incremento en la expresión de esta proteína se ha observado en los tejidos con cáncer de próstata (54). En estudios realizados, se ha observado que el ARNm GOLM1 ha superado al PSA sérico en la detección del cáncer de próstata. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para el ARNm GOLM1 fueron del 59%, 71%, 73% y 49% respectivamente (55).

5. Análisis de múltiples marcadores ARNm: se piensa que pueden mejorar la sensibilidad de la prueba sin sacrificar la especificidad. Laxman et al (56), realizó una PCR cuantitativa después de una amplificación transcriptora en 257 muestras de orina, incluyendo 152 pacientes con CaP y 105 con resultados negativos de la biopsia. Siete marcadores ARNm fueron evaluados (AMACR, ERG, GOLM1, PCA3, SPINNK1, TFF3, TMPRSS2-ERG). En un análisis uni y multivariante, los niveles de expresión de la transcripción (GOLM1, PCA3, SPINNK1, y la fusión TMPRSS2-ETS), fueron predictores significativos de cáncer de próstata.

6. Exosomas urinarios: Los exosomas son vesículas de tamaño nanométrico secretada por una amplia gama de tipos de células normales y neoplásicas. Contienen ambas funcionalidad de ARNm y microARN, llamada ARN exosomal transporte. Debido a que a menudo llevan componentes genéticos que vienen directamente de los tumores, como vesículas, puede ser una fuente útil no invasiva como marcadores en enfermedades renales, incluyendo el cáncer de la próstata (49).

Se ha encontrado elevado la secreción de exosomas en hombres con CaP en comparación con los que no lo tienen (57, 58).

DIAGNÓSTICOS BASADOS EN LAS PROTEÍNAS

1. PSA urinario: la primera publicación de la presencia de PSA urinario fue 1985 (59). Posteriormente, la presencia de PSA urinario después de la prostatectomía radical se asoció

con recurrencia de la enfermedad (60). Se han realizado estudios en los que se demuestra que el cociente PSA urinario/sérico puede ser útil para la detección del cáncer de próstata cuando el nivel de PSA sérico está entre 2.5-10 ng/ml (61). Sin embargo en un estudio este cociente no reporta mejoras en la detección y estadificación del cáncer del próstata con respecto al PSA sérico solo (62).

2. Actividad de la Telomerasa: El TERT codifica la Telomerasa transcriptasa inversa que tiene un papel importante en mantener los telómeros de los extremos cromosómico. Se informa de una sobreactividad del TERT en el 90% de los cánceres de próstata (63).

3. Anexina A3: está implicado en la diferenciación celular y migración y es un marcador proteico inversamente correlacionado con el adenocarcinoma de ovario y el cáncer colorrectal (64). La Anexina fue detectada mediante Western-blot en orina y se observó que su nivel era complementario a los del PSA sérico y tenía una relación inversa con el cancer. La combinación de PSA y anexina A3 urinaria fue superior a la combinación anexina 3 y PSA libre total o porcentaje (65).

4. Metaloproteinasas de la matriz: la metaloproteinasas tienen un papel putativo en el crecimiento, invasión y metástasis tumoral, sobre todo en el cáncer de vejiga. Roy et al (66), encontró que estas proteínas se detectaban significativamente con más frecuencia en la orina de los pacientes con CaP. La presencia de cualquier matriz metaloproteinasa mostró una especificidad del 82% y una sensibilidad del 74% para cáncer de próstata. La presencia de la matriz metaloproteinasa MMP9 fue un predictor independiente de CaP en un análisis multivariado.

5. Proteómica y metabolómica: las plataformas proteómicas permite el análisis rápido de cientos de péptidos. Permite el análisis de las alteraciones en las modificaciones post-traduccionales y los niveles totales de expresión de proteínas que no son detectados por el ARN-basado o ARN-enfocado. Los primeros estudios fueron realizados por Rehman que identificó la calgranulina B (MRP-14) en orina como un marcador potencial de CaP. Los investigadores fueron capaces de discriminar el cáncer de la hipertrofia prostática con una sensibilidad del 64.7% y una especificidad del 71.2% con

calgranulina B (67). Por otro lado, *la sarcosina*, que es un derivado de la N-metilglicina, se encontraba aumentada en el 79% de los CaP metastásicos, en comparación con el 42% del localizado y ninguno en las muestras benignas. La sarcosina y sus enzimas reguladoras probablemente tengan un papel intermediario en la progresión, invasión, migración y modulación tumoral. Los niveles de sarcosina pueden detectarse de forma no invasiva en la orina de los pacientes con CaP órgano-confinado.

6. Otros marcadores proteicos: Lu et al (68), investigó la expresión de la delta-catenina en la orina de pacientes control y con CaP. Los niveles de esta se incrementaron significativamente en la orina de los pacientes con CaP en comparación con las muestra control. El receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (c-met) es un receptor de la tirosin. kinasa que se encuentra sobreexpresado o mutado en diversos tumores malignos, y se ha asociado al CaP agresivo. Russo et al (69), investigó el c-met como un biomarcador de la enfermedad en progresión en muestras de orina de pacientes con CaP localizado y metastásico, observando sobreexpresión del c-met en los pacientes con enfermedad progresiva en comparación con los órgano-confinados o sin tumor. Sin embargo la c-met podría ser detectada en pacientes sin tumor, y la diferencia en los niveles de este marcador entre pacientes con enfermedad localizada y benigna no es significativa. Otros autores han estudiado la β 15 timosina, la cual está prácticamente ausente en el tejido normal, y han observado que en combinación con el PSA sérico mejora la sensibilidad y especificidad en la detección del CaP en un 15% en comparación con el valor del PSA solo (70). El posible valor diagnóstico de la 5 alfa-reductasa tipo 2, Bradeion, transferrina, etc., como marcadores urinarios, también ha sido estudiado (21).

En conclusión, podemos decir que las comparaciones entres estudios son difíciles debido a las grandes discrepancias entre las cohortes, metodología y la manipulación de las muestras de orina, por lo tanto cuestiones como la recolección de orina, la congelación, almacenamiento y técnicas de laboratorio empleadas deben de ser tratados.

En la actualidad, posiblemente la prueba de orina PCA3 es la mejor prueba para suplementar al PSA sérico y predecir el resultado de una biopsia. Se ha demostrado

su relevancia clínica, al proporcionar una mayor precisión diagnóstica que los tradicionales biomarcadores séricos.

Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
2. Cornu JN, Cancel-Tassin G, Ondet V, Girardet C, Cussenot O. Olfactory Detection of Prostate Cancer by Dogs Sniffing Urine: A Step Forward in Early Diagnosis. *Eur Urol* 2011; 15: 197-201.
3. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2008; 53: 68-80.
4. Cabanes A, Perez-Gomez B, Aragones N, Pollan M, Lopez-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.
5. Granado de la Orden S, Saa Requejo C, Quintas Viqueira A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp* 2006; 30: 574-82.
6. Madu CO, Lu Y. Novel diagnostic biomarkers for prostate cancer. *J of Cancer* 2010; 1: 150-77.
7. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 366-81.
8. Fernandez-Serra A, Rubio-Briones J, Garcia-Casado Z, Solsona E, Lopez-Guerrero JA. Cáncer de próstata: la revolución de los genes de fusión. *Actas Urol Esp* 2011; 35: 420-8.
9. Taichman RS, Loberg RD, Mehra R, Pienta KJ. The evolving biology and treatment of prostate cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 2351-61.
10. Scardino et al: Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992; 23: 211-22.
11. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 1991; 67: 2949-58.
12. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-61.
13. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev VB, Mason MD, et al. Guidelines on prostate cancer. *EAU* 2010: 1-164.
14. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of "seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII. *Nihon Hoigaku Zasshi* 1971; 25: 322-4.
15. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-63.

16. Nogueira L, Corradi R, Eastham JA. Other biomarkers for detecting prostate cancer. *BJU International* 2009; 105: 166-9.
17. Carroll P. Serum prostate specific antigen for prostate cancer early detection: total, free, age stratified, or complexed? *Urology* 2001; 57; 591-3.
18. Chu MT. Prostate-specific antigen and early detection of prostate cancer. *Tumor Biol* 1997; 18: 123-34.
19. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen. A decade of discovery-what we have learned and where we are going?. *J Urol* 1999; 162: 293-306.
20. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 275-82.
21. Ploussard G, de la Taille A. Urinary biomarkers in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 101-9.
22. Oh WK, Hurwitz M, D'Amico AV, Richie JP, Kantoff PW. Neoplasms of the Prostate. In: Kufe DW, et al editors. *Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc; 2003.
23. Sokoll LJ, Partin AW, Mikolajczyk SD, Rittenhose HR, Evans CE, Linton HJ, et al. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis. *Urology* 2003; 61: 274-6.
24. Andriole GF. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360:1310-9.
25. Schröder FH. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360:1320-8.
26. Bonis J. Cribado de cáncer poblacional. *AMF* 2010; 6:480-6.
27. Carter HB, Epstein JI. Prediction of significant cancer in men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate. *World J Urol* 1997; 15: 359.
28. Roehl KA, Antenor LV, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2001; 167: 2435-9.
29. Proceso hipertrofia benigna de próstata y/o cáncer de próstata. Cartera de Servicios por Procesos Asistenciales Integrados Servicio Andaluz de Salud. <http://www.sas.juntaandalucia.es/contenidos/publicaciones/datos/180/html/CSProcAsist2004/ProcesoHipertrofiaProstata.pdf>.
30. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate *J Urol* 1989; 142: 71-4.
31. Andriole GL, Catalona WJ. Using PSA to screening for prostate cancer; The Washington University experience. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 647-51.
32. Sanz Perez GG, Zudaire Bergara JJ, Maalik A, Lopez Ferrandis J, Sanchez Zalabardo D, Arocena Garcia-Tapia J, et al. Factores influyentes en la presencia de carcinoma en las biopsias de próstata. *Actas Urol Esp* 2000; 24: 801-4.
33. Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, et al. Measurement of the proportion of free to total PSA improves diagnostic performance of PSA in the diagnostic gray zone of total PSA. *Urology* 1995; 46:187-94.
34. Lopez Luque A, Gomez Bermudo J, Marquez Lopez J, Leva Vallejo M, Regueiro Lopez JC, Requena Tapia MJ. Determination of free prostatic specific antigen cut point for the selection of patients in first prostate biopsy. *Actas Urol Esp*. 2006; 30:13-7.
35. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279:1542-47.
36. Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature* 2008; 452: 548-52.
37. Sanderson H, Goodman SN, Partin AA, Walsh PC, Epstein JI, et al. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. *J. Natl Cancer Inst* 2003 95, 1634-7.
38. Cairns P, Esteller M, Herman JG, Schoenberg M, Jeronimo C, Sanchez-Cespedes M, et al. Molecular detection of prostate cancer in urine by GSTP1 hypermethylation. *Clin. Cancer Res* 2001; 7: 2727-30.
39. Goessl C, Krause H, Müller M, Heicappell R, Schrader M, Sachsinger J, et al. Fluorescent methylation-specific polymerase chain reaction for DNA-based detection of prostate cancer in bodily fluids. *Cancer Res* 2000; 60: 5941-5.
40. Goessl C, Müller M, Heicappell R, Krause H, Straub B, Schrader M, et al. DNA-based detection of prostate cancer in urine after prostatic massage. *Urology* 2001; 58: 335-8.
41. Gonzalgo ML, Pavlovich CP, Lee SM, Nelson WG. Prostate cancer detection by GSTP1 methylation analysis of postbiopsy urine specimens. *Clin. Cancer Res* 2003; 9: 2673-7.
42. Woodson K, O'Reilly KJ, Hanson JC, Nelson D, Walk EL, Tangrea JA.. The usefulness of the detection of GSTP1 methylation in urine as a biomarker in the diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 2008; 179: 508-11.
43. Hoque MO, Topaloglu O, Begum S, Henrique R, Rosenbaum E, Van Criekinge W. Quantitative methylation specific polymerase chain reaction gene patterns in urine sediment distinguish prostate cancer patients from control subjects. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6569-75.
44. Chiou CC, Chang PY, Chan EC, Wu TL, Tsao KC, Wu JT.. Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an ELISA and measurement in both bladder and prostate cancers. *Clin Chim Acta* 2003; 334: 87-94.
45. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, et al. DD3: a new prostatespecific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59, 5975-5979.
46. Day JR, Jost M, Reynolds A, Groskopf J,

Rittenhouse H. PCA3: from basic molecular science to the clinical lab. *Cancer letters* 2011; 301: 1-6.

47. Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, Bhadkamkar V, Blase A, Kumar SV, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008; 179: 1804-9.

48. You J, Cozzi P, Walsh B, Willcox M, Kearsley J, Russell P, et al. Innovative biomarkers for prostate cancer early diagnosis and progression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73: 10-22.

49. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005; 310: 644-64.

50. Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 5103-8.

51. Jiang Z, Woda BA. Diagnostic utility of alpha-methylacyl CoA racemase (P504S) on prostate needle biopsy. *Adv Anat Pathol* 2004; 11: 316-21.

52. Rogers CG, Yan G, Zha S, Gonzalgo ML, Isaacs WB, Luo J, et al. Prostate cancer detection on urinalysis for alpha methylacyl coenzyme A racemase protein. *J Urol* 2004; 172: 1501-3.

53. Ouyang B, Bracken B, Burke B, Chung E, Liang J, Ho SM. A duplex quantitative polymerase chain reaction assay based on quantification of alpha-methylacyl-CoA racemase transcripts and prostate cancer antigen 3 in urine sediments improved diagnostic accuracy for prostate cancer. *J. Urol* 2009; 181: 2508-13.

54. Dhanasekaran SM, Barrette TR, Ghosh D, Shah R, Varambally S, Kurachi K, et al. Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer. *Nature* 2001; 412: 822-6.

55. Varambally S, Laxman B, Mehra R, Cao Q, Dhanasekaran SM, Tomlins SA, et al. Golgi protein GOLM1 is a tissue and urine biomarker of prostate cancer. *Neoplasia* 2008; 10: 1285-94.

56. Laxman B, Morris DS, Yu J, Siddiqui J, Cao J, Mehra R, et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 645-9.

57. Mitchell PJ, Welton J, Staffurth J, Court J, Mason MD, Tabi Z, et al. Can urinary exosomes act as treatment response markers in prostate cancer? *J Transl Med* 2009; 7: 4.

58. Nilsson J, Skog J, Nordstrand A, Baranov V, Mincheva-Nilsson L, Breakefield XO, et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 1603-7.

59. Graves HC, Sensabaugh GF, Blake ET. Postcoital detection of a male-specific semen protein. Application to the investigation of rape. *N Engl J Med* 1985; 312: 338-43.

60. Iwakiri J, Granbois K, Wehner N, Graves HC, Stamey T. An analysis of urinary prostate specific antigen

before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. *J Urol* 1993; 149: 783-6.

61. Bolduc S, Lacombe L, Naud A, Grégoire M, Fradet Y, Tremblay RR. Urinary PSA: a potential useful marker when serum PSA is between 2.5 ng/mL and 10 ng/mL. *Can Urol Assoc J* 2007; 1: 377-81.

62. Pannek J, Rittenhouse HG, Evans CL, Finlay JA, Bruzek DJ, Cox JL, et al. Molecular forms of prostatespecific antigen and human kallikrein 2 (hK2) in urine are not clinically useful for early detection and staging of prostate cancer. *Urology* 1997; 50: 715-21.

63. Sommerfeld HJ, Meeker AK, Piatyszek MA, Bova GS, Shay JW, Coffey DS. Telomerase activity: a prevalent marker of malignant human prostate tissue. *Cancer Res.* 1996; 56: 218-22.

64. Madoz-Gúrpide J, López-Serra P, Martínez-Torrecedradora JL, Sánchez L, Lombardía L, Casal JI. Proteomics-based validation of genomic data: applications in colorectal cancer diagnosis. *Mol Cell Proteomics* 2006; 5: 1471-83.

65. Schostak M, Schwall GP, Poznanović S, Groebe K, Müller M, Messinger D, et al. Annexin A3 in urine: a highly specific noninvasive marker for prostate cancer early detection. *J Urol* 2009; 181: 343-53.

66. Roy R, Louis G, Loughlin KR, Wiederschain D, Kilroy SM, Lamb CC, et al. Tumor-specific urinary matrix metalloproteinase fingerprinting: identification of high molecular weight urinary matrix metalloproteinase species. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 6610-7.

67. Rehman I, Azzouzi AR, Catto JW, Allen S, Cross SS, Feeley K, et al. Proteomic analysis of voided urine after prostatic massage from patients with prostate cancer: a pilot study. *Urology* 2004; 64: 1238-43.

68. Lu Q, Zhang J, Allison R, Gay H, Yang WX, Bhowmick NA, et al. Identification of extracellular delta catenin accumulation for prostate cancer detection. *Prostate* 2009; 69: 411-8.

69. Russo AL, Jedlicka K, Wernick M, McNally D, Kirk M, Sproull M, et al. Urine analysis and protein networking identify met as a marker of metastatic prostate cancer. *Clin. Cancer Res* 2009; 15: 4292-8.

70. Hutchinson LM, Chang EL, Becker CM, Ushiyama N, Behonick D, Shih MC, et al. Development of a sensitive and specific enzyme-linked immunosorbent assay for thymosin beta15, a urinary biomarker of human prostate cancer. *Clin Biochem* 2005; 38: 558-71.

Currículos médicos orientados hacia la atención primaria de la salud. Reflexiones y propuestas desde la realidad Argentina actual

PRIMARY HEALTH CARE MEDICAL CURRICULA REFLECTIONS AND PROPOSALS FROM THE PRESENT ARGENTINEAN REALITY

María del Carmen Gayol (1), María Cristina Tarrés (1, 2), Alberto Enrique D'Ottavio (2,3)

1) *Cátedra de Biología, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe. Argentina*

2) *Consejo de Investigaciones, Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe. Argentina*

3) *Cátedra de Histología y Embriología, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe. Argentina*

Resumen

Haciendo hincapié en la realidad argentina actual, el presente trabajo de opinión intenta contribuir, mediante un conjunto de reflexiones argumentativas y de propuestas derivadas de ellas, con quienes planifican, implementan y/o evalúan currículos médicos orientados hacia la Atención Primaria de la Salud. Los interrogantes formulados, sustentados en referencias bibliográficas personales y generales, permiten perfilar un panorama diagnóstico sobre la cuestión y establecer las consiguientes propuestas tentativas, dirigidas hacia la superación de determinadas dificultades detectadas en la sociedad, los estudiantes, los profesionales y los currículos médicos.

Palabras clave: Atención primaria, medicina, currículo, reflexiones, propuestas.

Abstract

Starting from the present Argentinean reality, this opinion paper intends to contribute, through a conjunct of argumentative reflections and derived proposals, with planners, performers and evaluators of primary health care medical curricula. Formulated questions, based on personal and general bibliographic references, allow shaping a diagnostic landscape in this matter and the consequent and tentative proposals to overcome determined difficulties detected in society, students, professionals and medical curricula.

Keywords: Primary care, medicine, curriculum, reflections, proposals.

1. Introducción

En la década del 60, el médico argentino Juan César García analizó el proceso de formación médica en el grado y el posgrado en seis escuelas médicas latinoamericanas. De su análisis, concluyó que alumnos y graduados destacaban la especialización médica y, a la par, minusvaloraban la docencia, la investigación, la gestión en salud pública y los aspectos psico-socio-antropológicos ligados a la Medicina. Más aún, detectó que el deseo por especializarse precedía al ingreso a la carrera y que era

reforzado por los docentes especialistas durante el cursado, lo que dificultaba la posibilidad de dar satisfacción integral a las necesidades de salud de la población. En consecuencia, García postuló la necesidad de profundizar sobre los motivos de la decisión de especializarse y de trabajar en ello desde el propio currículo médico de grado (1).

En la década posterior, surgió en Alma-Ata (URSS, 1978) una herramienta clave superadora: la Atención Primaria de la Salud (APS) entendida como estrategia dirigida a garantizar la salud para todos y el acceso

universal y equitativo al sistema de atención médica (SAM), lo que demandaba profesionales competentes a fin de desempeñarse con solvencia en cada uno de sus niveles de complejidad (2, 3).

Desde entonces y de modo creciente, la APS fue valorada como relevante al momento de planificar un currículo en escuelas de Medicina de países desarrollados o en desarrollo, donde se adoptaba la decisión de formar médicos orientados hacia el primer nivel de complejidad del SAM (4, 5, 6).

A partir de la realidad argentina actual, el presente trabajo de opinión intenta contribuir, mediante un conjunto de reflexiones argumentativas y de propuestas de ellas derivadas, con quienes planifican, implementan y/o evalúan currículos médicos direccionados hacia la APS.

2. Interrogantes y argumentaciones

1. ¿Percibe la sociedad las funciones promotoras, preventivas, curativas y rehabilitadoras de la Medicina así como el rol del médico tanto en la creación (investigación), trasmisión (docencia) y aplicación del conocimiento disciplinar (asistencia médica)? En líneas generales, y como ya lo reportara García en la década del 60, tanto para la sociedad en general como para muchos profesionales en particular, la función esencial del médico sería asistencial y, en ese marco, lo primario sería curar y prevenir, lo secundario. Sorprende que para el imaginario colectivo medio siglo no haya sido tiempo suficiente como para modificar sustancialmente tales percepciones a pesar de los esfuerzos hechos en contrario (1,3). Un hecho indagado en Estados Unidos y que, aunque no extrapolable directamente a nuestro país por el distinto contexto de procedencia, debería llamarlos la atención es que apenas un quinto de los estudiantes estadounidenses se inclina por la APS (1,7).

2. ¿El SAM nacional se halla organizado en niveles crecientes de complejidad que posibilitan una gradual inserción

laboral del egresado formado en APS?. Se puede caracterizar al SAM de la Argentina de hoy como fragmentado inorgánicamente, desde que se encuentra dividido en tres sectores: público, de obras sociales y privado (incluye la medicina prepaga). Sin ignorar definidos esfuerzos municipales - Rosario avanzó significativamente en APS en los últimos veinte años - (8) y provinciales para su integración, el SAM continúa estimulando la especialización. Por otra parte, no se perfila aún una política de estado nacional que tienda hacia una Sistema Integrado de Salud como el planteado en el interrogante y que, contra lo que pueda suponerse, provee complementariedad, antes que antagonismo, entre la APS y las especialidades y superespecialidades médicas (2).

3. ¿La medicina general orientada hacia la APS atrae a una mayoría de postulantes por los distintos beneficios económicos y de prestigio social que ofrece?. A la fecha, el registro de médicos generales orientados hacia la APS en el Colegio Médico de la Provincia de Santa Fe, aunque en paulatino aumento, sigue siendo relativamente escaso cuando se lo compara con el de las restantes especialidades. Asimismo, abundan en el posgrado las Carreras de Especialización y, todavía más, quienes cursan una especialidad en Medicina Interna suelen completarla con una segunda ligada a algún sistema orgánico (Cardiología, Gastroenterología, Oftalmología, etc.) (2)

4. ¿El modelo curricular vigente en la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional de Rosario persigue la formación de profesionales orientados hacia la APS, capaces de resolver distintos desafíos y, de ser necesario, derivar con requerida presteza aquello que no puedan solucionar?. Partiendo del taxativamente enunciado perfil de egresado y del modelo curricular elegido, anclado en el formato SPICES¹, podría *prima facie* responderse afirmativamente.

¹Student centered, Problem-Based, Learning, Integration, Community-oriented, Electives, Systematic

No obstante, su implementación ofrece facetas que requerirían de reformas en favor de la consecución de la meta pretendida. Entre otras, adquiriría prioridad su adaptación, en marcha, al diseño por competencias (saber –conocimientos-; saber ser - actitudes, hábitos y valores-; y saber hacer –habilidades cognoscitivas, motrices o destrezas y comunicacionales -), tal como lo solicita el Ministerio de Educación Nacional (9-13).

5. ¿El objetivo taxativamente estatuido en el perfil del egresado acerca de transformarlo en un agente de cambio del actual SAM proviene de una acertada visualización a largo plazo?. Sobre este particular existen posiciones divergentes. Así, por una parte, algunos sostienen que el SAM debiera condicionar al de educación médica (SEM). Para ellos, como en la práctica no se cumple actualmente esa univocidad, el objetivo sería más ficticio que real. Por el contrario, otros propugnan que tal univocidad no es condición necesaria y, siguiendo a Bourdieu (14), conjeturan que, con el paso del tiempo, una masa crítica de agentes de cambio, egresados del SEM, podría lograr finalmente organizar el SAM en niveles crecientes de complejidad (15). Sin desconocer la potencialidad de cambio derivada de los dinamismos conductuales, el posible reclutamiento terminal de dicha masa crítica continúa, a nuestro entender, siendo materia opinable².

²Relacionado con este ítem y con el anterior, un artículo aparecido en una revista local avala nuestras prevenciones. Así, dicen Jacob et al (2011): "...Es necesario reflexionar por qué un gran porcentaje de los alumnos que acreditan conocimientos para "intervenir idóneamente en el proceso Salud-Enfermedad desde el campo teórico-práctico de la Atención Primaria de la Salud" [tal acreditación acontece durante los tres primeros años de un currículo dirigido expresamente, como se aprecia entre comillas, a formar médicos para la APS], cuando ingresan a las prácticas pre-profesionales.....no logran mantener los conceptos que fueran [y son] pilares para su formación..." (Jacob P, Maydana F, Morell A, Staffolani C, Enría GT. Impacto del Programa Nacional de Desparasitación Masiva en el aprendizaje de los estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario Rev. Científica ACREM 2011;2:6-9

6. ¿La adopción de una única estrategia de aprendizaje activo (el basado en problemas, en el caso que nos ocupa) allana la planificación, implementación, evaluación y ajuste diacrónico del currículo?. Excediendo las facetas positivas de esta estrategia, valoramos que, más que centrado en el alumno - como hoy se postula- o en el docente - como se sostenía previamente -, y siempre focalizado en el paciente (objeto-sujeto del estudio médico), los problemas-simulaciones -, acertado camino complementario- no alcanzarían por sí solos a suplir el acto de la motivación y el aprendizaje (16). Desde esa perspectiva. percibimos que una multiplicidad de estrategias no sólo se adecuaría mejor a la heterogeneidad estudiantil sino que coadyuvaría a la educación médica continua (17).

3. Propuestas tentativas

De las precedentes reflexiones argumentativas surge, a modo de panorama diagnóstico, que en nuestra actual sociedad, en nuestros alumnos y profesionales y en el currículo institucional de grado vigente, como partes integrantes de aquélla, subsisten dificultades para que el perfil de egresado orientado hacia la APS se adecue por completo a lo proyectado.

Por consiguiente, a fin de mejorar u optimizar la elección de APS por los alumnos así como su formación en ella, correspondería compensar las omisiones y fortalecer los impedimentos apuntados partiendo, como marco de relevancia globalizadora, del establecimiento de una política de Estado nacional para la integración del SAM. A ello podríamos agregar: (a) el reforzamiento de lo hecho ya en Rosario; (b) lo avanzado en la provincia de Santa Fe y (c) una mayor concientización social acerca de la Medicina, sus distintas funciones y las variadas actividades médicas mediante las nuevas tecnologías de información y de comunicación, que incluye a los *mass media*. Ello conduciría a un cambio perceptivo en la sociedad con su consiguiente jerarquización progresiva, la que conllevaría un mayor prestigio social y su aumentada valoración tanto en los antecedentes

personales cuanto en la retribución de las prestaciones. A la vez y a efectos de equilibrar (no, de invertir) la influencia de las especialidades, cabría acrecentar en los currículos médicos de grado y de posgrado: (a) las competencias y las capacitaciones relacionadas con la APS desde la Pediatría hasta la Geriatria, (b) el número de docentes expertos en APS y comprometidos con ella, (c) el entrenamiento científico-tecnológico en dificultad progresiva a lo largo de la carrera en tanto aporte esencial para el desarrollo del pensamiento crítico, clave para el diagnóstico, y para el de los comportamientos éticos, capitales para el ejercicio profesional, y (d) los factores facilitadores (repetición, estímulo, compromiso e involucramiento activos, estudios individuales de adquisición cognoscitiva, retorno sobre la información vía multimedia, visualización y multitarea) surgidos de recientes avances en las neurociencias(18)³. Todo ello, según entendemos, redundaría beneficiosamente sobre los saberes de los egresados de currículos de esta naturaleza. Además, podría sumarse a lo dicho lo sugerido por Borell y col. (2008) sobre la instauración de residencias orientadas hacia APS (por ejemplo: medicina familiar), capaces de incrementar el número de profesionales a ella dedicados (6).

Finalmente, valoramos que el eficiente cumplimiento de la APS satisface un altísimo porcentaje de las consultas médicas mediante el solo expediente de una óptima evaluación clínica y de exámenes complementarios, acertadamente seleccionados y accesibles. Este tradicional comportamiento médico resulta básico dentro de una verdadera APS, la que, en modo alguno, debe ser confundida con una atención primitiva de reducida calidad para personas de bajos recursos.

³Los ítems c y d resultan aplicables a cualquier tipo de formato curricular

Referencias

1. García JC. La Educación Médica en América Latina. Oficina Panamericana de la Salud. Publicación Científica N° 255, Washington, USA; 1972
2. Carrera LI, Enría GT, D'Ottavio AE. La atención primaria de la salud y la especialización médica: ¿Categorías opuestas o complementarias?. *Educ. méd* 2004; 7: 132-139
3. Enria, G. Staffolani C: Atención Primaria de la Salud: Obstáculos para su concreción. III Congreso Internacional de Medicina General XI Congreso del equipo de Salud, Santa Fe (Argentina), 2001
4. Arthur D, Drury J, Sy-Sinda MT, Nakao R, López A, Gloria G et al. A primary health care curriculum in action: the lived experience of primary health care nurses in a school of nursing in the Philippines: a phenomenological study. *Int J Nurs Stud* 2006; 43: 107-112
5. Irlam JH, Keikelame MJ, Vivian LM. Integrating the Primary Health Care Approach into a Medical Curriculum: a program logic model. *Afr J Health Prof Educ* 2009; 1: 8-9
6. Borell RM, Godue C, García Dieguez M. La formación en Medicina orientada hacia la Atención Primaria de la Salud. Organización Panamericana de la Salud, Washington, USA; 2008
7. Lenzer J. Only a fifth of US medical students choose primary care. *BMJ* 2011; 342, Disponible en Internet: (Acceso 1 mayo 2011)
8. Báscolo E, Yavich N. Gobernanza del desarrollo de la APS en Rosario, Argentina. *Rev. Salud Pública* 2010; 12: 89-104
9. Carrera LI, Tellez TE, D'Ottavio AE. Implementing a problem - based learning curriculum in an Argentinean medical school: implications for developing countries. *Acad. Med* 2003; 78: 798-801
10. Tarrés MC, Gayol MC, Montenegro SM, D'Ottavio AE. Una propuesta pedagógica para la formación en investigación en el grado de Medicina. *Quaderns Digitals* 2008;54 Disponible en Internet: (Acceso 7 junio 2011)
11. D'Ottavio AE. Transformaciones curriculares y clase magistral tradicional en la enseñanza médica. *Actual. Med* 2009; 94: 30-35
12. Bassan ND, D'Ottavio AE. Reflexiones sobre cambios curriculares médicos. *RECS* 2010; 7: 7-11
13. Gayol MC, Tarrés MC, García Sánchez E, D'Ottavio AE. Aproximación sistemático-diacrónica para el desarrollo progresivo de competencias investigativas del saber-hacer en el grado y el postgrado del área salud. *RIE Digit@I* 2011; 55: 1-9, Disponible en Internet: (Acceso 20 setiembre 2011)
14. Bourdieu, P. Capital cultural, escuela y espacio social. Siglo Veintiuno Editores, Buenos Aires, Argentina; 2003

15. D'Ottavio AE. Ser Médico. Reflexiones sobre la formación y la práctica médicas. Editorial Homo Sapiens, Rosario, Argentina; 2001

16. D'Ottavio AE. An equilibrate triad for an integral medical education (Rapid Response to Alex Stockdale's letter: Medical education must be more patient centred: Good in theory but not in practice BMJ on line 2006; 333:920 Disponible en Internet: (Acceso 1 octubre 2011)

17. Mc Keachie W. Research on teaching at the college and university level. En: Gage NL (ed.): Handbook of research on teaching. Rand McNally Eds., Chicago, USA; 1963

18. Friedlander, MJ, Andrews L, Armstrong EG, Aschenbrenner C, Kass JS, Ooden P et al. What Can Medical Education Learn From the Neurobiology of Learning?. Acad. Med 2011; 86: 415-420

Úlceras neurotróficas corneales bilaterales asociadas a neuralgia del trigémino

BILATERAL NEUROTROPHIC CORNEAL ULCERS ASSOCIATED WITH TRIGEMINAL NEURALGIA

González Gallardo, M.Carmen (1), Cantero Hinojosa, Jesús (2), García Serrano, José Luis (1), González Andrades, Miguel (1)

1)Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

2)Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

1. Antecedentes e historia clínica actual

Un paciente varón de 60 años acudió al servicio de Oftalmología por molestias de tipo irritativo a nivel ocular asociando visión borrosa. Al mismo tiempo se encontraba en seguimiento por el servicio de Neurología por presentar una neuralgia del trigémino bilateral desde hacía tres años, sufriendo en primer lugar parestesias a nivel del ángulo mandibular izquierdo para luego evolucionar a una hipoestesia progresiva en hemicara inferior izquierda que se extendía hacia la hemicara derecha dificultando la masticación. Asimismo refería dolor que se extendía hacia la región orbicular y frontal bilateral. Además de ello, entre sus antecedentes sólo destacaba el haber padecido un herpes zoster facial previo a dicha neuralgia.

Tras varios años de evolución del cuadro y a pesar de los múltiples tratamientos empleados, el paciente continuaba padeciendo una neuralgia del trigémino bilateral asociando parestesias en el territorio del mismo, que respondía parcialmente a tratamiento corticoideo.

2. Exploración física

A nivel neurológico, se observó una hipoestesia e hiperalgesia severa alternante

a nivel facial en región frontal y paramedial bilateral sin exceder el territorio trigeminal. También se apreció una afectación similar en la mucosa de la cavidad oral, siendo más severa en el lado izquierdo.

El resto de la exploración neurológica así como la exploración de los distintos órganos y sistemas, excluyendo la esfera oftalmológica, fueron normales.

A nivel oftalmológico, el paciente presentaba una agudeza visual de cuenta dedos en su ojo derecho (OD) y 0,15 en su ojo izquierdo (OI). A la exploración en la lámpara de hendidura, se evidenció la existencia de grandes úlceras corneales que afectaban al área central de ambas córneas (figura 1). Los bordes de dichas úlceras se mostraban engrosados aunque no asociaban infiltrado inflamatorio alguno. Se observaron pliegues a nivel de la membrana de Descemet, así como un edema estromal perilesional. El reflejo corneal estaba abolido en ambos ojos.

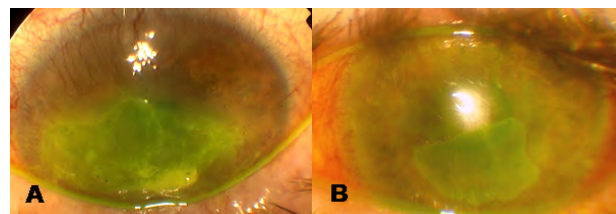


Figura 1. (A) Se observa defecto epitelial corneal en ojo derecho que ocupa área corneal central que capta fluoresceína. (B) Defecto epitelial de menor extensión que en ojo derecho, pero que afecta al eje visual del ojo izquierdo.

3. Pruebas complementarias

Se realizaron al paciente múltiples estudios por parte del servicio de Neurología para hallar la causa de la clínica que presentaba éste. Se solicitaron analíticas sanguíneas con estudio de hemograma, bioquímica, coagulación, proteinograma, serologías y marcadores tumorales siendo todos los resultados compatibles con la normalidad. Únicamente se evidenció un hipertiroidismo subclínico que no explicaba la sintomatología del paciente.

Por otro lado, se realizó un estudio por parte del servicio de Sistémicas que descartó causa autoinmune. Asimismo, se realiza un estudio electrofisiológico (blink-reflex) el cual evidenció una alteración bilateral del arco trigémino facial con nivel lesional central en la porción lateral del bulbo. Ante este hallazgo, que apuntaba hacia un posible origen de la lesión a nivel central, se realizaron múltiples estudios de neuroimagen (tomografía de coherencia óptica y resonancia nuclear magnética con/sin contraste) así como una punción lumbar para analizar el líquido cefalorraquídeo (LCR) realizando citología, proteinograma y serología del mismo para evaluar la existencia de una posible patología infiltrativa. Todos los resultados de neuroimagen fueron compatibles con la normalidad. El estudio del LCR mostró la existencia de una inflamación crónica inespecífica al encontrarse una escasa celularidad constituida por linfocitos, acúmulos de polinucleares y alguna célula monocitaria.

A nivel oftalmológico se realizó test de Schimer que reveló un déficit moderado de lágrima. También se valoró la sensibilidad corneal, demostrando la abolición del reflejo corneal en ambos ojos, siendo dicha disminución de sensibilidad algo más marcada en el OI.

4. Diagnóstico diferencial

El cuadro general que presenta el paciente se caracteriza por la parestesia del trigémino bilateral que sufre. Dadas las características clínicas que presentaba, hubo que realizar un diagnóstico diferencial descartando posibles causas de alteración del nervio trigémino como son: lesiones químicas (causticaciones), lesiones tumorales a nivel central o patologías infiltrativas de tipo infeccioso o inflamatorio a

dicho nivel. A la vista de los resultados neurofisiológicos y con el fin de descartar la posibilidad de una alteración central como una lesión ocupante de espacio o una infiltración, se realizaron pruebas de neuroimagen y estudio del LCR, que descartaron dichas patologías. Además, también se descartaron la coexistencia de otras patologías sistémicas que pudieran afectar a la inervación corneal como son la diabetes y la esclerosis múltiple.

Por otro lado, en relación con el cuadro oftalmológico, se planteó un síndrome de ojo seco severo como posibilidad diagnóstica. Dicha patología puede producir úlceras corneales bilaterales de forma simétrica, como es el caso de este paciente, el cual además presentaba a la exploración oftalmológica, una disminución en el menisco lagrimal así como una disminución en la secreción lagrimal evidenciada mediante el test de Schirmer. Sin embargo, pudimos descartar que sólo la alteración de la película lagrimal fuera la causa del trastorno ocular que presentaba el paciente, ya que el cuadro no mejoró tras la administración de lubricantes artificiales. Además, las características patomorfológicas que presentaban las úlceras junto con la hipoestesia corneal objetivada, coincidían con la presentación típica de las úlceras corneales neurotróficas.

Por último, hay que tener en cuenta otras posibles etiologías, relacionadas también con el desarrollo de úlceras corneales neurotróficas, como son las infecciones virales de repetición (virus del herpes simple, virus del herpes zóster, etc), que son capaces de afectar directamente al nervio trigémino y a la superficie ocular al mismo tiempo, produciendo a nivel corneal una queratitis herpética.

5. Prueba diagnóstica y diagnóstico final

La realización del estudio electrofisiológico blink-reflex que sugirió una alteración bilateral del arco trigémino facial con nivel lesional central en la porción lateral del bulbo y la evidencia de una sensibilidad corneal alterada tras el test de sensibilidad corneal llevado a cabo, junto con el resto de datos obtenidos en la exploración realizada así como la ausencia de hallazgos a nivel de las pruebas de imagen, nos condujeron al diagnóstico oftalmológico final: úlceras corneales neurotróficas bilaterales

secundarias a hipoestesia corneal por neuropatía trigeminal bilateral postherpética.

6. Evolución

Se inició tratamiento con lubricantes oculares y pomadas antibióticas para promover la curación de las úlceras corneales observadas. Sin embargo, tras más de un mes de tratamiento, no se produjo la reepitelización de las mismas. Ante la falta de respuesta al tratamiento aplicado, se decidió entonces iniciar terapia con colirio de suero autólogo (SA) al 20% cada 6 horas.

Previamente al tratamiento con SA, fue necesario realizar un recubrimiento conjuntival en OD por una gran disminución del grosor corneal a nivel de una de las úlceras (figura 2). El tratamiento instaurado con suero autólogo (SA) al 20% cada 6 horas logró una regeneración tisular a nivel de la lesión corneal, siendo necesarios 3 meses de tratamiento en OD y 5 meses en OS para alcanzar la curación.

Tras una semana de tratamiento pudimos evidenciar el inicio del proceso de reepitelización de las úlceras corneales acompañado de un incremento en la agudeza visual del paciente. Finalmente, la agudeza visual del paciente, después de 3 meses de tratamiento en OD y 5 meses de tratamiento en OS con SA, fue de 0,4 en ambos ojos. No se alcanzó la unidad de visión por la aparición de leucomas que afectaron al eje visual de ambos ojos (figura 2), asociando estos una gran desestructuración a nivel del tejido corneal que se acompañó de un proceso de neovascularización corneal superficial. Este fenómeno fue más acusado en el OD, al evidenciar un mayor desarrollo de neovasos en la hemicornea inferior, tras el recubrimiento conjuntival y el tratamiento con SA.

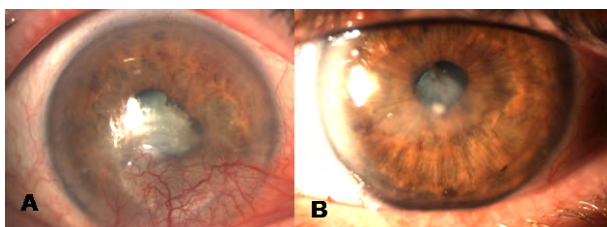


Figura 2. (A) Se observa leucoma corneal en ojo derecho que ocupa área central. Además se puede observar la neovascularización y conjuntivalización que afectan al área corneal inferior. (B) Mínimo leucoma corneal que afecta al eje visual del ojo izquierdo.

7. Discusión

La patología corneal es una de las afecciones oculares a nivel de la población que más afectan a la calidad visual (Whitcher et al 2001)). Entre las patologías que mayor alteración producen en la anatomía y fisiología ocular encontramos aquellas que van a afectar al trofismo corneal. Para mantener dicho trofismo corneal, es necesario que las estructuras que integran la superficie ocular, como son el epitelio conjuntival y corneal, glándulas lagrimales accesorias, así como la unidad funcional que constituyen junto con la película lagrimal, párpados y arcos neurales reflejos (cuya vía aferente principal, está vehiculizada por la rama oftálmica del trigémino), tengan un funcionamiento correcto e integrado. La alteración de cualquiera de estos elementos puede conducir a la aparición de una lesión corneal.

Así, existen patologías como las úlceras neurotróficas que se producen como resultado de una disminución de la sensibilidad corneal por una lesión del nervio trigémino, especialmente de sus ramas nasociliar y nervios ciliares largos, encargados de la innervación sensitiva corneal. La integridad de las terminaciones nerviosas es indispensable en la restitución de la superficie corneal, de modo que gracias a ésta, se libera sustancia P al medio, que participa en la conservación de la integridad del epitelio corneal. La sustancia P tiene una acción sinérgica con el factor de crecimiento similar a insulina, promoviendo la migración celular que dará lugar a la regeneración tisular (Nishida 2007).

La lesión del nervio trigémino puede ser debida a varias causas, entre las que destacan: infecciones virales de repetición (queratitis herpética), lesiones químicas (causticaciones) y la cirugía corneal (Hamrah et al 2010). También existen algunas patologías sistémicas que pueden afectar a la innervación corneal como son la diabetes y la esclerosis múltiple (Nishida et al 2009). Asimismo, algunos procedimientos a nivel ocular, como son la panfotocoagulación y la cirugía retiniana (cerclaje y vitrectomía) también pueden lesionar las ya citadas fibras nerviosas (Stephan 2006). De todas estas posibles causas, sólo existe en nuestro paciente un antecedente de herpes zoster facial, que es considerado la posible causa del trastorno que presenta en la actualidad. Por otro lado, el que ambos nervios trigéminos

estén alterados en el estudio neurofisiológico, explica la alteración a nivel de la secreción lagrimal debido a una alteración del nervio lagrimal, rama del nervio trigémino.

Si bien el diagnóstico clínico de estas patologías se orienta fácilmente a partir de la historia y los hallazgos clínicos, el tratamiento de las úlceras neurotróficas es uno de los más difíciles entre todas las enfermedades que afectan a la córnea (Bonini 2003). Dentro de esta complejidad a nivel terapéutico, el SA ha surgido como una de las pocas opciones de tratamiento que parecen eficaces. El SA es un colirio que se prepara a partir de la sangre que se extrae al sujeto. Este colirio contiene factores de crecimiento y factores neurotróficos en mayor concentración que la secreción lagrimal, los cuales ponen en marcha la proliferación y diferenciación celular a nivel corneal. En nuestro paciente la pérdida de sensibilidad corneal deriva en un déficit de trofismo, y por lo tanto, de factores neurotróficos, por lo que el SA emerge como una opción terapéutica idónea.

Por otro lado, hay que tener en cuenta la ausencia de conservantes en este colirio, evitando sustancias como el cloruro de benzalconio. Dichos compuestos, además de ser tóxicos para el epitelio corneal, producen una alteración a nivel de la película lagrimal con lo que muchas veces empeoran la clínica (Van Went et al 2011). El SA, en contraposición, potencia la expresión a nivel del epitelio corneal de receptores de mucina, mejorando la calidad de la película lagrimal. La mucina es la capa más interna de la película lagrimal y la encargada de hacer que ésta se distribuya de modo más uniforme sobre la superficie ocular, confiriéndole además una mayor estabilidad. Por ello, el SA incrementa la estabilidad de la película lagrimal, propiedad sumamente importante para lograr la estabilización del proceso lesional a nivel corneal de nuestro paciente.

En el caso presentado, el SA ha promovido la regeneración tisular a nivel de las lesiones corneales, y dado que existía ya un daño estructural previo a nivel del estroma corneal, la curación de la úlcera asoció una fibrosis corneal leucomatosa. Por ello, para evitar este tipo de secuelas que afectan a la agudeza visual de los pacientes afectados con úlceras neurotróficas, deberíamos de introducir precozmente el tratamiento con SA, para que el proceso de regeneración tisular se produjera antes de que la lesión afecte al estroma corneal, evitando así la formación de

opacidades corneales.

Referencias

1. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)* 2003; 17(8): 989-95.
2. Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, Zheng L, Shahatit BM, Bayhan HA et al. Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2010; 117(10): 1930-6.
3. Nishida T, Yanai R. Advances in treatment for neurotrophic keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20(4): 276-81.
4. Nishida T et al. Persistent epithelial defects due to neurotrophic keratopathy treated with a substance p-derived peptide and insulin-like growth factor 1. *Jpn H Ophthalmol* 2007; 51(6): 442-7.
5. Stephan D. Autologous Serum for the treatment of corneal epithelial abrasions in diabetic patients undergoing vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 207-211.
6. Van Went C, Alalwani H, Brasnu E, Pham J, Hamard P, Baudouin C, Labbé A. Corneal sensitivity in patients treated medically for glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophtalmol* 2011; 34(10): 684-90.
7. Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhayay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 214-21.

Fisiopatología del dolor neuropático

NEUROPATHIC PAIN PHYSIOPATHOLOGY

Raimundo Carlos García

Catedrático de la Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Resumen

El dolor neuropático constituye un importante problema para el médico debido a su relativa frecuencia y a su difícil tratamiento. Surge como consecuencia de distintas enfermedades o lesiones del sistema somatosensorial central o periférico, determinantes de una serie de alteraciones funcionales que conllevan una disminución del umbral de excitación de los nociceptores para distintos estímulos, la génesis de impulsos ectópicos, una inadecuada conexión sináptica o un fallo en los mecanismos de control endógeno del dolor, tanto de carácter inhibitorio o facilitador de la transmisión dolorosa. También surgen cambios estructurales reflejados en una neurogénesis anormal o incluso la propia muerte de células nerviosas. Los mecanismos por los cuales se producen estas alteraciones son muy complejos, pero en muchas ocasiones tienen una importante base en la reacción inflamatoria e inmunológica que acompaña a los procesos etiológicos de este dolor. Como consecuencia de tal reacción se promueven modificaciones en estructuras moleculares de naturaleza proteica, algunas de las cuales conforman canales iónicos y receptores de membrana que juegan un importante papel en la nocicepción. Además, en algunos casos, para que aparezca el dolor neuropático, junto a las lesiones nerviosas, es necesaria la concurrencia de factores genéticos que dan lugar a polimorfismos, responsables de la presencia de subtipos no fisiológicos de canales y receptores y también de cambios en la biodegradación de los fármacos, hechos que pueden explicar que la sensación dolorosa sea muy variable de unos individuos a otros o que la respuesta analgésica sea también muy dispar. A pesar de que en los últimos años se han producido considerables avances en el conocimiento de los mecanismos de producción del dolor neuropático, será preciso profundizar más aún para saber cuales son los responsables de las alteraciones funcionales o estructurales en humanos, con objeto de dirigir hacia ellas una terapéutica correctora más específica, para hacerla así, mucho más eficaz.

Palabras clave: Dolor neuropático, mecanismos, fisiopatología.

Abstract

Neuropathic pain is a major problem for the physician due to its relative frequency and its difficult treatment. Arises from various diseases or injuries of the peripheral or central somatosensory system, determining a series of functional changes that involve a decrease in excitation threshold of nociceptors to other stimuli, the genesis of ectopic impulses, inadequate or faulty synaptic connection in the mechanisms of endogenous pain control, both inhibitory or facilitative nature of pain transmission. Structural changes occur also reflected in an abnormal neurogenesis or indeed the death of nerve cells. The mechanisms by which these alterations occur are very complex, but often have a strong base in the inflammatory and immunologic processes accompanying the etiology of this pain. As a result of this reaction are promoted changes in molecular structures of protein nature, some of which form ion channels and membrane receptors that play an important role in nociception. Moreover, in some cases, to display neuropathic pain, with nerve damage, is required the concurrence of genetic polymorphisms that lead to responsible for the presence of physiological subtypes of channels and receptors and changes in biodegradation of the drug facts can explain the sensation of pain is highly variable from one individual to another or that the analgesic response is also very uneven. Although in recent years have seen considerable progress in understanding the mechanisms of neuropathic pain, will require even deeper to find out which are responsible for structural or functional changes in humans, in order to head them a more specific corrective therapy to make it so much more effective.

Keywords: Neuropathic pain, mechanisms, physiopathology.

1. Introducción

El dolor neuropático constituye un problema clínico de primer orden debido a sus especiales características, referentes a la intensidad con la que se manifiesta, a su forma de presentación y a su cronicidad, así como a la escasa o moderada eficacia que tiene la medicación analgésica habitual, todo lo cual determina, en la mayoría de las ocasiones, un deterioro importante en la calidad de vida de los enfermos que lo padecen. A diferencia del dolor nociceptivo, el neuropático surge a menudo de forma espontánea, sin causa aparente que lo provoque, pudiendo ser continuo o intermitente y se describe habitualmente por los pacientes, como lancinante, quemante, o como descarga eléctrica; otras veces este dolor puede ser provocado por estímulos que en condiciones de normalidad no lo producen (alodinia) o bien puede manifestarse como una respuesta exagerada en relación a la intensidad del estímulo nociceptivo (hiperalgesia). Además es frecuente encontrar, junto al dolor, otros trastornos de sensibilidad como parestesias y disestesias y, paradójicamente, en algunos casos, hipoestesia en zonas adyacentes a las de hipersensibilidad. Al persistir a lo largo del tiempo, el dolor neuropático, deja de ser un síntoma para convertirse en enfermedad.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*IAPS*), definió al dolor neuropático como "dolor iniciado o causado por una lesión primaria del sistema nervioso" (1). Esta definición ha sido objeto de debate al considerar algunos autores su poca precisión para identificar ciertas formas del mismo. Por ello, recientemente, un grupo de investigadores de la misma Organización, (2) ha propuesto una nueva definición conceptuándolo como "un dolor que se presenta como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial periférico o central", considerando así un amplio rango de situaciones clínicas que cursan con dolor de este tipo, comprendiendo desde el dolor que acompaña a las neuropatías periféricas hasta el que surge tras accidente cerebrovascular.

El dolor neuropático aparece con frecuencia en la práctica clínica, habiéndose referido que la incidencia de este padecimiento, entre la población general, oscila entre un 1.5% y un 8.2% (3,4), variabilidad debida, seguramente, a la diferente interpretación que se hace del mismo, consecuencia a su vez de la falta de

pruebas objetivas para su diagnóstico preciso. Las lesiones o enfermedades que pueden causar dolor neuropático son numerosas y de diversa naturaleza, pudiendo clasificarse en cuatro grandes apartados, atendiendo a la localización o distribución anatómica de las mismas (Tabla I).

<p>1. Lesiones asimétricas focales o multifocales del sistema nervioso periférico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuralgias craneales: trigeminal, glossofaríngea y laríngea • Compresión nerviosa: Postraumática, síndrome del túnel carpiano, compresión de raíces (herniación de discos intervertebrales). • Neuroma: Postraumático, postoperatorio, tras amputación, Neuralgia de Morton. • Neuropatías de plexo: Postraumáticas, neuritis idiopática del plexocervicobraquial ó lumbosacro; infiltrativas tumorales; posradiación. • Mono-oligoneuropatías diabéticas: Oftalmoplejia aguda; neuropatía toracoabdominal aguda; radiculoplexoneuropatía diabética aguda (amiotrofia aguda) • Neuropatías angiopáticas: Inflamatorias, oclusivas, isquémicas. • Neuropatías infecciosas: Postherpética, borreliosis, sífilis, pelagra, herpes simple, SIDA. <p>1. Lesiones generalizadas del sistema nervioso periférico (polineuropatías):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metabólicas: Diabetes, pelagra, beri-beri. • Tóxicas: Etanol, talio, arsénico, mercurio acrilamida, dinitrofenol, pentaclorofenol. • Medicamentosas: Citostáticos, isoniazida, antiretrovirales, disulfiram, isoniazida, nitrofurantoína, metiltiuracilo, cloranfenicol, metronidazol, sales de oro. • Postinfecciosas o inmunológicas: Neuropatías desmielinizantes inflamatorias agudas y crónicas; neuropatía asociada a enfermedad de Sjogren, amiloidosis adquirida asociada a crioglobulinas. • Hereditarias: Neuropatía amiloide; enfermedad de Fabry; neuropatía sensorial hereditaria. • Otras polineuropatías: Eritromelalgia
<p>2. Lesiones del sistema nervioso central:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isquemia, hemorragias o malformaciones arteriovenosas, (particularmente en tálamo, vía espinotalámica ó proyecciones talamocorticales). • Traumatismos medulares ó craneales. • Siringomielia y siringobulbia. • Enfermedades inflamatorias del SNC: (Esclerosis múltiple, mielitis, sífilis. • Tumores y abscesos.
<p>3. Alteraciones neuropáticas complejas. (Sin lesión evidente):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes de dolor regional complejo tipos I y II (distrofia refleja simpática, causalgia).

Tabla I: Enfermedades y lesiones que causan dolor neuropático.

Aunque en todos los procesos referidos en la misma el dolor es un síntoma predominante, es preciso señalar que esta sensación puede ser variable de unos enfermos a otros, a pesar de que la enfermedad ó lesión que lo origina sea la misma; por el contrario, el dolor puede manifestarse de una forma muy similar en enfermedades tan diferentes como la diabetes o el herpes zoster. Por ello, el dolor neuropático no puede explicarse contemplando únicamente el lugar o el tipo de lesión o enfermedad que lo produce; conviene hacer un análisis adicional desde una perspectiva fisiopatológica, intentando comprender los mecanismos subyacentes que en principio lo desencadenan y sobre todo los que propician su persistencia, puesto que ello puede ayudar no solo a una determinación mas precisa de su naturaleza, sino también, y sobre todo, a escoger y seleccionar su mejor terapéutica.

Consideraciones previas de carácter fisiológico: La sensación dolorosa se inicia normalmente por la activación de nociceptores periféricos incluidos en los terminales de fibras nerviosas amielínicas de tipo C que responden a diferentes estímulos: mecánicos, térmicos, químicos, sustancias mediadoras de la inflamación y capsaicina. Los axones de estas fibras conducen lentamente los impulsos dolorosos. El estímulo de otros receptores, situados en el origen de fibras mielinizadas de tipo Ad, también causa dolor en respuesta a la estimulación mecánica y a temperaturas superiores a 43° C, siendo la transmisión a través de estas fibras mucho mas rápida que la que acontece por las anteriores. Esta transmisión a diferente velocidad de los estímulos dolorosos, explica el por qué tras una lesión tisular el dolor se percibe en dos fases: Una inicial de escasa duración y de carácter punzante y otra posterior, más sorda y persistente, como consecuencia de la activación de los nociceptores de fibras Ad y C, respectivamente. Las neuronas periféricas de la vía nociceptiva conectan con otras ubicadas en el asta posterior de la medula, cuyos axones ascienden por los haces espinotalámicos hasta los núcleos talámicos, donde hacen sinapsis con otras que a su vez se proyectan sobre la corteza cerebral. Desde dichos haces también se establecen conexiones con elementos neuronales de la formación reticular medular, con el bulbo raquídeo, protuberancia y sustancia gris periacueductal; los estímulos nociceptivos que llegan a estas estructuras provocan las respuestas reflejas de carácter vegetativo así

como los efectos emocionales y desagradables que acompañan a la sensación dolorosa. Junto a estas vías por donde se conducen los estímulos dolorosos desde la periferia hasta los centros supraespinales, existen otras que, desde aquí, descienden hasta la medula contribuyendo de forma importante en la modulación del dolor. Las neuronas primarias de este sistema descendente se ubican en la corteza del lóbulo frontal, en el hipotálamo y en estructuras del sistema límbico, emitiendo axones que llegan al bulbo raquídeo y núcleos adyacentes de la formación reticular; en estos lugares hacen sinapsis con células nerviosas cuyas fibras descienden hasta el asta posterior de la medula, ejerciendo una influencia inhibitoria de la transmisión dolorosa a este nivel, aunque en circunstancias patológicas pueden, por el contrario, facilitar la dicha transmisión de los impulsos dolorosos que llegan desde la periferia hasta las neuronas secundarias espinales.

En principio, el dolor es un proceso fisiológico de defensa del organismo para prevenir un daño añadido al que causa la lesión inicial. En situación de normalidad, cuando los estímulos dolorosos decrecen en intensidad, dicha sensación va menguando progresivamente hasta desaparecer. Sin embargo, al producirse un daño neuronal, se operan cambios estructurales y funcionales en distintos puntos de la vía nociceptiva, que alteran la génesis y el procesamiento de los impulsos dolorosos y ello determina la permanencia del dolor, aun cuando dichos estímulos sean mucho menos intensos o incluso hayan desaparecido. Dichos cambios son numerosos y complejos; por ello, para una mejor comprensión, podemos considerar por separado los que ocurren en la porción periférica de las vías del dolor y aquellos otros que suceden en estructuras del SNC: en la medula y en los centros supraespinales.

2. Mecanismos de producción del dolor neuropático

ALTERACIONES EN LA PERIFERIA DE LA VÍA NOCICEPTIVA

Cuando se produce un daño de estas neuronas primarias de la vía nociceptiva, éstas responden ante estímulos nocivos de distinta naturaleza generando dolor de una manera anómala: Unas veces, tal respuesta dolorosa

es muy amplia en relación a la que normalmente producen tales estímulos; otras, tal respuesta surge espontáneamente, sin estímulo alguno y en otras ocasiones se desencadena por otros que habitualmente no originan dolor. Los cambios electrofisiológicos que acompañan a estas alteraciones en la respuesta dolorosa, han sido observados en neuronas aferentes primarias nociceptivas de tipo C tras lesiones nerviosas provocadas en experimentación animal, así como en los axones proximales de neuromas de pacientes amputados con dolor de miembro fantasma (5,6). Del mismo modo se ha referido que en fibras Ab dañadas se generan ráfagas de potenciales de acción de alta frecuencia, que llegan hasta la medula (7), atribuyéndose a esta alteración de la electrogénesis la aparición de parestesias y disestesias. Además, algunos de los potenciales registrados en las fibras nerviosas no se originan en los nociceptores periféricos sino, fuera de ellos, en el trayecto de los axones o en los cuerpos neuronales situados en los ganglios de las raíces dorsales correspondientes. Estos impulsos ectópicos no solo aparecen en las fibras lesionadas, sino también en fibras no dañadas (8), explicándose así el dolor espontáneo manifestado por los pacientes en territorios vecinos a los del nervio afectado (hiperalgesia secundaria). Las descargas repetitivas que tienen un punto de origen en el trayecto de un axón o en el propio cuerpo celular de una célula nerviosa primaria dañada, pueden alcanzar neuronas vecinas intactas, que de esta forma se despolarizan, produciéndose una especie de acoplamiento electrotónico interaxónico (9). Este fenómeno determina que un estímulo doloroso se conduzca por múltiples axones aferentes, e incluso eferentes. La comunicación anormal interneurononal puede darse, también, entre fibras aferentes primarias gruesas y delgadas, lo cual podría añadir una explicación adicional al por qué del dolor producido por excitación de aferentes táctiles (alodinia). En definitiva, tras el daño de un nervio periférico, se produce un estado de hipersensibilidad de las neuronas nociceptivas que provoca la génesis de impulsos dolorosos con estímulos por debajo del umbral de excitación de los nociceptores o bien el nacimiento de otros impulsos fuera de estos receptores.

Para dilucidar los mecanismos que conducen a este estado de hipersensibilidad de las neuronas periféricas de la vía nociceptiva, han sido llevadas a cabo numerosas

investigaciones, fundamentalmente en modelos de experimentación animal; de ellas se puede deducir que tales mecanismos de producción son complejos y variados, aunque en conjunto se integran en el proceso conocido como plasticidad neuronal que representa la capacidad de respuesta, funcional y morfológica, que tienen estas células para suplir las deficiencias funcionales provocadas por la lesión nerviosa. El dolor neuropático expresaría una deficiente adaptación de la neuroplasticidad a la situación promovida por dicha lesión (10).

En el desarrollo del dolor neuropático acontecen a nivel periférico tres procesos trascendentes: La reacción inflamatoria e inmunológica, la neurogénesis anormal y las alteraciones en las estructuras moleculares de las neuronas primarias nociceptivas, que afectan esencialmente a canales iónicos y receptores de membrana.

Reacción inflamatoria e inmunológica. La sensibilización de neuronas aferentes periféricas se desarrolla temporalmente obedeciendo a diferentes mecanismos que se van involucrando entre sí de forma progresiva para perpetuar la sensación dolorosa. Poco después de producirse una lesión nerviosa se desencadena en torno a la misma una reacción inflamatoria e inmunológica, que conlleva la infiltración del foco lesivo por células próximas al nervio. Estos hechos, aunque han sido referidos mas frecuentemente en trabajos efectuados utilizando distintos modelos de dolor neuropático experimental en animales, se pueden corresponder con los que suceden en el hombre. En este sentido, es preciso señalar que aproximadamente la mitad de los casos clínicos de dolor neuropático, están asociados con infección o inflamación de nervios periféricos, procesos que implican la activación del sistema inmunológico. Por todo ello, algunos autores proponen que este tipo de dolor debe considerarse como un trastorno neuro-inmune (11), que conllevaría, aparte de la activación del complemento, la participación de distintas células: unas, que acudirían al área de la lesión nerviosa desde la circulación general, como neutrófilos, macrófagos y linfocitos y otras, mas cercanas al nervio, como células endoteliales, mastocitos y células de Schwann.

La reacción inflamatoria se inicia con la activación de los distintos componentes del complemento, proceso importante para que

se produzca la desmielinización, un prerrequisito para la regeneración nerviosa (12). En las primeras horas tras el daño nervioso se promueve la degranulación de los mastocitos, la infiltración por neutrófilos y la activación de células de Schwann, todo lo cual conlleva la liberación de distintos mediadores de la inflamación tales como, histamina, prostaglandinas, factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucinas (IL-1b, IL-2 y IL-6) sustancias todas ellas que incrementan la sensibilidad al dolor de los nociceptores (13). Las diferentes células mencionadas tienen además alguna participación particular. Así, los neutrófilos contribuyen adicionalmente en la respuesta inflamatoria mediante la producción de radicales superóxido y otras especies reactivas al oxígeno (14). Las células de Schwann, tras las lesiones de nervios periféricos, adquieren la capacidad de proliferar, migrar y secretar otros mediadores, tales como factor de crecimiento nervioso (NGF)(15) y el factor neurotrófico glial (GDNF)(16) que contribuyen a la degeneración walleriana y a la subsiguiente regeneración nerviosa(17). Los macrófagos infiltran a los nervios dañados en los primeros días tras la lesión y ello conlleva la liberación de otros mediadores quimiotácticos que intervienen en los procesos de fagocitosis e infiltración celular de las fibras nerviosas. Estas células, además, presentan antígenos en superficie capaces de activar linfocitos T. Las fibras nerviosas dañadas quedan infiltradas por linfocitos a los dos o tres días de producirse dicho daño, un proceso que persiste varias semanas después, lo que puede significar que este fenómeno de infiltración linfocitaria es trascendente en el establecimiento de la cronicidad del dolor neuropático. A este respecto se conoce que algunos de estos linfocitos (Th1 y Th17) producen citocinas proinflamatorias, aunque también se ha referido que otros (Th2) originan la liberación de citocinas antiinflamatorias y de péptidos opiáceos endógenos (18, 19).

La activación inmunológica no queda restringida al trayecto axonal de nervios periféricos, sino que también alcanza a los cuerpos celulares de neuronas sensoriales situadas en los ganglios de las raíces dorsales. Estos ganglios contienen otras células próximas a los cuerpos celulares neuronales, como células satélites derivadas de la glía, células dendríticas, macrófagos y células endoteliales. Las células derivadas de la glía cuando se activan pueden liberar aminoácidos

excitadores y L-arginina, que son el sustrato para la producción neuronal de óxido nítrico, así como de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento neuronal. Esta activación alcanza un máximo a las dos ó tres semanas de producirse la lesión y persiste durante más de dos meses, periodo durante el cual también se constata la infiltración del cuerpo de estas neuronas ganglionares, por neutrófilos, macrófagos y linfocitos T(20) cuya activación desencadena los efectos anteriormente mencionados.

En definitiva, como consecuencia de la lesión de un nervio periférico y tejidos vecinos se produce una reacción neuroinflamatoria que, en ciertos casos, se perpetúa por la activación de células inmunocompetentes de distinto tipo, produciéndose en exceso varias sustancias químicas con capacidad para incrementar la excitabilidad de las membranas neuronales. Entre estos neuromoduladores juegan un papel importante citocinas proinflamatorias tales como TNF, IL-1 e IL-6. Así, se ha referido que la aplicación de TNF en nervios intactos de animales de experimentación, da lugar a descargas de potenciales ectópicos en fibras Ad, Ab y C así como a un descenso del umbral de excitación mecánica requerido para activar fibras C (21, 22). También se ha observado que, junto a estos cambios electrofisiológicos, la aplicación de TNF provoca hiperalgesia térmica y alodinia mecánica (23). Son varios los mecanismos invocados para explicar estos efectos de TNF: Por un lado, la activación del factor nuclear kappa B que induciría transcripción de genes que modulan la producción de citocinas proinflamatorias (24). También se ha descrito que este factor activaría ciertas cinasas, lo que conduciría a una mayor entrada de Na en las neuronas, razón última para disminuir el umbral de excitación y desencadenar la descarga de potenciales ectópicos(25). De estas distintas investigaciones se puede deducir que el TNF induce cambios en estructuras moleculares del núcleo o de las membranas neuronales que a su vez alteran la producción y características fisiológicas de ciertos neurotransmisores, receptores y canales iónicos, no solo en las fibras dañadas sino también en las no lesionadas, resultando de todo ello la manifestación clínica de esta sensación anormal del dolor (26). Algunas experiencias hechas administrando anticuerpos anti-NGF han mostrado la eficacia terapéutica de estos compuestos, lo cual sería la contrapueba para corroborar la

trascendente participación de esta sustancia en la génesis y mantenimiento del dolor neuropático, después de producirse un daño nervioso periférico (27). De una manera similar otras interleucinas tales como la interleucina 1β incrementan la excitabilidad neuronal; se ha comprobado que esta sustancia aumenta el flujo de Na a través de canales voltaje dependientes (28); algunos autores refieren, también, que esta interleucina incrementa la entrada de Ca y/o inhibe la salida de K de células nerviosas en el SNC (29). Otras interleucinas y quimocinas pueden contribuir, además, retroalimentando la infiltración y activación de células inmunitarias en el sitio de la lesión.

Estas alteraciones bioquímicas en el entorno a los aferentes primarios dañados, también propicia cambios fenotípicos neuronales que determinan la producción anómala de ciertos neuromoduladores. Así ocurre, por ejemplo, con la sustancia P que, en condiciones de normalidad, sólo se libera desde las fibras delgadas de tipo C que alcanzan las neuronas nociceptivas ubicadas en las láminas superficiales del asta dorsal de la medula; sin embargo, cuando se produce una lesión nerviosa, esta sustancia también se genera en las fibras gruesas de tipo Ab que hacen sinapsis con neuronas de capas espinales más profundas y ello puede contribuir a que se promuevan respuestas dolorosas ante estímulos que normalmente resultan indoloros (30,31). De una manera similar, tras lesiones de nervios periféricos, se ha observado que determinadas neuronas de los ganglios de la cadena dorsal producen, de manera extraordinaria, sustancias como péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y factor neurotrófico derivado cerebral (BDNF), que favorecen el incremento de la sensibilidad de las neuronas espinales (32,33).

Neurogénesis anormal. Es bien conocido que tras la lesión parcial de una fibra nerviosa, algunos axones degeneran y otros desarrollan brotes distales para formar un neuroma; algunos de estos brotes siguen creciendo en el mismo sentido, hasta alcanzar antiguos territorios periféricos, superponiéndose de esta manera las zonas de inervación por fibras intactas con otras ahora inervadas por los distintos axones regenerados, lo cual posibilita la génesis de un mayor número de mensajes nociceptivos (34). Este proceso de regeneración nerviosa está comandado por el factor de crecimiento nervioso (NGF) de

manera que cuando se administran sustancias que se comportan como anti-NGF se impide la formación de estos brotes nerviosos y con ello alteración de la electrogénesis antes citada (35). En esta remodelación nerviosa periférica, tiene también particular relevancia las ramificaciones que emiten las neuronas de carácter simpático hasta alcanzar las neuronas dañadas. En tal sentido, hay que reseñar que cuando se produce tal daño nervioso, las fibras simpáticas postganglionares invaden el neuroma y se ramifican en otro sentido hasta los ganglios raquídeos afectados, donde rodean a los somas de las neuronas gruesas que recogen la sensibilidad (36). Estos cambios en la disposición de las neuronas adrenérgicas están acompañados de un aumento del número y de la sensibilidad de $\alpha 1$ y $\alpha 2$ adrenoreceptores en las fibras aferentes dañadas. Se genera, por tanto, una hiperactividad adrenérgica en la zona nerviosa lesionada que contribuye a incrementar la afluencia de impulsos dolorosos, espontáneos y provocados, que arriban hasta el asta dorsal de la medula. Algunas observaciones clínicas soportan esta idea de hiperactividad adrenérgica. Así, en pacientes amputados, la administración de noradrenalina alrededor del neuroma produce un intenso dolor y por el contrario la guanetidina un alivio del mismo (37, 38). También en las neuralgias postherpéticas y postraumáticas la aplicación de noradrenalina a dosis fisiológicas en el área de la piel dolorosa provoca un incremento del dolor espontáneo y una hiperalgesia mecánica (39).

Alteraciones en estructuras moleculares celulares: Canales iónicos y receptores de membrana. La hipersensibilidad de las neuronas primarias nociceptivas registrada en el dolor neuropático se sustenta de forma fundamental en alteraciones de la síntesis de proteínas enzimáticas o de otras que conforman canales iónicos o receptores de membrana. Este proceso de la síntesis proteica es controlado por numerosos genes; al producirse un daño nervioso, sobreviene un elevado número de cambios transcripcionales que determinan la modificación de dichas estructuras proteicas. Al respecto se sabe que la génesis de impulsos ectópicos, esta asociada a un incremento en la expresión de mRNA para canales de Na voltaje dependientes. El mayor número de estos canales junto al cambio en las propiedades intrínsecas de algunos de ellos, pueden ser las razones principales del descenso del umbral

de excitación y la consecuente hiperactividad neuronal en fibras nerviosas dañadas (40). Esto ocurre no solo en el punto de lesión nerviosa sino también en los cuerpos celulares ubicados en los ganglios de la cadena dorsal (41). El papel que juegan estas estructuras proteicas que conforman los canales sódicos en la génesis del dolor neuropático es, sin duda, importante, aunque no está suficientemente aclarado cual es el que desempeñan de forma particular los distintos subtipos de los mismos. Los estudios de biología molecular nos han aportado algunos datos que nos permiten conocer la existencia de dos grupos principales de canales de Na, según sean sensibles ó no a la tetrodotoxina (TTX); de los primeros, a su vez, se han identificado siete subtipos que se localizan en neuronas nociceptivas y no nociceptivas; de los segundos, los resistentes a TTX, se conocen dos subtipos principales: canales Nav8 y Nav9, que se ubican en las neuronas nociceptoras periféricas, particularmente en fibras de tipo C, activables sólo con estímulos nociceptivos de suficiente intensidad, en condiciones de normalidad. Cuando surge una lesión de una fibra nerviosa, además de incrementarse el número de estos canales "fisiológicos", se altera su distribución a lo largo de la misma, disminuyendo en el soma celular y aumentando en las proximidades del área nerviosa lesionada. Además, en estas fibras lesionadas, se activan algunos subtipos de canales sódicos, como el Nav3, que normalmente permanecen silentes en organismos adultos. Todos estos fenómenos se relacionan con el incremento de la excitabilidad nerviosa y más concretamente con la aparición de potenciales ectópicos (42). De una forma indirecta se ha puesto en evidencia la participación de los canales de Na en la presentación de estas alteraciones electrofisiológicas, mediante el bloqueo de los mismos con lidocaína, lo que da lugar a un alivio del dolor a dosis que no afectan a otra sensibilidad (43). El papel crucial de los canales de Na en la producción del dolor neuropático también se pone de manifiesto en la eritromelalgia, una enfermedad hereditaria que cursa con dolor intenso particularmente en miembros inferiores. Se sabe que ello es debido principalmente a una mutación genética que codifica un subtipo especial de canal de Na voltaje dependiente, Nav7. En estos pacientes se ha observado, mediante registros microneurográficos, una actividad ectópica en aferentes nociceptivos sin que, previamente, se haya producido una lesión física de los mismos (44). Por el contrario, otra

mutación distinta de este mismo canal sódico, ha sido descrita recientemente como causante del síndrome de Indiferencia Congénita al Dolor, que cursa con falta de respuesta dolorosa ante distintos estímulos nociceptivos (45).

La presentación de descargas ectópicas en aferentes primarios dañados también tiene relación con la sobreexpresión de canales de Ca (46), lo cual determina un aumento de los niveles intracelulares de este elemento con el consiguiente incremento en la liberación de neurotransmisores en la sinapsis de las neuronas aferentes con las células del asta posterior, fenómeno que facilitaría la transmisión de los impulsos dolorosos a este nivel. El efecto analgésico, de sustancias como gabapentina, y pregabalina que se fijan de forma selectiva a la subunidad $\alpha_2\delta_1$ de estos canales, bloqueando los mismos e interrumpiendo así el paso de Ca a la célula, se justifica por esta acción (47).

Algunos autores han descrito la participación de otros canales iónicos en la producción del dolor neuropático. Así se ha referido el importante papel que juega otro tipo de canales que regulan corrientes de entrada de Na y K, tras la hiperpolarización de la membrana y que son activados por nucleótidos cíclicos (receptores HCN) (48). Recientemente se ha detallado que un subtipo de estos canales (HCN2), son los que participan de una forma mas importante en la producción de dicha alteración electrofisiológica, abriéndose así otra posibilidad mas especifica en la terapéutica del dolor neuropático mediante el bloqueo selectivo de esta isoforma de canales HCN2 (49).

La hipersensibilidad de las neuronas primarias nociceptivas a los distintos estímulos nocivos puede ser debida también a otras alteraciones en la estructura molecular de sus membranas. Así, se ha demostrado que con la lesión nerviosa se origina una superproducción de ciertas proteínas que conforman receptores de membrana. A este respecto, se conoce que en las fibras nerviosas nociceptivas existen receptores para la capsaicina o vaniloides (TRPV1) que fisiológicamente se activan y originan dolor por estímulos de temperatura superiores a 43°C(50). En estudios realizados con modelos de dolor neuropático en animales, se ha referido una disminución de estos receptores en los aferentes dañados y al mismo tiempo

una superproducción de los mismos en fibras C no lesionadas así como en fibras de tipo A (51,52). La constatación, por otra parte, de que en ratones mutados con deficiencia de receptores TVRP1 no desarrollan hiperalgesia térmica tras inflamación tisular, refuerza la idea de que estos cambios en su densidad y distribución, pueden contribuir a la sensibilización de los nociceptores C y a la citada hiperalgesia (53).

Otro tipo de canales proteicos, activables por mentol (TRPM8), con ubicación preferente en la membrana del soma de neuronas nociceptivas de pequeño tamaño, son participantes importantes en la producción de dolor al estimularse por frías temperaturas. La mayor producción de los mismos observada tras lesión nerviosa puede dar lugar a la sensibilización de nociceptores C, explicándose de esta manera el fenómeno de la hiperalgesia al frío (54).

ALTERACIONES EN EL TRAYECTO DE LA VIA NOCICEPTIVA POR EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Cuando se produce un daño de un nervio periférico, las descargas continuadas de los aferentes primarios nociceptivos conducen a un estado de hiperexcitabilidad en neuronas del sistema nervioso central, fundamentalmente en las ubicadas en el asta posterior de la médula, que se constata por un incremento de su actividad espontánea, una reducción del umbral de excitación para estímulos periféricos nociceptivos y una ampliación de receptividad para otros de naturaleza no dolorosa. Similares alteraciones electrofisiológicas también pueden registrarse en algunas otras células nerviosas situadas a nivel supraespinal, cambios que, en conjunción con los anteriores, podrían ser determinantes en el mantenimiento del dolor, aún en ausencia de señales provenientes de la periferia, alcanzándose, entonces, la situación que ha sido denominada como "centralización del dolor" (55).

Alteraciones en la medula espinal. El aumento de la excitabilidad en las neuronas espinales ocurre como consecuencia de los cambios en varios sistemas mediadores/receptores que intervienen en la transmisión de los impulsos entre neuronas de primer y segundo orden de la vía nociceptiva. En condiciones fisiológicas, el estímulo de los aferentes nociceptivos da lugar a la liberación

de distintos neurotransmisores que traducen la intensidad, frecuencia y calidad del dolor de forma precisa, generando en la segunda neurona un impulso eléctrico que llega hasta los centros superiores en donde se identifica si tales estímulos son inocuos e indoloros (tacto, presión, calor o frío) o nocivos o dolorosos. De dichos neurotransmisores, el aminoácido glutamato es el principal excitador, liberándose como respuesta fisiológica a un estímulo nocivo. Esta sustancia actúa sobre receptores específicos existentes en las neuronas del asta dorsal, de tipo AMPA (amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionate), acción que produce la entrada de sodio al interior celular, causando una despolarización modesta y la génesis de potenciales de acción muy rápidos y de corta duración, que llevan información al cerebro acerca de la localización del estímulo, de su intensidad y persistencia (56). Otro transmisor a este nivel es la sustancia P que se genera fundamentalmente en las fibras de tipo C y se comporta también como excitador. Tras su liberación interactúa sobre receptores propios (receptores NK-1) situados en la membrana de las neuronas espinales, causando una despolarización postsináptica más duradera (57). Cuando existe un daño neuronal y se acrecienta el número de estímulos que llegan a las neuronas del asta posterior, se origina una liberación mucho más abundante, tanto de glutamato como de sustancia P. La mayor cantidad de glutamato en la sinapsis, llega a saturar los receptores AMPA y produce una despolarización acumulativa de la neurona postsináptica, lo cual a su vez origina un desplazamiento de magnesio (Mg^{2+}), ión éste que, en condiciones fisiológicas, ocupa y deja "silentes" a otros receptores para glutamato diferentes a los anteriores, los de tipo NMDA (N-methyl-D-aspartate), que están asociados a canales de calcio, (58,59). El desplazamiento del Mg^{2+} de estos últimos receptores provoca, por tanto, su activación por el glutamato, incrementándose por ello la entrada de calcio al interior de las neuronas del asta medular. Por otra parte, la despolarización mantenida de la membrana postsináptica provoca por sí misma, la apertura de canales de calcio voltaje dependientes existentes, lo cual acrecienta aún más el número de moléculas de este ión que alcanzarían el interior de la célula nerviosa.

Al mismo tiempo, el glutamato actúa sobre otros receptores metabotrópicos ligados a proteínas G, acción determinante para la

liberación de Ca^{2+} desde los depósitos del retículo endoplásmico y en consecuencia se produce un aumento adicional de los niveles citoplasmáticos del mismo (60). Los mayores niveles de Ca^{2+} intracelular también aumentan la liberación de sustancia P, incluso desde fibras nociceptivas más gruesas, así como de CGRP, (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) y de BDNF (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro) (61), que potencian la acción de la sustancia P conllevando todo ello a una despolarización prolongada de la membrana postsináptica (62). El incremento en la excitabilidad de las neuronas medulares se debe también a la liberación, desde la terminación presináptica de los aferentes primarios hiperexcitados, de otra serie de sustancias tales como prostaglandinas, óxido nítrico, colecistokina (CCK), y péptido intestinal vasoactivo (VIP)).

Esta fase de hiperexcitabilidad espinal se establece con prontitud aunque es poco duradera si no hay persistencia de la hiperestimulación periférica; sin embargo, si dicho estado se mantiene y la frecuencia de estímulos nociceptivos que llegan a la medula es superior a uno por segundo, puede presentarse el fenómeno conocido como "sensibilización uso-dependiente" (o "wind-up") caracterizado por un incremento progresivo de la respuesta para cada entrada subsiguiente, lo que se manifiesta en la clínica por el aumento de la intensidad del dolor tras la repetición del mismo estímulo.

Después de la lesión nerviosa, surgen a más largo plazo otras alteraciones a nivel molecular, referidas a la transcripción de genes y síntesis de nuevas proteínas; estas alteraciones son responsables, seguramente, de la persistencia del dolor aun después de resueltos los trastornos periféricos. En efecto, la elevación tan importante de los niveles de Ca^{2+} intracelular, puede originar la génesis de una serie de segundos y terceros mensajeros intracelulares, (fundamentalmente proteincinasas activadas por mitógenos), que promueven transformaciones importantes en estas neuronas nociceptivas, tales como la fosforilización de los propios receptores NMDA que incrementan así, de forma rápida, su eficiencia para el transporte de Ca^{2+} (63,64). La expresión de nuevos receptores AMPA en la superficie de estas neuronas o la misma fosforilización de canales de K provoca una disminución de la corriente del mismo hacia el exterior de la célula, factores ambos, determinantes del incremento de la

excitabilidad de la membrana, (65,66). La activación de la proteincinasa C (PKC) contribuye al incremento de la excitabilidad de las neuronas nociceptivas reduciendo el bloqueo por Mg^{2+} de los receptores NMDA, así como atenuando la transmisión inhibitoria de la sensación dolorosa mediada por GABA y glicina (67,68).

Junto a las citadas alteraciones en las propias neuronas de la vía nociceptiva, se producen otras de carácter estructural que conforman una reorganización sináptica del asta posterior de la medula, conducente a una facilitación de la transmisión interneuronal de los impulsos dolorosos a este nivel. En tal sentido es preciso señalar que cuando se produce una lesión nerviosa, que conlleva una degeneración de algunos aferentes nociceptivos, las fibras mielinizadas de tipo Ab, que normalmente llegan hasta las neuronas situadas en láminas profundas del asta posterior, emiten terminaciones que alcanzan a las neuronas de segundo orden situadas en las capas más superficiales del asta posterior (69) y en consecuencia los estímulos inocuos que se transmiten por estas fibras, se introducen en la vía nociceptiva convirtiéndose en dolorosos. Estas fibras mielínicas experimentan además cambios fenotípicos que dan lugar a la producción de sustancia P y péptido intestinal vasoactivo (VIP), cambios que junto a los anteriores justifican el por qué, tras la activación de mecanorreceptores de bajo umbral, pertenecientes a fibras de este tipo, se desencadena una respuesta dolorosa por estímulos que normalmente no causan dolor, como expresión clínica particular del dolor neuropático (70).

En el aumento de la sensibilidad de las neuronas nociceptivas medulares contribuyen otras alteraciones celulares. Así se ha comprobado que tras lesiones nerviosas experimentales se origina una activación de la microglia, lo que comporta un incremento en la liberación de varios inmunoneuromoduladores, citocinas y quimocinas, de carácter proinflamatorio que, como antes hemos señalado, contribuirían al incremento de la excitabilidad neuronal (71); así mismo, la activación de células gliales podría provocar la muerte neuronal por el incremento en la producción de citocinas proapoptóticas, como el factor de necrosis tumoral, y/o por la disminución en la recaptación de glutamato (72).

El aumento del "tráfico" de señales dolorosas observado en las neuronas del asta posterior de la medula puede deberse también a un fallo en los mecanismos de control que operan a este nivel. A este respecto, se conoce el papel inhibitorio que ejercen interneuronas de tipo gabaérgico y, también, es un hecho demostrado que en animales a los que se produjo una lesión parcial de un nervio periférico se produce apoptosis en estas células ubicadas en las capas superficiales de la medula (73). Por otra parte, se ha observado que, en las lesiones periféricas de las fibras C, disminuyen los niveles extracelulares de GABA en estas interneuronas espinales (74). En relación con estos hechos se ha referido que previniendo la muerte celular de estas interneuronas, se atenúa la hiperalgesia térmica y mecánica (75). Mas recientemente se ha propuesto un mecanismo alternativo de pérdida de la función inhibitoria por GABA tras una lesión nerviosa, consistente en una reducción en la expresión de canales transportadores de potasio (KCC2) ubicados en la membrana de neuronas de la lamina I del asta posterior, lo que alteraría el gradiente aniónico al aumentar la concentración de cloro intracelular, situación que daría lugar a que el GABA invirtiera su acción y se comportara, paradójicamente, como un aminoácido excitador (76).

Alteraciones supraespinales. La investigación animal acerca de los mecanismos supraespinales que intervienen en el dolor neuropático es menos abundante que la referida a los que operan a nivel periférico y espinal; no obstante, ofrece también datos de interés que conjugados con los obtenidos en la investigación humana, indican la participación importante de distintas estructuras cerebrales en la producción de este tipo de dolor. Así, en experimentos con animales, se ha descrito la afectación del sistema de control descendente de modulación nociceptiva constituido por neuronas del tronco cerebral cuyos axones descienden hasta los núcleos del trigémino y los cordones posteriores medulares, ejerciendo un doble papel, inhibitorio y facilitador de la transmisión nociceptiva. Las lesiones nerviosas periféricas pueden afectar en un sentido u otro las funciones de este sistema. Por ejemplo, se ha observado que la inhibición tónica de dicha transmisión promovida por la activación de las vías noradrenérgicas se reduce considerablemente después de dichas

lesiones, así como el control que en el mismo sentido ejercen los sistemas espinales mediados por los opioides endógenos (77). También la función inhibitoria que, en condiciones de normalidad, desempeñan las vías serotoninérgicas, puede afectarse tras distintas neuropatías periféricas predominando, entonces, los efectos facilitadores (78). El papel de la serotonina, como neurotransmisor de este sistema descendente y su contribución en la sensibilización central y a la cronificación del dolor, ha sido ratificado con un estudio reciente en el que se demuestra que la depleción molecular de este neurotransmisor, produce una reversión de la hipersensibilidad térmica y mecánica establecidas tras la lesión de un nervio periférico en ratas (79). Estos hechos experimentales también sirven para explicar la eficacia terapéutica de los fármacos antidepressivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

En algunas estructuras cerebrales, como la región rostroventrolateral del bulbo raquídeo (RVM), se han descrito alteraciones que, seguramente, juegan un papel importante en el mantenimiento del síndrome neuropático durante semanas o meses; al respecto se sabe que los impulsos que en número e intensidad exagerados ascienden hasta aquí desde la zona hiperexcitable de la medula espinal, inducen cambios en alguna de sus neuronas (posiblemente las llamadas "células-on"), que consisten esencialmente en una activación local de receptores para colecistocinina (CCK), lo cual provocaría la génesis de impulsos descendentes facilitadores de la transmisión dolorosa medular, cerrándose así un circuito de retroalimentación positiva que acentuaría mas aún la hiperalgesia (80). Esta actividad facilitatoria descendente no intervendría en el desarrollo inicial de la alodinia, pero si en su mantenimiento (81). Los influjos bulboespinales son igualmente capaces de activar las neuronas simpáticas postsinápticas contribuyendo ello al mantenimiento del dolor neuropático (82).

En otras investigaciones se ha reportado un incremento de la sensibilidad en neuronas del tálamo y cortex somatosensorial tras lesión de nervios periféricos. Así, se ha constatado que en distintas neuropatías periféricas provocadas, bien por ligadura parcial de un nervio periférico o por lesión espinal en roedores, se produce una hiperexcitabilidad celular que conduce a un aumento de la

actividad espontánea en neuronas talámicas somatosensoriales y a un incremento de la respuesta evocada por estímulos periféricos (83, 84). Por otra parte, en otro estudio realizado en ratas con neuropatía diabética inducida por estreptozotina se revela que, además del incremento en la excitabilidad neuronal a estímulos periféricos, se produce una expansión del área de neuronas receptoras en el tálamo (85). Otras investigaciones llevadas a cabo en animales a los que se les practicó rizotomía, han puesto de manifiesto que en los núcleos somatosensoriales laterales y medios, también se origina una actividad neuronal anormal expresada por la presentación, en los registros electrofisiológicos, de descargas de potenciales de acción de alta frecuencia (86).

La investigación de los mecanismos patogénicos que intervienen en la producción del dolor neuropático a nivel del SNC en el hombre está menos desarrollada que la efectuada con animales, como consecuencia, sin duda, de las limitaciones metodológicas que entraña la experimentación a dicho nivel en humanos. Sin embargo, algunos estudios recientes, empleando técnicas de neuroimagen funcional, tales como la Tomografía por emisión de positrones (PET), la Resonancia magnética funcional (fMRI) ó la Espectroscopia de resonancia magnética, han aportado un mejor conocimiento de las alteraciones morfológicas y funcionales que se producen en el SNC en relación a este tipo de dolor. Así, utilizando la primera de las técnicas citadas, se observó que en el tálamo contralateral al dolor neuropático se reduce la perfusión sanguínea así como el metabolismo glucídico, revelando todo ello una disminución de la actividad neuronal en este lugar, contrariamente a lo que ocurre en otras zonas como la ínsula o el cortex cingulado anterior (87). Por otra parte los estudios con fMRI han revelado que, en pacientes con dolor por neuropatía diabética, se produce un incremento en la actividad sináptica entre neuronas del tálamo y otras localizadas en áreas cerebrales anejas (88). Con este método de estudio se ha podido comprobar también como el fenómeno de la alodinia se acompaña de una reorganización cortical, estableciéndose una red de interconexión entre áreas nociceptivas, motoras y cognitivas (89). Algunos de estos métodos de neuroimagen también permiten detectar cambios en la neuroquímica cerebral. Así, mediante espectroscopia de resonancia magnética se ha podido cuantificar el

descenso en los niveles de un marcador de la integridad neuronal, el N-acetilaspártato, en el tálamo contralateral de pacientes con dolor neuropático de distinta etiología (90), interpretándose este hallazgo como la expresión de una actividad neuronal reducida o una degeneración de estas células nerviosas. Por otra parte los estudios con PET, utilizando ligandos específicos del sistema opioide, han permitido conocer que existe una disminución en la fijación de los mismos en distintas áreas cerebrales como el tálamo, ínsula o cortex prefrontal medio, en pacientes con neuralgia del trigémino (91), pudiéndose atribuir este fenómeno a una disminución del número de receptores ó a una menor afinidad de los mismos para los citados ligandos.

3. Conclusión

El dolor neuropático es el reflejo de una mala adaptación del sistema nervioso a lesiones o enfermedades del sistema somatosensorial periférico o central, lo cual da lugar a múltiples alteraciones estructurales y funcionales en el mismo. Estos cambios se traducen, esencialmente, en un incremento de la excitabilidad o de la sensibilidad de las neuronas que se integran en la vía nociceptiva. Los mecanismos por los cuales se llega a este estado son variados y complejos y han sido objeto de numerosas investigaciones con la finalidad de identificarlos mejor y de esta manera hacer una terapéutica analgésica más específica. Los estudios utilizando modelos de dolor neuropático en animales han proporcionado datos que nos aproximan al conocimiento de los mecanismos por los que se producen tales alteraciones; no obstante, tales datos siempre hay que aplicarlos con reserva cuando con ellos se quiere hacer una interpretación de lo que sucede en el dolor neuropático en el hombre y a modo de ejemplo puede servir la discrepancia observada acerca de la eficacia analgésica de un antagonista de receptores de sustancia P, comprobada en animales y ausente en el hombre. (92). Indudablemente, las características específicas de la sensación dolorosa en el hombre, difícilmente puede homologarse con las del dolor provocado en animales. Es preciso tener en cuenta, además, que una misma manifestación dolorosa puede ser desencadenada por varios mecanismos. Así, por ejemplo, en el dolor neuropático de origen periférico la alodinia al frío puede ser causada por una pérdida desproporcionada de fibras Ad y/o por una hipersensibilización de receptores al frío (93).

Sin embargo esta misma manifestación dolorosa al frío no puede explicarse por el mismo mecanismo en el dolor neuropático central. La posibilidad de que una manifestación clínica de dolor neuropático se produzca por varios mecanismos puede explicar también que fármacos distintos con diferentes acciones farmacológicas, puedan producir de forma independiente un alivio del mismo. Así las crisis de dolor paroxístico están relacionadas con una actividad anormal de los canales de Na en fibras periféricas y en consecuencia deben responder, y lo hacen de forma favorable, a sustancias bloqueantes de los canales sódicos. Sin embargo, esta misma manifestación dolorosa cuando surge en pacientes con dolor por desafienciación, en donde se implica un mecanismo de producción central, tales fármacos suelen ser ineficaces y en cambio pueden aliviarse los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina. Por otro lado, hay que considerar que el sistema nociceptivo es un sistema dinámico y por ello, los acontecimientos neurobiológicos pueden variar con el tiempo. Así, la sensibilización central iniciada por el aumento de excitabilidad de los nociceptores, al cabo del tiempo puede hacerse independiente de estas entradas periféricas (94). Un hecho irrefutable en la clínica es la variabilidad que se observa respecto en la sensibilidad a los estímulos dolorosos de unos individuos a otros, en el riesgo distinto de desarrollar dolor crónico ante las mismas lesiones y en la diferente respuesta a la medicación analgésica ante un dolor con parecidas características. Esta variabilidad en la presentación del dolor neuropático tiene, sin duda, una base genética. La síntesis de proteínas que conforman unas, canales y receptores de membrana y otras, de carácter enzimático. Algunas alteraciones genéticas, pueden promover cambios en las estructuras moleculares citadas y en consecuencia determinan la presentación de una particular sintomatología dolorosa; otras, dan lugar a cambios de carácter enzimático, determinantes de polimorfismos en la biodegradación de los fármacos, condicionando así la desigualdad en el efecto analgésico de los mismos. Por ello, una parte de las investigaciones futuras deberán ir dirigidas a definir la influencia del genotipo individual en el desarrollo de este tipo de dolor y en la respuesta al tratamiento. También se deberá avanzar para identificar y caracterizar mejor los mecanismos moleculares (canales iónicos, enzimas, transcriptores de genes) que desencadenan la sintomatología específica en cada paciente, como dianas más precisas para su terapéutica.

Referencias

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. In: Merskey H, Bogduk N editors. Classification of chronic pain. Seattle: IAPS press, 1994; pag 180-1.
2. Treede R D, Jensen T S, Campbell J N, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 18:1630-5.
3. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Practice* 2006; 6:22-26
4. Torrance N, Smith B H, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006; 7:281-9.
5. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglion as well as from the periphery in normal and nerve ligated rats. *Pain* 1983; 17:321-39.
6. Nyström BB., Hagbarth KE. Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 1981; 27:211-6.
7. Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, Mackinnon SE. Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 1988; 32:89-94.
8. Yoon YW, Na HS, Cheng JM. Contributions of injured and intact afferents to neuropathic pain in an experimental rat model. *Pain* 1996; 64:27-36.
9. Wu G, Ringkamp M, Hartke T, Murinson B, Campbell J, Griffin J, et al. Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighboring nerve fibers. *J Neurosci* 2001; 21:RC140.
10. Costigan M, Scholz J, Woolf C. Neuropathic pain: A maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32:1-32.
11. Austin PJ, Moalem-Taylor GG. The neuro-immune balance in neuropathic pain: Involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *J Neuroimmunol* 2010; 229:26-50.
12. de Jonge R, van Schaik I, Vreijling JP, Troost D, Baas F. Expression of complement components in the peripheral nervous system. *Hum Mol Gene* 2004; 13:295-302
13. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: Peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett* 2004; 361:184-7.
14. Nathan C. Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities. *Nature reviews. Immunology* 2006; 6:173-82.
15. Lindholm D, Heumann R, Meyer M, Thoenen H. Interleukin-1 regulates synthesis of nerve growth factor in non-neuronal cells of rat sciatic nerve. *Nature* 1987; 330:658-9
16. Hammarberg H, Piehl F, Cullheim S, Fjell J, Hökfelt T, Fried K. GDNF mRNA in Schwann cells and DRG

satellite cells after chronic sciatic nerve injury. *Neuroreport* 1996;7:857-60.

17. Reichert F, Rotshenker S. The cytokine network of wallerian degeneration: Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1alpha, and interleukin-1beta. *J Neurosci* 2002; 22:3052-60.

18. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17:138-46.

19. Labuz D, Schreiter A, Schmidt Y, Brack A, Machelska H. T lymphocytes containing beta-endorfin ameliorate mechanical hypersensitivity following nerve injury. *Brain Behav Immun* 2010; 24:1045-53.

20. Hu P, McLachlan EM. Macrophage and lymphocyte invasion of dorsal root ganglia after peripheral nerve lesions in the rat. *Neurosci* 2002; 112:23-38.

21. Zhang JM, Li H, Liu B, Brull SJ. Acute topical application of tumor necrosis factor alpha evokes protein kinase A-dependent responses in rat sensory neurons. *J Neurophysiol* 2002; 88:1387-92.

22. Ozaktay AC, Kallakury S, Takebayashi T, cavanaugh JM, Asik I, DeLeo JA et al. Effects of interleukina-1 beta, interleukina-6, and tumor necrosis factor on sensitivity of dorsal root ganglion and peripheral receptive fields in rats. *Eur Spine J* 2006; 15: 1529-37.

23. Homma Y, Brull SJ, Zhan JM. A comparison of chronic pain behavior following local application of tumor necrosis factor alpha to the normal and mechanically compressed lumbar ganglion in the rat. *Pain*, 2002; 95:239-46.

24. Ledebner A, Gamanos M, Lai W, Martin D, mair SF, Watkins LR, Quan N. Involvement of spinal cord nuclear factor activation in rat models of proinflammatory cytokine-mediated pain facilitation. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 1977-86.

25. Czeschik JC, Hagenacker T, Schafers M, Busselberg D. TNF-alpha differentially modulates ion channels of nociceptive neurons. *Neurosci Lett* 2008; 434: 293-8.

26. Wu G, Ringkamp M, Hartke TV, Murinson B, Campbell JN, Griffin JW et al. Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighboring nerve fibers. *J Neurosci* 2001; 21:RC140.

27. Wild K, Bian D, Zhu D, Davis J, Bannon AW, Zhang TJ et al. Antibodies to nerve growth factor reverse established tactile allodynia in rodent models of neuropathic pain without tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322:282-7.

28. Liu I, Yang Tm, Liedtke W, Simon SA. Chronic IL-1beta signaling potentiates voltage-dependent sodium currents in trigeminal nociceptive neurons. *J Neurophysiol* 2006; 95: 1478-90

29. Desson SE, Ferguson AV. Interleukin 1-beta modulates rat subfornical organ neurons as result of activation of a non-selective cationic conductance. *J Physiol* 2003; 550: 113-22.

30. Noguchi, K, Kawai, Y, Fukuoka, Senba, E, Miki, K. Substance P induced by peripheral nerve injury in primary afferent sensory neurons and its effect on dorsal

column nucleus neurons. *J Neurosci* 1995; 5: 7633-43.

31. Malcangio M, Ramer MS, Jones MG, McMahon SB. Abnormal substance P release from the spinal cord following injury to primary sensory neurons. *Eur J Neurosci* 2000; 12:397-9.

32. Ma W, Ramer MS, Bisby MA. Increased calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in gracile nucleus after partial sciatic nerve injury: Age-dependent and originating from spared sensory neurons. *Exp Neurol*. 1999; 159:459-73.

33. Michael GJ, Averill S, Shortland PJ, Yan Q, Priestley JV. Axotomy results in major changes in BDNF expression by dorsal root ganglion cells: BDNF expression in large trkB and trkC cells, in pericellular baskets, and in projections to deep dorsal horn and dorsal column nuclei. *Eur J Neurosci*. 1999; 11:3539-51.

34. Devor M, Schonfeld D, Seltzer Z, Wall PD. Two modes of cutaneous reinnervation following peripheral nerve injury. *J Comp Neurol* 1979; 185: 211-20.

35. Ro L, Chen S, Tang LM, Chang HS. Local application of anti-NGF blocks the collateral sprouting in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Neurosci Lett* 1996; 218: 87-90.

36. Chung K, Lee B, Yoon Y, Chung J M. Sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia of the injured peripheral nerve in a rat neuropathic pain model. *J Comp Neurol*. 1996; 376:241-52.

37. Lin E, Horasek S, Agarwal S, Wu CL, Christopher L, Raja S. Local administration of norepinephrine in the stump evokes dose-dependent pain in amputees. *Clin J Pain* 2006; 22: 482-6.

38. Neil A, Attal N, Guilbaud G. Effects of guanethidine on sensitization to natural stimuli and self-mutilating behaviour in rats with a peripheral neuropathy. *Brain Res* 1991; 565:237-46.

39. Choi B, Rowbotham MC. Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic neuralgia pain and sensory disturbances. *Pain* 1997; 69:55-63.

40. Devor, M. Sodium channels and mechanism of neuropathic pain. *J Pain* 2006; 7(Suppl 1): S3-S12.

41. Amir R, Kocsis JD, Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. *J Neurosci* 2005; 25: 2576-85.

42. Word JN, Boorman JP, Okuse K, Baker MD. Voltage-gated sodium channels and pathways. *J Neurobiol* 2004; 61: 55-71

43. Meier TT, Wasner GG, Faust MM, Kuntzer TT, Ochsner FF, Hueppe MM, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003;106:151-8

44. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy. *J Neurosci* 2004; 24: 8232-6.

45. Cox JJ, Reimann FF, Nicholas AK, Thornton GG, Roberts EE, Springell KK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience

pain. *Nature* 2006; 444: 894-8.

46. McGivern JG. Targeting N-type and T-type calcium channels for the treatment of pain. *Drug Discov Today* 2006; 11:245-53

47. Boroujerdi A, Kim HK, Lyu YS, Kim DS, Figueroa KW, Chung JM et al. Injury discharges regulate calcium channel $\alpha 2\delta 1$ subunit upregulation in the dorsal horn that contributes to initiation of neuropathic pain. *Pain* 2008; 139:358-66.

48. Chaplan SR, Guo HQ, Lee DH, Luo L, Liu C, Kuei C, et al. Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain. *J Neurosci* 2003; 23: 1169-78.

49. Emery EC, Young GT, Berrocoso EM, Chen L, McNaughton PA. HCN2 ion channels play a central role in inflammatory and neuropathic pain. *Science* 2011; 333: 1462-6.

50. Baron R. Capsaicin and nociception: From basic mechanisms to novel drugs. *Lancet* 2000; 356: 785-7.

51. Hudson LJ, Bevan S, Wotherspoon G, Gentry C, Fox A, Winter J. VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. *Eur J Neurosci*. 2001; 13:2105-14.

52. Hong S, Wiley JW. Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of vanilloid receptor 1. *J Biol Chem* 2005; 280:618-27.

53. Caterine MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitl KR et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306-13.

54. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Topical mentol- a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain* 2004; 127: 1159-71.

55. Devor M. Centralización, central sensitization and neuropathic pain. Focus on "sciatic chronic constriction injury produces cell-type-specific changes in the electrophysiological properties of rat substantia gelatinosa neurons". *J Neurophysiol* 2006; 96:522-3.

56. Antal M, Fukazawa Y, Eorodogh M, Muszil D, Molnar E, Itakura M, Takahashi M Shigemoto R. Numbers, densities, and colocalization of AMPA- and NMDA-type glutamate receptors at the individual synapses in the superficial spinal dorsal horn of rats. *J Neurosci* 2008; 28: 9692-701.

57. Afrah AW, Fiska A, Gjerstad J, Gustafsson H, Tjolsen A, Olgart L, Stiller CO, Hole K, Brodin E. Spinal substance P release in vivo during induction of long-term potentiation in dorsal horn neurons. *Pain* 2002; 96: 49-55.

58. Wolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: Implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity status. *Pain* 1991; 44:293-9)

59. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in

spinal cord neurons. *Nature* 1984; 309: 261-3

60. Luo C, Seeburg PH, Sprengel R, Kuner R. Activity-dependent potentiation of calcium signals in spinal sensory networks in inflammatory pain status. *Pain* 2008; 140: 358-67.

61. Sun RQ, Lawand NB, Willis WD. The role of calcitonin gene related peptide (CGRP) in the generation and maintenance of mechanical allodynia and hyperalgesia in rats after intradermal injection of capsaicin. *Pain* 2003; 104:201-8.

62. Slack SE, Pezet S, McMahon SB, Thompson SW, Malcangio M. Brain-derived neurotrophic factor induces NMDA receptor subunit one phosphorylation via ERK and PKC in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 1769-78.

63. Leonard AS, Hell JW. Cyclic AMP-dependent protein kinase and protein kinase C phosphorylate N-methyl-D aspartate receptors at different sites. *J Biol Chem*. 1997; 272: 12107-15.

64. Ultenius C, Linderoth B, Meyerson BA, Tallin J. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury. *Neurosci Lett* 2006; 399:85-90.

65. Galan A, Laird JM, Cervero F. In vivo recruitment by pain stimuli of AMPA receptor subunits to the plasma membrane of spinal cord neurons. *Pain* 2004; 112:315-23.

66. Hu HJ, Gerdau RW. ERK integrates PKA and PKC signaling in superficial dorsal horn neurons: Modulation of neuronal excitability. *J Neurophysiol* 2003; 90: 1680-8.

67. Chen L, Huang LY. Protein kinase C reduce Mg^{2+} block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature* 1992; 356:521-3.

68. Ling Q, Peng YB, Willis WD. Inhibition of primate spino-thalamic tract neurons by spinal glycine and GABA is reduced during central sensitization. *J Neurophysiol* 1996; 76: 1005-14.

69. Lekan HA, Carlton SM, Coggeshall RE. Sprouting of A beta fibers into lamina II of the rat dorsal horn in peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 1996; 208: 147-50.

70. Wordbury CJ, Kullmann FA, McIlwrath SI, Koerber HR. Identity of myelinated sensory neurons projecting to nociceptive laminae following nerve injury in adult mice. *J Comp Neurol* 2008; 508: 500-9.

71. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: A driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001; 24: 450-5.

72. Tilleus S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J Neurosci Res* 2007; 85:2059-70.

73. Moore KA, Cono T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Wolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 2002; 22:6724-31.

74. Castro-Lopes JM, Tavares I, Coimbra A. GABA decrease in the spinal cord dorsal horn after

peripheral neurectomy. *Brain Res* 1993; 620:287-91.

75. Scholz J, Broom DC, Youn DH, Mills CD, Kohno T, Suter MR, Moore KA, Decosterd I, Coggeshall RE, Wolf CJ. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2005; 25: 7317-23.

76. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Biovin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y. Transsynaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 2003; 424: 938-42.

77. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429:23-37)

78. Suzuki R, Rygh LG, Dickenson AH. Bad news from de brain: Descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 613-7.

79. Wei F, Dubner R, Zou S, Ren K, Bai G, Wei D, Guo W. Molecular depletion of descending serotonin unmasks its novel facilitatory role in the development of persistent pain. *J Neurosci* 2010; 30: 8264-36.

80. Vanegas H, Schabible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev* 2004; 46: 295-309.

81. McMahon SB, Wall PD. Descending excitation and inhibition of spinal cord lamina I projection neurons. *J Neurophysiol* 1988; 59: 1204-19.

82. Johnson RD, Hubscher CH. Brainstem microstimulation activates sympathetic fibers in pudendal nerve motor branch. *Neuroreport* 2000; 11:379-82.

83. Guilbaut G, Benoist JM, Jazat F, Gautron M. Neuronal responsiveness in the ventrodorsal thalamic complex of rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *J Neurophysiol* 1990; 64: 1537-54.

84. Gerke MB, Duggan AW, Xu L, Siddall PJ. Thalamic neuronal activity in rats with mechanical allodynia following contusive spinal cord injury. *Neuroscience*. 2003; 117:715-22

85. Fischer TZ, Tan AM, Waxman SG. Thalamic neuron hyperexcitability and enlarged receptive fields in the STZ model of diabetic pain. *Brain Res* 2009; 1268: 154-61.

86. Vaculin S, Franek M, Rokyta R. Dorsal rhizotomy changes the spontaneous neuronal activity of nuclei in the medial thalamus. *Physiol Res* 2000; 49: 279-83.

87. Idarola, MJ, Max MB, Berman KF, Byas-Smith MG, Coghill RC, Gracely RH, Bennett GJ. Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 1995; 63: 55-64.

88. Cauda F, Sacco K, Cocito D, D'Agata F, Gemianini GC, Canavero S. Altered resting state in diabetic neuropathic pain. *Plos ONE* 2009; 4:e4542.

89. Maihofner C, Handwerker HO, Birklein F. Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2006; 66: 711-7.

90. Fukui S, Matsuno M, Inubushi T, Nosaka S. N-Acetylaspartate concentrations in the thalami of neuropathic pain patients and healthy comparison subjects measured with (1)H-MRS. *Magn Reson Imaging* 2006; 24: 75-79.

91. Sprenger T, Henricksen G, Valet M, Plazter S, Berthele A, Tolle TR. Positron emission tomography in pain research. From the structure to the activity of the opiate receptor system. *Schmerz*. 2007; 21: 503-13.

92. Hill R. NK1 (substance P) receptor antagonist- why are they not analgesic in human? *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 244-46.

93. Jorum E, Warncke T, Stubhaug A. Cold allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: the effect of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine--a double-blind, cross-over comparison with alfentanil and placebo. *Pain* 2003; 101. 229-35.

94. Terence J, Coderre TJ, Katz J. Peripheral and central hyperexcitability: Differential signs and symptoms in persistent pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20:404-19

Hiperparatiroidismo normocalcémico, ¿qué sabemos de esta entidad?

NORMOCALCEMIC HYPERPARATHYROIDISM, WHAT DO WE KNOW THIS DISEASE?

Antonia García Martín (1), José Miguel García Castro (2), Rebeca Reyes García (1), Fernando Escobar Jiménez (1), Manuel Muñoz Torres (1)

1) Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

2) Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Resumen

La evaluación de pacientes con niveles de PTH persistentemente elevados y concentraciones séricas de calcio dentro de la normalidad es cada vez más frecuente en la práctica clínica habitual. Esta situación se conoce como hiperparatiroidismo normocalcémico, término acuñado por Wills en 1962. Las evidencias existentes sobre su historia natural son escasas y sugieren una amplia heterogeneidad clínica. En esta revisión repasamos los estudios que analizan su etiopatogenia, sus posibles consecuencias clínicas y su evolución. Asimismo destacamos la importancia del diagnóstico diferencial con las causas tanto habituales como poco frecuentes del hiperparatiroidismo secundario. En este sentido, la determinación de los niveles de vitamina D es fundamental. Por último, concluimos que, para definir esta entidad y establecer el seguimiento de estos pacientes, se precisan estudios más amplios y diseñados específicamente con tales fines.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo, normocalcemia, vitamina D, litiasis renal, osteoporosis.

Abstract

The evaluation of patients with persistently elevated PTH levels and normal serum calcium is increasingly common in clinical practice. This situation is known as normocalcemic hyperparathyroidism, a term coined by Wills in 1962. The existing evidence about its natural history is little and suggests a wide clinical heterogeneity. In this paper, we review studies examining its pathogenesis, clinical consequences and evolution. Also, we emphasize the importance of differential diagnosis for the common such as infrequent causes of secondary hyperparathyroidism. So, the determination of vitamin D levels is essential. Finally, we conclude that larger studies are needed to define this entity and setting up monitoring of these patients.

Keywords: Hyperparathyroidism, normocalcemia, vitamin D, kidney stones, osteoporosis.

1. Introducción

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno frecuente del metabolismo mineral caracterizado por una producción aumentada de parathormona (PTH).

En la visión histórica de esta enfermedad se describen dos etapas (1). La primera, cuando fue descubierta, con clínica florida de litiasis renal, enfermedad ósea y síntomas de hipercalcemia franca y la segunda, hace unos 40 años con la medición de la calcemia

mediante analizadores multicanal, en la que pasa a detectarse ante hipercalcemias leves y ausencia de las características clínicas clásicas.

En la actualidad, podemos estar entrando en una tercera etapa en la que los pacientes presentan concentraciones séricas de calcio dentro de los rangos de normalidad y niveles de PTH persistentemente elevados, constituyendo la entidad conocida como hiperparatiroidismo normocalcémico, término acuñado por Wills en 1969 (2).

2. Etiopatogenia

La causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario, en el 80% de los casos, es la existencia de un adenoma paratiroideo. En el hiperparatiroidismo normocalcémico, se han considerado dos teorías sobre su etiopatogenia. Por un lado, que constituya una primera fase o una variedad más leve del hiperparatiroidismo primario (3, 4). Por otro lado, se ha barajado la posibilidad de que pudiera ser consecuencia de una resistencia ósea y renal a la acción de la PTH (5, 6).

Estadio precoz del hiperparatiroidismo primario. La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo asintomático presentan una estabilidad en las determinaciones bioquímicas y en la medición de la densidad mineral ósea en el seguimiento a 10 años (7). Esta observación ha hecho que se plantee la hipótesis de un curso bifásico de la enfermedad en el que en una primera fase se produce la reducción de la densidad mineral ósea, de predominio cortical, antes de una segunda fase en la que se manifieste clínicamente y se produzca la hipercalcemia. Por ello, diversos autores postulan que el hiperparatiroidismo normocalcémico constituye una fase temprana de la forma hipercalcémica asintomática del hiperparatiroidismo primario, constituyendo una forma incipiente o una variante más leve (8).

El grupo de Bilezikian ha publicado varios trabajos en los que se analizaron las características clínicas y bioquímicas de esta entidad. En el primero (3), se estudiaron 22 pacientes con criterios de hiperparatiroidismo normocalcémico evaluados por osteoporosis, aplastamientos vertebrales y litiasis renal. Como resultados destacaron la ausencia de relación entre los niveles de PTH y la calciuria, función renal, niveles de vitamina D o densidad mineral ósea, mientras que la relación con la calcemia fue positiva e idéntica a la de pacientes con hiperparatiroidismo primario (en individuos normales, relación inversa entre calcio y niveles de PTH). No obstante, el patrón de pérdida ósea de estos pacientes difirió del de hiperparatiroidismo primario sin afectación predominante del hueso cortical. En el seguimiento llevado a cabo al año, sólo tres pacientes desarrollaron hipercalcemia requiriendo paratiroidectomía. En otro estudio posterior (4), analizaron la frecuencia y progresión de los síntomas clásicos de hiperparatiroidismo primario (hipercalcemia, litiasis renal, hipercalciuria,

fracturas por fragilidad y pérdida de >10% de densidad mineral ósea) en pacientes con normocalcemia. Éstos presentaron una afectación ósea mayor y que con el tiempo una alta proporción desarrollaron otros síntomas y complicaciones.

Otro argumento a favor es que se ha constatado que algunos pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico intervenidos presentaron adenomas paratiroideos, siendo éstos además de menor peso que en las formas hipercalcémicas (9). Sin embargo, no existen datos disponibles que relacionen el tamaño del adenoma con la duración de la enfermedad en el hiperparatiroidismo primario.

Resistencia parcial a la acción de PTH. En un estudio publicado en 1984 (5) se demostró que la reabsorción de calcio a nivel del túbulo renal en los pacientes con normocalcemia y elevación de PTH seguía una distribución normal, a diferencia del hiperparatiroidismo primario donde ésta se encuentra aumentada en proporción con los niveles de calcio sérico. Por ello, los autores postularon que el aumento de PTH podría ser consecuencia de una resistencia tubular renal a la acción de la misma. Este trabajo adolecía de algunas limitaciones destacando que no se midieron los niveles de vitamina D.

Con posterioridad han aparecido estudios con mayor consistencia como el de Maruani y cols. (6) en el que se analizaron las diferencias en parámetros renales y óseos entre 34 pacientes con normocalcemia, considerando el calcio ionizado, frente a 34 pacientes con hipercalcemia. Como resultados destacaron las diferencias entre ambos grupos en el aumento de la calcemia en función de los incrementos de la secreción de PTH (diferenciando con los resultados de Bilezikian), en la calciuria y en la reabsorción de calcio a nivel tubular (menores en normocalcémicos). Asimismo los marcadores de remodelado óseo también fueron más bajos en los normocalcémicos sin existencia de discrepancias en niveles de vitamina D, excreción urinaria de sodio, pH plasmático y concentraciones de bicarbonato y magnesio. Los autores concluyeron que la normocalcemia de estos pacientes se justificaba en parte por una disminución de la sensibilidad a nivel óseo y renal a la acción biológica de la PTH.

Respecto a las características tisulares de las

glándulas paratiroides también existen estudios en los que se encuentran diferencias respecto a los pacientes con hipercalcemia (10). El análisis anatomopatológico e inmunohistoquímico del tejido paratiroideo en pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico y litiasis renal recurrente se aproxima más a las características de una glándula paratiroidea normal (índice proliferativo Ki67, funcionalidad del receptor sensor del calcio, cromogranina A y PTH) que a las de los adenomas e hiperplasias. No obstante, se encontraron alteraciones en el receptor de vitamina D y aumento de ciclina D1 (en el 4% adenomas paratiroides se involucra el gen ciclina D1) indicando anomalías funcionales inherentes a esta entidad en las células paratiroides.

3. Repercusiones clínicas

Los síntomas o signos clásicos del hiperparatiroidismo primario incluyen los derivados de la afectación renal, la afectación ósea y la hipercalcemia. Éstos son raros en la actualidad ante una detección temprana como ya hemos mencionado tomando importancia las consecuencias a nivel cardiovascular, neuromuscular o psicológico. En el hiperparatiroidismo normocalcémico la evidencia científica respecto a las repercusiones clínicas es escasa, estando centrada en la descripción de casos aislados (11) y existiendo diferencias considerables y limitaciones metodológicas en el resto de estudios publicados. Al fin y al cabo, estamos ante una entidad clínica aún por definir.

Litiasis renoureteral. En la actualidad, la hipercalcemia no se considera indicación de paratiroidectomía reservándose la cirugía para aquellos pacientes con filtrado glomerular <60 ml/min o con litiasis recurrente (12). Las razones son, por un lado, que no se encuentra claramente establecido que la hipercalcemia sea un factor clave en la litiasis renal de estos pacientes y por otro lado, que existen variaciones de la excreción urinaria de calcio en función de la edad, sexo y raza.

En 2002 se publicó un estudio en el que se describieron los hallazgos clínicos de los pacientes con litiasis renal, elevación de PTH y normocalcemia (13). De los 414 pacientes con litiasis y normofunción renal, 40 presentaron aumento de PTH con calcemia, calcio ionizado y calciuria dentro de los rangos de referencia.

En el análisis de los factores de riesgo, en 26 pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico sólo destacaba la elevación de PTH. Asimismo no se encontraron predictores clínicos o bioquímicos en relación con los niveles de PTH.

Osteoporosis y fracturas por fragilidad. La osteoporosis y fracturas por fragilidad en los pacientes con hiperparatiroidismo primario constituyen una indicación para la cirugía paratiroidea (12). Los hallazgos óseos descritos en el hiperparatiroidismo normocalcémico difieren de los del primario, ya que la disminución de la masa ósea no es de predominio cortical (3, 4).

En un estudio retrospectivo (14) se evaluó la prevalencia de osteoporosis densitométrica en una cohorte de 140 pacientes con hiperparatiroidismo primario remitidos a cirugía paratiroidea. El 46% presentó osteoporosis y de éstos, 15 presentaron cifras de calcio total normales o intermitentemente elevadas.

Posteriormente otro trabajo (15) analizó el riesgo de fractura en pacientes posmenopáusicas con aumento de PTH y normocalcemia llevando a cabo un seguimiento a 16 años. En el mismo, los niveles de PTH en el tercil superior del rango de referencia (> 4.5 mmol/L) se asociaron a un incremento del riesgo de fractura en presencia de hipovitaminosis D (< 80 nmol/L), sin que los bajos niveles de 25OH vitamina D por sí solos afectaran al riesgo de fractura.

Riesgo cardiovascular. Existen numerosas observaciones que relacionan el hiperparatiroidismo primario con un mayor riesgo cardiovascular. La asociación con la hipertensión arterial (16) es conocida desde hace tiempo, aunque no se considera una manifestación específica de la enfermedad y los resultados son contradictorios en lo que respecta a la respuesta a la paratiroidectomía (17, 18). También se ha comprobado que el hiperparatiroidismo primario induce hipertrofia del ventrículo izquierdo en ausencia de hipertensión arterial y que los niveles de PTH se correlacionan con la masa del ventrículo izquierdo. Tras la cirugía, la hipertrofia regresa en un tiempo variable que va de 1 a 5 años (19). Otro factor de riesgo vascular conocido, la diabetes, se relaciona también con la elevación de PTH. La paratiroidectomía facilita el control de la

diabetes y lo mejora en el 77% de los casos, lo que ha llevado a proponerla como criterio quirúrgico (20).

En el hiperparatiroidismo normocalcémico existen algunos trabajos que valoran las consecuencias cardiovasculares. Recientemente se ha estudiado la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión arterial, dislipemia y alteraciones del metabolismo hidrogenado) y parámetros no invasivos de rigidez arterial en los pacientes con PTH elevada y normocalcemia encontrándose resultados similares a los de los pacientes con hipercalcemia (21).

4. Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Consideramos esta entidad cuando el paciente presente elevación de PTH con cifras de calcio persistentemente normales y una vez sean descartadas causas secundarias de hiperparatiroidismo.

Para el diagnóstico hay que tener al menos dos consideraciones iniciales que se centran en la determinación bioquímica de calcio y PTH.

En primer lugar, que la concentración de calcio sérico total no refleja de forma fiable la fracción libre, biológicamente relevante en los niveles séricos de calcio, lo que justificaría la necesidad de la medición directa en suero del calcio ionizado en pacientes con PTH elevada (22). Sin embargo, su determinación en la práctica clínica habitual es difícil y poco fiable. En segundo lugar, deberemos tener en cuenta el método de medida de PTH y la variabilidad del mismo. La PTH se midió por primera vez mediante radioinmunoensayo (RIA) utilizando diferentes anticuerpos policlonales dirigidos contra epítopes ubicados en el fragmento carboxi medio y terminal de la molécula de PTH, es decir, la porción no activa (23). El radioinmunoanálisis se sustituyó por inmunometría (IMA, técnica sándwich) que utiliza dos anticuerpos diferentes dirigidos contra epítopes distintos dentro de la misma molécula de PTH, ensayos de segunda y tercera generación que tienen una mayor sensibilidad y especificidad. Los de segunda generación miden PTH 1-84 y otros grandes fragmentos C-terminales mientras que los de tercera generación o bioactivos sólo detectan

PTH 1-84 y fragmentos no C-terminales (24). Éstos últimos parecen ser superiores en pacientes con insuficiencia renal, monitorización de PTH intraoperatoria y en casos de sospecha de hiperparatiroidismo primario con concentraciones de PTH inapropiadamente normales.

Respecto al diagnóstico diferencial es sumamente importante descartar las principales causas secundarias de hiperparatiroidismo (25, 26). El hiperparatiroidismo secundario ocurre cuando las glándulas paratiroides responden de forma inapropiada a los bajos niveles de calcio extracelular. Se produce un aumento de las concentraciones de PTH, aumenta la absorción intestinal de calcio y la resorción ósea. Bioquímicamente se caracteriza por PTH elevada con calcemias normales o bajas.

Insuficiencia de vitamina D. Ante PTH elevada y normocalcemia es esencial conocer el estatus de vitamina D ya lo más frecuente es un hiperparatiroidismo primario asociado a deficiencia de vitamina D. Estos pacientes presentan niveles de calcio similares a los que tienen suficiencia de vitamina D, concentraciones de PTH más altas, niveles de fosfato sérico más bajo y aumento de marcadores de remodelado óseo y tamaño de las glándulas paratiroides. El tratamiento con suplementos de vitamina D hasta su normalización (25-hidroxivitamina D >20 ng/ml) incrementa los niveles de calcio facilitando el diagnóstico (27, 28).

Insuficiencia renal crónica. Con la reducción del filtrado glomerular se produce una disminución de la excreción de fosfato que si permanece en el tiempo conlleva un aumento plasmático del mismo. Ésta situación de moderada hiperfosfatemia está íntimamente relacionada con el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica (29). El mecanismo fisiopatológico no se conoce exhaustivamente. Por un lado, la reacción química con el calcio (formación de fosfato cálcico) supone un descenso del calcio ionizado con el consiguiente estímulo de la PTH. Por otro lado, la retención de fosfato y la insuficiencia renal conllevan un descenso en la hidroxilación renal de calcidiol (25-hidroxivitamina D) a calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D), metabolito activo de la vitamina D, con lo que disminuye la absorción intestinal de calcio y aumenta la PTH. Con el tiempo, el desarrollo de hiperparatiroidismo

supone la aparición de una enfermedad ósea característica, la osteitis fibrosa. Asimismo, la combinación de la hiperfosfatemia y la concentración normal o baja de calcio supone un producto calcio-fósforo alto, facilitando la precipitación de fosfato cálcico en arterias, tejidos blandos y articulaciones, proceso conocido como calcificación metastásica o ectópica. La PTH comienza a aumentar a partir de un filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min (insuficiencia renal grado 3) y ésta pierde su capacidad para mantener la normofosfatemia cuando está por debajo de 30 ml/min (insuficiencia renal grado 4).

Malabsorción. Los cuadros clínicos digestivos con malabsorción crónica conllevan un descenso de la calcemia y deficiencia de vitamina D. Entre ellos destacan la enfermedad celiaca, la fibrosis quística, la cirugía bariátrica y las enfermedades pancreáticas (malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles como la D). Una historia clínica detallada excluiría estas entidades.

Fármacos. Entre los mismos destacan:

- Bifosfonatos: análogos sintéticos del pirofosfato que se unen a la hidroxiapatita inhibiendo su destrucción. Son utilizados como tratamiento médico en el hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, el tratamiento crónico se ha mostrado ineficaz ya que produce un discreto aumento de los niveles de PTH y del tamaño tumoral al conservarse la sensibilidad a los niveles de calcio extracelular.
- Diuréticos de asa como la furosemida producen una hiper calciuria normocalcémica.
- Fosfatos: utilizados por primera vez por Albright para descender la calcemia, aumentan la PTH por los mecanismos similares a los de la insuficiencia renal.
- Tiazidas: diuréticos que reducen la excreción urinaria de calcio y pueden causar hiper calcemia moderada junto a elevaciones de PTH.
- Litio: altera la sensibilidad de la glándula paratiroidea al calcio desviando la curva de calcio-PTH a la derecha (necesidad de concentraciones más bajas de calcio para obtener una respuesta de PTH). Aparece hiper calcemia, hipocalciuria y elevación de PTH.

Otras enfermedades. La litiasis renal cálcica es la causa más frecuente de litiasis renal y puede asociarse a hiper calciuria (asociada o no a hiper calcemia), hiperuricosuria, hiper oxaluria, hipocitruuria o cursar sin anomalías metabólicas conocidas, forma denominada hiper calciuria renal idiopática presente en el 5-10% de los pacientes. Esta última tiende a ser familiar, de predominio en varones, inicio en la tercera década de la vida y con formas monogénicas entre las que se encuentra la enfermedad de Dent.

El pseudohipoparatiroidismo tipo 1b es un trastorno genético autosómico dominante producido por una mutación inactivadora de una de las subunidades de la proteína G que se acopla al receptor de PTH para su acción. Supone un estado de resistencia a PTH con hipocalcemia e hiperfosfatemia con elevación de PTH e hiperplasia paratiroidea (a diferencia del hipoparatiroidismo). Se diagnostica al no aumentar el AMPc urinario ni la fosfaturia con la administración de PTH exógena. Ésta variante no se acompaña del fenotipo de Albright y la resistencia se expresa sobre todo a nivel renal produciendo en el hueso una osteitis fibrosa quística similar a la del hiperparatiroidismo primario (30).

La hiper calcemia hipocalciúrica familiar benigna es un desorden genético autosómico dominante producido por una mutación inactivadora del gen del receptor sensible al calcio (CaSR). Se caracteriza por hiper calcemia leve, hipocalciuria, aclaramiento calcio/creatinina menor de 0.01 (mayor de 0.02 en el hiperparatiroidismo primario) y los valores de PTH se sitúan en el límite superior de la normalidad. Su identificación es importante porque la paratiroidectomía está contraindicada en esta situación (31).

5. Evolución

En dos trabajos se han seguido longitudinalmente a los pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico. El primero incluyó 32 pacientes, 12 fueron intervenidos ante el hallazgo de adenoma paratiroideo y los 20 restantes se siguieron durante una media de 4 años, periodo en el que ninguno desarrolló hiper calcemia y no hubo cambios significativos en la excreción urinaria de calcio ni en los niveles de PTH (32). En el otro estudio observacional (4), se

siguieron 37 pacientes durante una media de 3 años, en un 40% aparecieron síntomas y signos como hipercalcemia, hipercalciuria, litiasis renal, descenso de la masa ósea >10% y fracturas. Se intervino quirúrgicamente a 7 pacientes, 3 por hipercalcemia y el resto por otros motivos.

6. Conclusiones

Según el consenso de 2009 sobre el manejo del hiperparatiroidismo primario (33), no existen en la actualidad evidencias suficientes que permitan conocer la historia natural del hiperparatiroidismo normocalcémico. Los datos existentes son escasos y sugieren que existe heterogeneidad clínica. Para su diagnóstico toma importancia descartar causas secundarias de hiperparatiroidismo. Por tanto, se necesitan estudios más amplios y diseñados específicamente para determinar el fenotipo clínico y la evolución de esta entidad y establecer el seguimiento de estos pacientes.

Referencias

1. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54:106-109.
2. Wills MR, Pak CYC, Hammond WG, Bartter FC. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1969;47:384-391.
3. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: A "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 5348-5352.
4. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3001-3005.
5. Gardin JP, Paillard M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: resistance to PTH effect on tubular reabsorption of calcium. *Miner Electrolyte Metab* 1984;10:301-308.
6. Maurani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4641-4648.
7. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-1255.
8. Bilezikian JP, Silverberg S. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54:106-109.
9. Lundgren E, Ridefelt P, Akerström G, Ljunghall S, Rastad J. Parathyroid tissue in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism recruited by health screening. *World J Surg* 1996;20:727-735.
10. Yang AH, Hsu CW, Chen JY, Tseng LM, Won GS, Lee CH. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in patients with recurrent kidney stones: pathological analysis of parathyroid glands. *Virchows Arch* 2006;449:62-68.
11. Messerer CL, Bugis SP, Baliski C, Wiseman SM. Normocalcemic parathyroid carcinoma: an unusual clinical presentation. *World J Surg Oncol* 2006;21:4-10.
12. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary Statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-339.
13. Dimkovic NB, Wallene AA, Oreopoulos DG. Renal stone disease, elevated iPTH level and normocalcemia. *Int Urol Nephrol* 2002;34:135-141.
14. Monchik JM, Gorgun E. Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with osteoporosis. *Surgery* 2004;136:1242-1246.
15. Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L. Increased fracture risk in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels: a 16-year follow-up study. *Calif Tissue Int*. 2011;88:238-245.
16. Rapado A. Arterial hypertension and primary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 1986;6:49-50.
17. Broulik PD, Brouliková A, Adámek S, Libanský P, Tvrdoň J, Broulikova K et al. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol Epub* 2011 Feb 20.
18. Feldstein CA, Akopian M, Pietrobelli D, Olivieri A, Garrido D. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. *Clin Exp Hypertens* 2010;32:154-8.
19. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1999;50:321-328.
20. Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: another indication for parathyroidectomy? *Surgery* 1999;126:1160-1166.
21. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010;162:925-933.
22. Forster J, Monchik JM, Martin HF. A comparative study of serum ultrafiltrable, ionized, and total calcium in the diagnosis of primary hyperparathyroidism in patients with intermittent or no elevation in total calcium. *Surgery* 1988;104:1137-1142.
23. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone.

Proc Natl Acad Sci USA 1963;49:613-617.

24. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987;33:1364-1367.

25. Eastell R, Arnold ML, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:340-350.

26. El-Hajj Fuleihan G, Silverberg SJ. Diagnosis and differential diagnosis of primary hyperparathyroidism. In: *UptoDate in Medicine*, Rosen CJ (Ed), UptoDate, Wellesley, MA, 2011.

27. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D deficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1999;107:561-567.

28. Souberbielle JC, Cornier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3086-3090.

29. Rose BD, Post TW. Calcium and phosphate metabolism in renal failure. In: *UptoDate in Medicine*, Rose BD (Ed), UptoDate, Wellesley, MA, 2011.

30. Mantovani G, Spada A. Mutations in the Gs alpha gene causing hormone resistance. *Best Pract Res Clin Endocr Metab* 2006;20:501-513.

31. Fuleihan G-H. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 2002;17:51-56.

32. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Shenkerman G, Sern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2004;117:861-863.

33. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceeding of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:351-365.

La estrategia de ONUSIDA-OMS frente al VIH. Análisis epidemiológico

THE STRATEGY OF UNAIDS-WHO FOR HIV. EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS

Rafael Rodríguez-Contreras Pelayo

1) Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública y Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Resumen

Al cumplirse treinta años de la pandemia del SIDA deberíamos reflexionar sobre la estrategia mundial seguida por la comunidad internacional, donde se prioriza principalmente la estrategia del tratamiento universal con antirretrovirales – juiciosa en países con un sistema sanitario suficientemente implantado y con recursos humanos adecuados - pero cuestionable para países sin dicha situación estructural, pero que está distrayendo recursos para abordar otras acciones esenciales más eficientes y menos complejas – transmisión vertical - y porque los fondos para programas de prevención representan el porcentaje más pequeño de las partidas destinadas a la lucha. Se hace imperioso relanzar, con muchos más recursos públicos, la investigación de una vacuna como prioridad irrenunciable.

Palabras clave: SIDA, VIH, vacunas, estrategia mundial, microbicidas vaginales, antirretrovirales.

Abstract

At the thirtieth anniversary of the AIDS pandemic a comment on the global strategy followed by the International Community is necessary: this strategy mainly prioritizes the universal antiretroviral treatment - appropriate in countries with a health system sufficiently implemented and with adequate human resources - but questionable for countries without such structural health system. This situation is diverting resources to address other essential actions more efficient - mother to child transmission - and the funds for prevention programs represent the smallest percentage. It is imperative to re-launch, with more public resources a vaccine research as a priority.

Keywords: AIDS, HIV, vaccines, global strategy, microbicide vaginal, antiretroviral.

Al cumplirse treinta años del comienzo de la pandemia del SIDA, con más 65 millones de infecciones y 29 millones de muertes (1), parece oportuno analizar los resultados alcanzados con la estrategia mundial seguida en la lucha frente a la enfermedad, para valorar su pertinencia y poder obtener conclusiones.

De los últimos datos de 2009 con 33´3 millones de infectados (15´7 de ellos mujeres), 2´6 millones de nuevas infecciones y 1´5 millones de fallecidos (2), se deduce tanto nuestras limitaciones para frenar su expansión, como la creciente feminización de la enfermedad.

No es ajena a estos hechos la escasa implicación, en muchos de estos años, de diversos gobiernos de los países afectados y de la comunidad internacional, que han asistido impasibles al progresivo deterioro de sus estructuras sociales y sistemas sanitarios públicos, frente a lo recomendado en la estrategia de la Atención Primaria de Salud.

Tal vez la brutalidad y el temor al SIDA – que aquí nos cerca – sea el estímulo que agite al mundo y nos empuje a dar una respuesta diferente a la que damos a otras tragedias mundiales en salud: paludismo, tuberculosis, mortalidad maternal... menos visibles para nosotros por su lejanía geográfica o social

Por parte de ONUSIDA se establecieron diez áreas prioritarias en su estrategia global de lucha para 2015 (3):

- Reducir a la mitad la transmisión sexual del VIH, también entre los jóvenes, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y dentro del contexto del trabajo sexual.
- Eliminar la transmisión vertical del VIH y reducir a la mitad la mortalidad materna relacionada con el sida.
- Prevenir todas las nuevas infecciones por el VIH entre usuarios de drogas.
- Acceso universal a la terapia antirretrovírica para las personas que viven con el VIH y que son candidatos para recibirla.
- Reducir a la mitad las muertes por tuberculosis en personas que viven con el VIH.
- Incluir en las estrategias de protección social nacionales a las personas que viven con el VIH y a los hogares afectados por el virus, quienes además tienen acceso a servicios de atención y apoyo esenciales.
- Reducir a la mitad el número de países con leyes y prácticas punitivas en torno a la transmisión del VIH, el comercio sexual, el consumo de drogas o la homosexualidad que bloquean las respuestas efectivas.
- Eliminar en la mitad de los países las restricciones que imponen en la entrada, estancia y residencia relacionadas con el VIH.
- Abordar las necesidades relacionadas con el VIH de mujeres y niñas en, al menos, la mitad de las respuestas nacionales al VIH.
- Tolerancia cero con la violencia de género.

Resulta llamativo encontrar en la publicación conmemorativa de estos treinta años del inicio de la epidemia (1), que de los treinta capítulos que la conforman, sólo en el penúltimo, que denomina "una nueva ciencia" se detiene a considerar los nuevos avances biomédicos en la prevención del VIH; enfatizando y encabezando el capítulo con la aseveración de que "todavía faltan muchos años para desarrollar la vacuna para el SIDA y para hablar de cura".

Otro aspecto a destacar, y tal vez no ajeno a lo

anterior, sea la amplia extensión que dedica a describir el desarrollo de la estrategia para conseguir el acceso universal al tratamiento con antirretrovirales, la que más se destaca, señalándose en el informe mundial de ONUSIDA (4), que en 2009 se ha multiplicado por más de diez la cobertura existente en 2003.

Dicha lucha, que ha dado ilusión y estímulo a tantos enfermos desesperados, se ha establecido después de conseguirse por medio de la presión social y la competencia, una rebaja de más del 95% en el precio, anteriormente establecido por las farmacéuticas, para dichos productos (¿no son roja y asombra, que sea posible, tan espectacular descenso en los precios?).

Pero la experiencia, bastante extrapolable de la lucha contra la tuberculosis nos hace ser cautelosos. Esta enfermedad – que nos acompaña desde tiempos remotos - y que causó en 2007 (5), 9´3 millones de casos nuevos y alrededor de 1´7 millones de muertos - tiene un tratamiento muy eficaz y barato y debería haber sido controlada desde hace mucho tiempo. Sin embargo la muy escasa tasa de diagnósticos de nuevos casos tuberculosos, el abandono por los enfermos del tratamiento antes de finalizar su ciclo completo (6-8 meses) y las prescripciones inadecuadas, rebajan mucho la efectividad de la lucha frente a ella. Lo que ha originado tanto la aparición de resistencias - 500.000 casos multirresistentes en 2007- aun a pesar de la escasa capacidad de mutación del bacilo de Koch, como las falsas curaciones con recaídas posteriores y su elevado número de muertes.

En el SIDA casi todo es más complejo, su tratamiento, de precio más elevado, es de por vida -no tiene curación-, con más efectos adversos, y con su agente, el virus VIH, de enorme capacidad de mutación. Es asimismo una enfermedad mucho más estigmatizante y es por esto, junto a la falta de recursos sanitarios estructurales y a razones socioculturales, por lo que sólo el 0´6% de los adultos en países en vías de desarrollo, conocían en 2005 su estado serológico (en África, se debe hablar más de *seroignorado* que de seropositivos o seronegativos).

El abandono y el incumplimiento de los

tratamientos, junto a su señalada capacidad de mutar, originará rápidamente resistencias a los fármacos que “obligará” a las multinacionales a continuar en la deseada búsqueda de por vida de nuevos antirretrovirales.

Para objetivar este hecho, debemos considerar la experiencia de Costa de Marfil (6) donde se analizan las oportunidades perdidas de prevención en 462 casos de transmisión de la madre al hijo y donde bien porque las madres no acudan al servicio de atención prenatal, porque rechacen la prueba o el tratamiento, ó éste no produzca beneficios, sólo se logró evitar la transmisión en 12 casos. Si esto sucede en una población motivada –las madres preocupadas por evitar el riesgo para sus hijos- y en un proceso con una duración definida de alrededor de seis meses, ¿que no ocurrirá en la población general de enfermos, muchos de ellos varones (para los que someterse a la prueba de detección de la enfermedad resulta muchas veces humillante) y con un tratamiento mantenido de por vida?

A ello se asocia el problema creciente del cansancio y desilusión de los donantes, ante corrupciones e ineficiencias, que hace que crezca la brecha entre los recursos financieros necesarios para alcanzar el acceso universal y los que realmente se van destinando. En datos de 2009, la cobertura de tratamiento era del 36% y se señalaba que podrían verse afectados en los próximos doce meses por falta de recursos alrededor del 55% del total (7).

¿ No se derivará de este proceso una sensación de fracaso y posterior abandono de la lucha, por ineffectividad de su programa estrella?

Todo lo anterior debería obligarnos a reflexionar sobre la estrategia seguida hasta el momento, donde en la realidad se prioriza principalmente la lucha con antirretrovirales –juiciosa en países con un sistema sanitario suficientemente implantado y con recursos humanos adecuados- pero cuestionable para países sin dicha situación sanitaria estructural y que está distrayendo recursos para abordar otras acciones esenciales más eficientes y menos complejas de resolver – transmisión vertical- y en donde los fondos para programas de prevención representan el % más pequeño de todas las partidas que se

destinan al SIDA.

Si comparamos los porcentajes de cobertura de tratamiento antirretroviral en enfermos, con el de las embarazadas VIH+, durante el periodo 2005-2007, las cifras son equivalentes a nivel mundial (8), cuando sería mucho más pertinente, por su muy superior eficiencia y posibilidad de aplicarlo, el que en estas últimas fuera mucho más elevado.

Todo ello debería llevarnos a impulsar una estrategia mundial que reforzara las acciones preventivas y que de manera especial:

1. Priorizara el programa para prevenir la transmisión materno-infantil de VIH, impulsando su extensión e incorporándola a los servicios de salud reproductiva. (Sólo el 53% de las embarazadas VIH+ de países de ingresos bajos y medianos, recibieron en 2009 antirretrovirales para prevenir la transmisión a su hijo, partiendo de que sólo en el 29% de las madres se realizó la prueba de detección del VIH) (2).

2. Desarrollara acciones para eliminar el riesgo de contaminación de la enfermedad a través de transfusiones e inyecciones en centros sanitarios.

3. Impulsara el programa de la OMS “100% uso de preservativo”. tanto para jóvenes, como para profesionales del sexo administrando preservativos de alta calidad y de manera gratuita. Los datos sobre la evolución de su utilización son confusos.

4. Destinara muchos más fondos para la investigación en microbicidas vaginales, que le otorgaran a la mujer mayor capacidad de decisión y control real sobre sus relaciones sexuales.

Y sobre todo y de manera imperiosa y urgente que:

5. Reforzara la investigación en vacunas frente al SIDA tanto terapéuticas como preventivas (destinando muchos más fondos públicos de los que ahora se aplican). Esta estrategia será la única que de manera determinante frene la pandemia. Conviene señalar que frente a una subida que multiplica por veintiocho los fondos destinados a la lucha contra el SIDA entre 1996 y 2005; los recursos destinados a la investigación y desarrollo de una vacuna

preventiva entre 2000-2005 sólo se han multiplicado por dos (8,9), representando escasamente el 3% de la investigación total sobre el SIDA. (Sorprende el que no sean fáciles de obtener datos fiables de la evolución relativa de los recursos públicos empleados en dicha investigación, frente a los destinados a la de nuevos antirretrovirales. Aunque los disponibles evidencian un claro descenso proporcional de los dedicados a la vacuna frente al de los antirretrovirales). Se estima que la industria farmacéutica aporta a la búsqueda de ella, alrededor del 0,3 % del total de los fondos que destinan a investigación del tratamiento.

Por otra parte será esencial frenar la fuga de médicos y enfermeros formados en países en vías de desarrollo, a países industrializados. Esa migración selectiva es el origen de una dramática disminución de las posibilidades de desarrollo de dichos países pobres, de sus sistemas sanitarios y se convierte en un enorme estigma para poder abordar el tratamiento y seguimiento de esta y otras enfermedades prevalentes.

Este angustioso tiempo de enfermedad, corto para la historia aunque interminable para los hombres, nos enseña que debemos reforzar la lucha –priorizando los programas preventivos- sin esperar rápidos resultados por la enorme complejidad del problema a resolver.

Exigiendo la responsabilidad de los Entes Públicos en la búsqueda incesante de una vacuna frente al SIDA, elemento capital para frenar la expansión de la enfermedad. Sus dificultades han de ser un acicate para reforzar la investigación como siempre lo ha sido frente a la ignorancia, no lo contrario. Recordemos las palabras de Martin Luther King: "El progreso humano no se mueve sobre las ruedas de la inevitabilidad. Llega mediante los esfuerzos incansables y el trabajo persistente...sin ese duro trabajo, el tiempo se convierte en aliado del estancamiento social".

Es en este contexto, en una tierra exuberante y amarga, donde deberíamos esforzarnos por alcanzar la equidad, no ya sólo por ser una actitud moral, sino porque tal vez sea la más rentable e inteligente que la humanidad pueda adoptar.

Referencias

1. ONUSIDA Informe Outlook. 30 años de la epidemia del sida. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20110607_JC2069_30Outlook_es.pdf.
2. ONUSIDA Informe sobre la epidemia mundial de sida. 2010. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/JC1958_GlobalReport2010_full_es.pdf
3. Estrategia de ONUSIDA 2011-2015 <http://www.unaids.org/es/strategygoalsby2015/>
4. Hacia el acceso universal: expansión de las intervenciones prioritarias contra el VIH/sida en el sector de la salud. Informe 2010 sobre los progresos realizados. 13-16. http://www.who.int/hiv/accessformedia/summary_es.pdf
5. Control mundial de la tuberculosis - Informe OMS 2009. 6-33. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/key_points/es/index.html.
6. Informe sobre la salud en mundo 2008. 48-49. http://www.who.int/whr/2008/08_report_es.pdf.
7. La Crisis Económica Mundial y los Programas de Prevención y Tratamiento de VIH: Vulnerabilidad e Impacto. Banco Mundial Programa mundial de VIH / SIDA . 2 0 0 9 . 1 - 1 0 . http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2009/jc1734_econ_crisis_hiv_response_es.pdf.
8. Informe sobre la epidemia mundial de sida 2008.106-107 y 189. <http://www.unaids.org/es/dataanalysis/epidemiology/2008reportontheglobalaidsepidemic/>.
9. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA : Resumen de orientación. Edición especial del décimo aniversario del ONUSIDA. 2006.11-18. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/globalreport/2006/2006_gr-executivesummary_es.pdf.
VIH

Clásicos de la Medicina. En el año 1928...

ACTUALIDAD MEDICA		
REVISTA MENSUAL GRANADINA		
Año IV	NOVIEMBRE 1928	Núm. XLVII

El “*Hymenolepis nana*”
como parásito intestinal humano en España

POR

CARLOS RODRÍGUEZ LÓPEZ-NEYRA	Y	ANTONIO J. TORRES LÓPEZ
CATEDRÁTICO DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE GRANADA		PROFESOR AUXILIAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA

La diminuta solitaria denominada *Hymenolepis nana* (v. Siebold 1852), aludiendo a sus pequeñas dimensiones—inferiores a 4 centímetros de longitud por 0,5 a 0,8 milímetros de máxima anchura—parasita el intestino humano, a veces con intensidad grande, siendo frecuente hallar en un mismo paciente, cientos y hasta millares de cestodes, multiplicidad parasitaria derivada de su peculiar ciclo evolutivo, estudiado primeramente por GRASSI y sus colaboradores (CALANDRUCCIO, ROVELLI, etc.) y confirmado hasta en sus más pequeños detalles por JOYEUX (1920). Según estos investigadores, sabemos que los huevos encerrados en los últimos anillos, desprendidos del estróbilo, están en condiciones de proseguir su ciclo evolutivo y, para lograrlo, no necesitan más que llegar a las porciones digestivas del mismo intestino parasitado, donde dejan libres los embriones exacantos, que fijándose en las vellosidades intestinales dan origen a los cisti-

cercoides, y éstos, cuando alcanzan su total desarrollo, rompen los quistes, salen a la luz intestinal, produciendo, por estrobilación de la región subsiguiente al escolex, el cestode adulto, que se fija en las paredes intestinales. De aquí se deduce, el que a partir de un huevo que llegue al intestino humano y evolucione en sus vellosidades, produciendo el correspondiente cisticercoide y, por último, la tenia adulta—todo ello en el transcurso de una veintena de días—, pasado algún tiempo, autoinfecta con los huevos de esta primera tenia al paciente, pues cada uno de los numerosísimos embriones encerrados en los últimos anillos desprendidos de la solitaria, originará en el intestino parasitado los correspondientes cisticercoides y en el término de un mes se harán otras tantas tenias adultas, progresión creciente motivadora de una intensa helmintiasis de sintomatología rara, que frecuentemente permanece insospechada por lo di-

— 257 —

minuto del parásito y que sólo se logra descubrir merced al análisis microscópico de las heces fecales, que patentiza los huevos de forma y dimensiones características que más adelante indicaremos.

La presencia del parásito, produce en muchos casos cuadros clínicos raros, ya con molestias intestinales rebeldes o del orden de reacciones nerviosas aparatosas y hasta graves, inexplicables e incurables, de no descubrir la causa, y una vez manifiesta, se consiguen curaciones impensadas, siempre que en el tratamiento antihelmíntico, se sigan las normas derivadas del proceso evolutivo indicado, esto es, medicación expulsiva antihelmíntica intermitente, poco eficaz generalmente la primera vez, seguida de reconocimiento parasitario microscópico de las heces, descanso, nuevo tratamiento al cabo de unos días, con el subsiguiente reconocimiento de heces, hasta comprobar la total ausencia de parásitos y sus huevos, transcurrido más de un mes del último tratamiento, pues de no seguir este método, puede darse de alta a un paciente, que expulsados los cestodes adultos, posea en su intestino cisticercoides que evolucionando y pasados algunos días, den origen a solitarias adultas que autoinfectando al individuo atacado, instalen de nuevo el proceso primitivo, desorientando al médico más experto en la verdadera etiología del mal.

Este parásito, cuya importancia en patología queda brevísimamente señalada, fué citado la primera vez en nuestra patria por los doctores S. DE BUEN y LUENGO (1921) en una niña de dos años y medio de edad, habitante en Talayuela (Cáceres), la cual desde un año antes padecía ataques convulsivos epileptiformes, con fiebres subsiguientes. Nuevamente señala S. DE BUEN (1922) su parasitismo en una niña de Navalmaral de la Mata (Cáceres). En este mismo año, uno de nosotros (LÓPEZ-NEYRA, 1922) halló huevos en dos heces fecales de niños de Granada, y, por último, en breve espacio de tiempo, reunimos los tres casos curiosos cuyo historial clínico extractamos a continuación.

X. X., Oficial del Regimiento de Córdoba. Destacado en Africa (Zona de Tetuán), por el año 1922, donde había padecido una tenia, que expulsó con helecho macho, quedando bien.

Al regresar a España, sintió síntomas raros, de índole, al parecer, nerviosa, coincidiendo con una erupción del tipo herpetiforme en ambas piernas.

Lo que más le molestaba, era un insomnio pertinaz, que no alteraba su estado físico de hombre en apariencia sano. Sufrió diagnósticos diversos: luético, artrítico, hepático, insuficiencia sexual, neurótico, siendo tratado de diversas maneras sin resultado. Entre los diversos análisis a que fué sometido, uno de ellos fué de heces fecales, habiendo encontrado el Dr. ALVAREZ DE TOLEDO, que lo practicó, un huevo de cestode que dibuja en su informe sin clasificarlo. Después de tomar de nuevo helecho macho, al parecer no expulsó helminto alguno. Entonces uno de nosotros (LÓPEZ-NEYRA), fué requerido por el mismo paciente—y de acuerdo con el doctor GUIRAO (1)—, para que analizara de nuevo las heces, hallando, previa concentración según nuestro método, bastantes huevos del *H. nana*, que eran los mismos acusados en el primer análisis. La marcha del paciente de la localidad, por su traslado, nos ha impedido conocer más detalles.

X. X., de 7 años de edad, natural del Estado de San Pablo (Brasil), vecino de Motril (Granada), viene a consultar a uno de nosotros, TORRES LÓPEZ, el día 2 de Julio de 1925.

El padre es antiguo sifilítico, no bien tratado. La madre sana, ha tenido tres abortos con anterioridad al enfermito; ha habido además otros seis hermanos que viven sanos. El paciente nació a término, fué criado por la madre sin molestias de lactancia, ni dentición, hablando y comenzando a andar a la edad normal. A los 20 meses padeció coqueluche y desde entonces no recuerda haber sufrido otra enfermedad. En Febrero de 1924, regresó con sus padres a Motril, pueblo natal de aquellos y donde habitan desde aquella fecha. El padre nos indica que al desembarcar en Málaga, de regreso del Brasil, estuvo unos días con diarrea, que desapareció poco después. A los seis días de estancia en Motril—o sea hace año y medio—le asustaron unos amiguitos y desde entonces vienen notán-

(1) La historia clínica de este caso, nos ha sido remitida amablemente por nuestro compañero de la Facultad de Medicina de Granada, doctor M. GUIRAO, que trató al paciente.

dole algo delicado. En un principio apreciaron pérdida de color, con poco apetito y sin ganas de jugar. Poco después, vieron que el vientre se abultaba algo, que estaba estreñido y le daban fiebres, sobre todo por las tardes. Pasados un par de meses cesó el estreñimiento y se instaló un estado diarreico, haciendo de 3 a 4 deposiciones diarias, sin lienteria, con mucosidades teñidas a veces de estrías sanguinolentas. Ha tomado multitud de medicamentos antidiarreicos (bismuto, tanígeno, elixir paregórico, etc.), sin obtener ningún resultado. En su vista, decidió venir a consultarnos, encontrándolo en el siguiente:

Estado actual.—(2 Julio 1925). Buen apetito y bastante sed; la lengua está roja en los bordes y blanca en el centro. La alimentación la hace a base de leche y huevos, sentándole bien, sin aquejar dolor, agrios, ardores, ni vómitos. El vientre sigue suelto, haciendo 3 á 4 deposiciones diarias, de consistencia blanda, a veces con mucosidades, que ocasionalmente se tiñen de estrías sanguinolentas, pero que no se acompañan de dolor, retortijones, tenesmo, ni lienteria.

La orina es normal: No hay poliuria, ni oliguria.

No tiene dolor de pecho; tampoco hay tos, ni expectoración. No aqueja ningún síntoma subjetivo de aparato circulatorio; sólo al comer o jugar mucho se cansa algo, poniéndose fatigoso. No tiene dolores de cabeza, pero a veces se marea algo. Tiene flojedad de miembros. Desde hace algunos días no le han apreciado fiebre.

Exploración.—Se aprecia un marcado tinte anémico, sin estar muy delgado. En la cara se nota ligero aspecto edematoso, que se marca mejor en los maleolos. El vientre aparece a la inspección un poco abultado; por percusión se descubre ligero timpanismo.

La auscultación pulmonar acusa normalidad en ambos lados. Los tonos cardíacos se perciben bien, pero un poco apagados. Al nivel del foco mitral, se oye un ligerísimo soplo sistólico. El pulso está algo débil y frecuente (95 pulsaciones por minuto), pero sin irregularidades.

Examen de orina y sangre sin ningún dato de interés y sin marcada eosinofilia.

En el examen directo de heces fecales se patentizan algunos cristales de CHARCOT-LEYDEN,

numerosísimos huevos ovales de 62 a 78 por 39 a 50 μ (1), con cáscara fina transparente, encerrando en su mayoría cuatro blastómeros, excepcionalmente sólo dos, o por el contrario ocho, que corresponden al *Necator americanus* (STILES, 1902), y siguiendo el método de concentración de TELEMANN, algo modificado por uno de nosotros (LÓPEZ-NEYRA), patentizamos bastantes huevos del *Hymenolepis nana*, que son ligeramente ovales, envueltos por dos membranas transparentes, de las que la interna tiene en los dos polos opuestos de su mayor diámetro unos mamelones que, en conjunto, dan a esta parte aspecto de limón; de cada mamelón parten unos delicados filamentos difícilmente visibles. En el interior de esta segunda envoltura se ve un embrión exacanto y oncosfera armado por tres pares de ganchos, poco manifiestos (2).

Sus dimensiones, tomadas en preparaciones frescas, sin líquido conservador alguno, son:

Membrana externa, 49 a 53 por 36 a 45 μ ; membrana interna (longitud mayor tomada del extremo de un tubérculo al opuesto), 27 a 36 por 24 a 28 μ ; longitud de los ganchos de la oncosfera, 12 a 15 μ .

En vista de estos datos le instituímos el tratamiento siguiente:

Esencia de eucaliptus	2 gramos
Cloroformo	2 "
Aceite de ricino	40 "

que el enfermito tomó en tres veces, con intervalos de media hora.

En las deposiciones recogidas después, no se apreciaron ninguna clase de nematodes ni trozos del estróbilo de la tenia.

Pasados siete días—el 7 de Julio—le prescribimos un purgante de sulfato de magnesio y al siguiente día, en ayunas, tomó 50 centigramos de timol a las ocho de la mañana; otros 50 centigramos a las diez, y 15 gramos de sulfato magnésico a las once, permaneciendo en dieta absoluta por la mañana y a dieta láctea durante

(1) Nótese las diferentes dimensiones de los huevos del *Ankylostoma duodenale* que miden 56 a 60 μ por 34 a 38 μ .

(2) En preparaciones frescas de heces, sólo se observan estas dos membranas, pero en las adicionadas de un conservador y transparentador, como el Lactofenol de AMANN, después de algún tiempo (varias horas), pueden distinguirse las tres envolturas de que suelen hablar la mayoría de los autores.

la tarde. En las heces de dicho día, se observó una hembra adulta del *Necator americanus* y seis *H. nana* completos, es decir, con escólex y anillos últimos cargados de huevos.

El día 24 de igual mes repetimos el tratamiento. Previo un purgante de 15 gramos de sulfato de magnesio, se le dan 40 centigramos de timol a las ocho de la mañana y otros 40 centigramos a las diez (menos dosis, por haberse mareado la vez anterior), y pasada una hora de la última toma le repetimos el purgante. En las heces siguen observándose huevos e individuos enteros de *H. nana* y *Necator*.

El día 3 de Agosto repetimos iguales dosis de purgantes y de timol, apreciándose en las heces menor cantidad de huevos y trozos del estróbilo del *Hymenolepis nana*.

El 11 de Agosto se repiten nuevamente las dosis, siguiendo observándose en las heces huevos de ambos parásitos, estróbilos del *Hymenolepis nana* y algunos *Necator*, siempre en cantidad decreciente.

El día 6 de Septiembre, toma los 15 gramos de sulfato magnésico y estuvo todo el día mareado, vomitando dos veces. En vista de esto, al día siguiente le volvimos a dar la fórmula de esencia de eucaliptus, cloroformo y aceite de ricino, que ya tomara el primer día, pero en menor cantidad, y en las heces se vieron huevos y algunos gusanos del *Necator americanus*, no apareciendo nada del *Hymenolepis nana*.

El 10 de Octubre, repetimos de nuevo esta última dosis, no encontrando en las deposiciones, ni huevos, ni larvas de dichos parásitos, siguiendo los métodos de concentración en estas últimas observaciones, para mayor precisión de las comparaciones. Le recomendamos comience a tomar Fosfohemoglobina Vitoria.

El 30 de Octubre se le practica un nuevo examen de heces, no encontrando nada vermidiano. El aspecto del enfermito ha cambiado totalmente. Ha aumentado de peso dos kilos y el color anémico de un principio se ha convertido en un rosa saludable. Ha desaparecido el edema de cara y maleolar. El vientre ha disminuído de volumen y las deposiciones siguen siendo normales.

Las noticias que con posterioridad hemos tenido, han sido de que continúa perfectamente.

Debemos hacer resaltar en este caso los datos siguientes:

1.º Corresponde al segundo caso de anquilostomiasis americanas observado en nuestra patria, siendo el primero, el publicado por el Dr. DEVEGA en 1919; el nuestro, casi seguramente importado del Brasil, donde es parasitosis frecuente, tiene interés, pues como ha habitado nuestro enfermito en Motril, región afecta de anquilostomiasis europea, nos indica que climatológicamente considerada es a propósito para la evolución de los huevos y larvas del *Necator* y pudiera haber dado origen a una importación del parásito, con subsiguientes infecciones, funcionando nuestro paciente como un portador de gérmenes.

2.º En el parasitismo por *Hymenolepis nana* y en ocasiones de una infección más que mediana, como corresponde a este paciente, se han indicado alteraciones nerviosas importantes, que en nuestro enfermo han faltado totalmente, cuando por la asociación parasitaria e intensidad de la anquilostomiasis, parecía lógico se acentuaran.

3.º La medicación discontinua impuesta, corresponde a las enseñanzas que se deducen del peculiar ciclo evolutivo del *Hymenolepis nana*, lamentando no haber podido usar el aceite esencial de quenopodio, por no existir en aquella época en Granada, y que como sabemos, los resultados son mejores en estos casos, la toxicidad muy pequeña y, en su consecuencia, las molestias que proporciona escasas.

E. X. X, natural del Castillo de Locubín (Jaén), de cinco años de edad, y donde siempre ha vivido, vino a consultar a uno de nosotros (TORRES LÓPEZ) el 26 de Junio del 1927. El padre tiene hábito alcohólico. La madre está sana. Han tenido cuatro hijos—aparte de la enfermita—, de los cuales viven tres con buena salud, muriendo el otro a consecuencia de trastornos digestivos a los ocho meses de edad.

E. X. X. nació a término, después de un parto normal. Fué lactada por su madre normalmente, no padeciendo trastorno alguno de dentición; habló y anduvo a la edad normal. No recuerdan los padres que con anterioridad haya padecido ninguna enfermedad.

Desde hace un año aqueja un dolor fuerte, lo-

calizado en la fosa iliaca derecha, el cual se presenta de pronto, siendo bastante intenso, pero sólo dura unos dos o tres minutos. Desde que se presentó el dolor, viene con diarrea, haciendo de tres a cuatro deposiciones en las 24 horas, de consistencia blanda, de color verdoso oscuro, sin moco, ni sangre. No han registrado fiebre. No recuerdan que haya arrojado lombrices, pero dicen que con frecuencia se marea y tiene prurito nasal.

Actualmente presenta tinte anémico; poco apetito, pero bastante sed. La alimentación es la corriente, sin haber guardado régimen alimenticio alguno. No aqueja molestia gástrica de ningún género. El vientre sigue suelto, haciendo de cuatro a seis deposiciones diarias, siendo las heces de un aspecto verdoso oscuro, sin mucosidades, estrías sanguinolentas, lienteria, dolor ni tenesmo.

La orina es normal de aspecto y en cantidad. No hay dolor a la micción.

No hay dolor de pecho, tos ni expectoración. Carece de palpitations y de toda clase de trastornos subjetivos de corazón.

El sueño es algo intranquilo. Alguna que otra vez se marea. No hay dolor ni flojedad de miembros.

Exploración.—Por inspección se nota el vientre un poco abultado. A la palpación no se aprecia punto alguno doloroso y en la fosa iliaca derecha, que es donde la enfermita localiza las crisis dolorosas, no se toca tumefacción, ni empastamiento, ni hay defensa muscular.

La auscultación de corazón y pulmones no acusa ninguna anormalidad. Tampoco se nota alteración de pulso.

El examen de sangre, efectuado por el afeitado alumno interno de Clínica Médica Sr. CASADO, acusa:

Polinucleares neutrófilos	52,00
» eosinófilos	00,00
» basófilos	00,00
Linfocitos	24,00
Mononucleares grandes	04,00
» medianos	10,00
Mielocitos neutrófilos	05,00
Megacariocitos	05,00
Obsérvase además anisocitosis y poiquilocitosis.	

El examen de heces, efectuado por uno de nosotros (LÓPEZ-NEYRA), dió el resultado siguiente:

Numerosos huevos del *Trichiurus trichiurus* L. y *Enterobius vermicularis* con algunas hembras de esta especie y bastantes huevos del *Hymenolepis nana*, sueltos unos y otros incluidos en trozos de la parte posterior del estróbilo.

En virtud de estos datos, le prescribimos cápsulas tenifugas de MORENO MIQUEL, de las cuales tomó ocho el día 4 de Julio; examinadas las deposiciones de dicho día se vieron más de 40 *Hymenolepis nana*, en su mayoría desprovistos de escólex; dos cuerpos de oxyuros hembras y numerosos huevos de tricocéfalos, pero sin ningún gusano adulto.

El día 26 de Julio volvemos a ver a la enfermita, que presenta mejor color y sólo tiene de 1 a 2 deposiciones al día, pero aun se queja del dolor.

El análisis de las heces fecales, por observación directa, no acusa nada parasitario; previa concentración, se comprueba que han desaparecido los huevos de oxyuros y tricocéfalos, persistiendo los del *Hymenolepis nana*, aunque en escasa cantidad. También se observan trozos de fibras musculares no bien digeridas.

Nuevamente le administramos otras ocho cápsulas de MORENO MIQUEL, y en las deposiciones recogidas con posterioridad, se aíslan 24 *Hymenolepis nana* enteras, o sea cada una con su escólex; el examen por concentración reveló huevos de *Hymenolepis nana* y raros de oxyuros.

24 de Septiembre: El vientre está casi normal. La diarrea ha desaparecido; persiste el dolor. Se administra igual dosis de MORENO MIQUEL. En las deposiciones no se registra ni por observación directa ni previa concentración nada parasitario.

Comprobada la existencia de los mencionados parásitos, supusimos al principio que el dolor fuese debido a la irritación provocada en las proximidades de la válvula ileocecal por la presencia en aquellos lugares de los helmintos, o por albergar en las paredes intestinales de tal región los cisticercoides del *Hymenolepis nana*; pero en vista de la desaparición de toda señal vermiciana en el último análisis, nos hace dudar si habrá alguna otra causa a que atribuirlo que haya escapado a nuestro alcance. Bien pu-

dieran también existir todavía algunos cisticercoides que es imposible patentizarlos en los análisis coprológicos, hasta no dar lugar a los cestodes bien adultos que desprenden últimos anillos cargados de huevos. La marcha de la enfermita y el no haber podido hacer con posterioridad nuevos análisis de heces, nos hace continuar con la interrogante.

■

En vista de cuanto antecede, podemos enunciar las siguientes conclusiones:

1.º El parasitismo humano del *Hymenolepis nana* no es caso excepcional en España, haciendo suponer los casos registrados por nosotros que abunda tanto como en otros países y

muy semejantemente a como se ha demostrado en Portugal, donde merced a los estudios de BETTENCOURT, CARVALHO DE FIGUEIREDO, PAES y MACHADO se sabe que aparece en el 3 % de los niños de Oporto y hasta el 6,5 % en Lisboa.

2.º Los trastornos nerviosos indicados frecuentemente en esta parasitosis, no son peculiares del *Hymenolepis nana*, como puede verse en los dos casos estudiados por nosotros.

3.º Para lograr la curación total de los individuos atacados, es necesaria la vigilancia de los pacientes hasta pasado un mes del último tratamiento antihelmíntico, comprobando en sus heces la carencia del diminuto cestode, sus últimos anillos y sus huevos. Mientras no se logra este resultado, deberá someterse al paciente al tratamiento antihelmíntico discontinuo.

Crítica de libros

El cuerpo que viene y otros ensayos efímeros

Antonio Campos

Prof. Pascual Vicente Crespo Ferrer. Catedrático de la Universidad de Granada

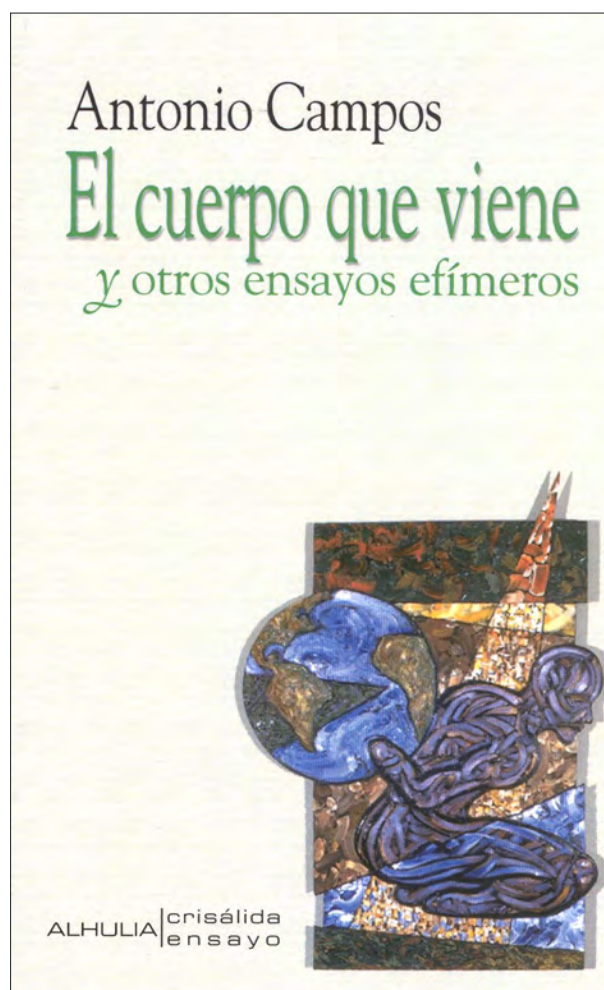
Acaba de publicarse en estos últimos días de diciembre un libro de ensayos del profesor Antonio Campos, catedrático de Histología de la Universidad de Granada y editor de Actualidad Médica.

Se trata de un libro que, a mi juicio, inaugura casi un género literario, al que el propio autor denomina con gran acierto ensayo efímero. Consiste en reflexiones y pensamientos que se escriben para ser oídos en discursos, conferencias y presentaciones de libros y que, sin tener la profundidad que exige una monografía, constituyen conjuntos de ideas que quedan restringidas a las personas que atienden los actos en los que dichas ideas fueron expuestas.

Resulta por tanto un gran acierto recoger estas ideas y reflexiones dispersas y ponerlas a disposición de un mayor número de personas. La obra que ahora se publica tiene este objetivo y en ella se recogen algunas de las conferencias, discursos y presentaciones de libros que Antonio Campos ha pronunciado en foros tan importantes como el Paraninfo de la Universidad de Alcalá, la Real Academia Nacional de Medicina, la Huerta de San Vicente, la Biblioteca de Andalucía, La Casa de América en Madrid o el Salón de Honores de la Universidad Nacional de Córdoba en la República Argentina.

Los temas que se abordan en el libro, con la agudeza y el soporte cultural y literario que caracteriza el modo de escribir de Antonio Campos, son muy variados y permiten al lector adquirir una visión novedosa de los mismos, a través de las reflexiones que el autor de la obra formula sobre ellos. A pesar de la heterogeneidad temática el libro posee sin embargo una coherencia interna sorprendente. Reflexiones sobre la educación, la vida, la cultura, el cuerpo humano, el éxito, la universidad, la investigación, la mujer, etc., o sobre figuras

como Cajal y el Quijote, profundamente enraizadas en la cultura española circulan con gran claridad por sus páginas contribuyendo a que los lectores podamos contrastar las ideas y los pensamientos expresados en el libro con nuestras propias ideas y reflexiones. El prólogo escrito por el Profesor Salvador Rus Rufino, catedrático de historia del pensamiento y de los movimientos sociales, sitúa al libro y a su autor en el contexto cultural de nuestro tiempo al afirmar que el libro trata sobre uno de los temas recurrentes del pensamiento, la ciencia y la cultura occidental: dilucidar el lugar que ocupa o debe ocupar el hombre en sus diversas manifestaciones existenciales, en su devenir histórico y en su entorno vital y social.



La reflexión y el pensamiento sobre el ser humano en estado de salud y enfermedad constituyen objetivos que pretende impulsar la revista Actualidad Médica a través de sus páginas. Creo que este libro contribuye a esa reflexión de un modo muy notable y que su lectura va a generar un caudal importante de conocimiento y pensamiento sobre la naturaleza y el comportamiento humano y sobre su vinculación con el mundo de la medicina y la sociedad en la que la medicina debe de insertarse.

Conmemoraciones y aniversarios. En el quinientos aniversario del nacimiento de Miguel Servet (1511-2011)

Antonio Campos

Catedrático de la Facultad de Medicina de Granada y Editor de Actualidad Médica

Resumen

El día 27 de octubre de 1553 murió en la hoguera el médico y reformador religioso Miguel Servet. Su pensamiento teológico, enraizado en el renacimiento, consistía en restituir el cristianismo primitivo frente a la reforma protestante institucionalizada y la contrarreforma católica. Su pensamiento médico en idéntico sentido pretendía volver a la medicina galénica primitiva a través de la experiencia lo que le permitió descubrir la circulación pulmonar de la sangre. Su independencia intelectual en la búsqueda de la verdad y el valor y la voluntad de proclamarla y defenderla, tan escasos en la sociedad de nuestro tiempo, le costó la persecución por los católicos y los protestantes y la muerte en la hoguera.

Abstract

On October 27th 1553, the physician and religious reformer Miguel Servet was burnt at stake. His theological thinking, rooted in the Renaissance, was to restore primitive Christianity as opposed to the proposal of the Protestant and Catholic branches of Christianity of the time. His medical thinking in the same sense intended to return to the primitive Galenic medicine through experience. Because of this he discovered the pulmonary circulation of the blood. His intellectual independence in the pursuit of truth and courage and the will to defend it, so scarce in the society of our time, cost him persecution by Catholics and Protestants and death at the stake.

Aunque el año del nacimiento de Miguel Servet ha sido objeto de debate y discusión durante mucho tiempo, los historiadores parecen estar hoy de acuerdo que fue en el año de gracia de 1511, en la localidad de Villanueva de Sigüenza, cuando vino al mundo el teólogo y médico aragonés que habría de descubrir para la ciencia y para la medicina la circulación sanguínea pulmonar, también conocida como circulación menor de la sangre.

La vida de Miguel Servet transcurre en la primera mitad del siglo XVI, un periodo de la historia en el que la esencia del cristianismo se plantea en toda su crudeza. La reforma protestante institucional y la contrarreforma católica, ambas en connivencia con el poder político, se erigen en las dos formas principales de entender el cristianismo. A ellas se une una tercera reforma, la reforma radical que, anclada en el espíritu renacentista, consiste en restituir el cristianismo a su pureza originaria superando el paréntesis medieval.

Tras formarse en España en las lenguas clásicas –latín, griego y hebreo- y en otras

materias –geografía, matemáticas e historia- Miguel Servet parte con solo diecisiete años hacia la Universidad de Tolouse donde por primera vez toma contacto con las nuevas ideas reformistas que circulan por Europa. Al servicio del erasmista Fray Juan de Quintana, confesor de Carlos V, viaja por Europa y asiste en Bolonia a la coronación del emperador por el Papa y en Ausburgo a la Dieta en la que los príncipes alemanes logran el reconocimiento oficial del protestantismo, hecho este que ejerce sobre él una gran influencia. En 1531 tras abandonar la fe tradicional, y con apenas veinte años, publica su primer libro *De Trinitatis erroribus* que cuestiona el misterio de la Trinidad y representa la primera manifestación de su adscripción a la reforma radical, esto es al retorno a un cristianismo originario, anterior a Nicea y al constantinismo, que íntimamente enraizado en el espíritu renacentista, va a constituir su ideal de vida.

Tras unas breves estancias en Aviñón y Orleans Miguel Servet trabaja durante algunos años en Lyon como editor y corrector de obras clásicas en el famoso taller de impresión de los hermanos Trechsel. Durante

su estancia en esa ciudad entra en contacto con dos médicos importantes Sinforiano Champier y Francisco Rabelais, conocido este último por ser el autor de la famosa obra *Pantagruel* y *Gargantua*. La influencia de ambos, pero especialmente del primero, le lleva a París a estudiar Medicina. Bajo la dirección de los maestros Johan Günter von Andernach y Jacobo Silvio, Miguel Servet y su compañero de disección Andres Vesalio, uno de los anatomistas más importante de la historia de la medicina, estudian y disecan la totalidad del cuerpo y muy especialmente la totalidad de los músculos, venas, arterias y nervios. De París, ciudad de la que tiene que salir tras ser procesado por enseñar Astrología adivinatoria, se traslada a Viena, capital del Delfinado, ciudad en la que va a permanecer catorce años como médico personal del arzobispo Paulmier que generosamente lo acoge en su palacio. Durante esos años escribe su obra más significativa *Christianismi Restitutio* en la que propugna que el mundo podría convertirse a un cristianismo primitivo reformando la doctrina de la Iglesia y en el que describe la circulación pulmonar de la sangre al intentar justificar como esta recibe a través del aire que llega a los pulmones el espíritu viviente como remedo del Espíritu Divino y explica el papel que juega la respiración en la transformación de la sangre venosa en sangre arterial. Es importante señalar que la sangre ocupaba un lugar fundamental en su doctrina teológica. Si en teología busca restituir el cristianismo primitivo en medicina busca restituir, a través de la disección, al Galeno primitivo, la gran figura de la medicina clásica, para librarlo de la corrupción en la que lo habían situado los medievales y muy especialmente los médicos árabes. Denunciado a la inquisición católica, tras su huida a Ginebra, que lo quema en efigie, es arrestado de nuevo en dicha ciudad, esta vez por los protestantes, que finalmente lo queman públicamente en la hoguera el 27 de Octubre de 1553.

¿Qué hay de vigente en Miguel Servet quinientos años después de su nacimiento? Por un lado y como ya he reseñado más arriba su importante aportación a la medicina al demostrar por primera vez la circulación pulmonar o circulación menor de la sangre rompiendo una tradición, originada en Galeno, que duraba ya más de mil años. La importancia de Servet en la historia de la medicina ha sido destacada entre otros por el gran William Osler la figura médica más influyente de los dos últimos siglos que, con

motivo del cuatrocientos aniversario del nacimiento de Servet, publicó un estudio biográfico al respecto en la Oxford University Press.

Pero Miguel Servet encarna a mi juicio, en su actitud personal y en su comportamiento público, otros dos grandes valores cuyo rescate quizá fuese necesario impulsar en la sumisa y cobarde sociedad de nuestros días: la independencia intelectual para acercarse a la verdad, sea esta de la naturaleza que sea y el valor y la voluntad para proclamarla y defenderla al margen del riesgo que se corra. En la última página de su primer libro proclama, con toda claridad, su actitud independiente ante la existencia de distintas posturas "*Ni con estos ni con aquellos, con todos consiento y disiento*". En otro lugar afirma que tanto el católico como el reformador "*detentan algo de verdad y algo de error en sus opiniones y mientras que cada uno de ellos ve los fallos del otro, ninguno ve los suyos propios*". No es de extrañar que en la convulsa sociedad de su tiempo, intransigente y violenta, la insobornable independencia de Servet le llevara a ser condenado en la hoguera por los católicos más ortodoxos y por los protestantes más furibundos.

La proclamación y defensa de sus ideas las llevo Servet hasta sus últimas consecuencias. En Lyon primero, en París después y finalmente en Viena del Delfinado Servet manifestó siempre su pensamiento con autenticidad, coherencia y orgullo, ante interlocutores muy diversos. A través de un panfleto defiende públicamente a Champier, su mentor en Lyon, frente Leonardo Fuchs, profesor de Tubinga, tras las críticas que este vierte sobre el primero. En París Servet explica astrología y publica una obra al respecto contra la opinión del claustro y la prohibición expresa del Decano de la Facultad. Desde Viena escribe cartas a Calvino en la que, confiando en lo que él cree la verdad, le transcribe párrafos enteros de su obra al intransigente reformista ginebrino, responsable último de su fatal destino. En el momento de su muerte en la hoguera, fiel a su interpretación teológica, grita ¡Jesús, Hijo de Dios eterno, ten compasión de mí! Si hubiese gritado ¡Jesús, Hijo eterno de Dios! esto es, si hubiese simplemente cambiado el orden de la palabra "eterno" con todo lo que ello teológicamente implicaba, aún ,en el último momento, se habría salvado de una muerte tan horrible.

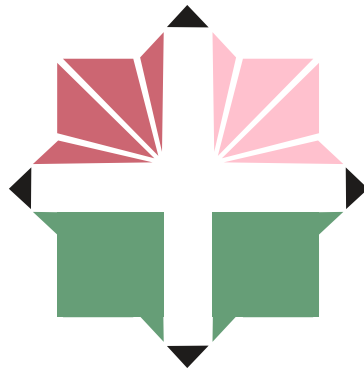
En la primera mitad del siglo XVI, en el tiempo

de Martín Lutero, Erasmo de Rotterdam, Maquiavelo, Tomas Moro o Miguel Servet, tener independencia intelectual para buscar una verdad y valor y coherencia para proclamarla y defenderla no era tarea fácil ni exenta de peligro. Paradójicamente, en la sociedad de nuestros días, mucho menos intransigente y violenta que la del siglo XVI, cuantas verdades inconsistentes solemos aceptar sin la menor crítica y cuantos silencios cómplices suelen enmascarar nuestras faltas de coherencia y cobardía.

edición online

www.actualidadmedica.es

Con el patrocinio de



FUNDACIÓN BENÉFICA ANTICÁNCER
San Francisco Javier y Santa Cándida

ACTUALIDAD MÉDICA



Revista online
www.actualidadmedica.es