



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA

Coordinador:

Nahum Méndez Sánchez

José Luis Arredondo García †
José A. Bermúdez Gómez Llanos †
Jesús Carlos Briones Garduño
Jorge Alberto Castañón González
Luciano Domínguez Soto †
Emilio García Procel †
Julio Granados Arriola
Gerardo Guinto Balanzar
Gerardo Heinze Martín
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez †
Mario Antonio Mandujano Valdés
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Francisco T. Rodríguez Covarrubias
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Juan José Luis Sienna Monge
Manuel Torres Zamora †
Juan Urrusti Sanz †
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica

VOL. XXXI, NÚMERO 5 SEPTIEMBRE - OCTUBRE 2022

Contenido

Insuficiencia venosa crónica	1
Novedades acerca de los leucocitos neutrófilos	3

Insuficiencia venosa crónica

La Insuficiencia venosa crónica es una condición en la que las venas y las valvas venosas son incompetentes y resultan en estasis sanguínea en las extremidades inferiores. La función venosa normal requiere: **1)** que las venas de las piernas mantengan una serie de válvulas venosas funcionantes; **2)** que exista un adecuado drenaje de las venas perforantes para permitir la comunicación y drenaje del sistema venoso superficial al sistema venoso profundo, y **3)** de una función conservada y activa de los músculos de las pantorrillas, que cuando se contraen comprimen al sistema venoso favoreciendo el retorno venoso.

La insuficiencia venosa se desarrolla cuando el retorno sanguíneo se afecta y aumenta la presión venosa. Esto puede ser generado por una obstrucción venosa; ser el resultado de la incompetencia valvular de las venas profundas, superficiales o perforantes, o tener como base la combinación de estos mecanismos. Estos factores se ven agravados por la disfunción de la bomba muscular, especialmente de los músculos de la pantorrilla.

La hipertensión venosa conlleva un enlentecimiento en el flujo sanguíneo en la vénula y el capilar que genera alteraciones hemorreológicas de tipo reversible si la hipertensión venosa es transitoria. No obstante, cuando esta es mantenida, se produce una adhesión de leucocitos al endotelio vascular cuya consecuencia es la trombosis capilar y la lisis endotelial. En estas circunstancias se produce una migración de macrófagos al intersticio celular y la liberación de radicales libres, cuya etapa final puede dar lugar a cambios dérmicos con hiperpigmentación, progresar a la fibrosis tisular subcutánea, denominada lipodermatosclerosis y, eventualmente, llegar a la ulceración.

La causa de todas estas alteraciones es la hipertensión venosa en donde factores de riesgo adquiridos como el sobrepeso, edema, poca movilidad, insuficiencia cardíaca, antecedente de trombosis venosa etc. la favorecen. Los síntomas incluyen prurito y sensación de “fatiga en las piernas”, referida como “pesadez”, edema y dolor en las piernas. Durante la exploración física se puede documentar edema, venas dilatadas, varicosidades y

telangiectasias superficiales, piel delgada y/o hiperpigmentada y en casos avanzados úlceras varicosas húmedas que son de bordes irregulares, dolorosas y con secreción, localizadas en la parte media de la pierna y el tobillo, frecuentemente sobre el maléolo interno. Estos hallazgos a la exploración física son más evidentes cuando el paciente está de pie, por efecto de la gravedad (**Figura 1**).

Figura 1



Úlcera por insuficiencia venosa crónica

Si el paciente presenta úlceras en las piernas, se deberá considerar dentro del diagnóstico diferencial a las úlceras arteriales por lo general localizadas en la parte anterior de la pierna, en donde el dolor es muy intenso, las úlceras son “secas” y cuentan con bordes muy bien demarcados, con la base de la úlcera en color gris o amarillento (**Figura 2**). En general existen antecedentes de tabaquismo, edad

Figura 2.



Úlcera por insuficiencia arterial periférica

avanzada, diabetes, obesidad, hipertensión arterial e hiperlipidemia que predisponen a aterosclerosis. En estos casos a la exploración es frecuente encontrar malos pulsos distales con afectación de los dedos, ausencia de vello en las piernas y piel brillante.

Las úlceras de origen neuropático por lo general se presentan en sitios de presión como en la planta del pie con formación de callosidades y no duelen, se asocian a diabetes con neuropatía sensitiva.

En general, el diagnóstico de las úlceras varicosas es clínico, pero se puede apoyar con un estudio de Ultrasonografía Duplex Doppler venoso, sobre todo en aquellos casos en donde exista duda diagnóstica o en donde se pretenda efectuar una intervención quirúrgica (safenectomía).

El tratamiento de primera línea de las úlceras varicosas siempre será conservador e incluye ejercicio, elevación de

las piernas, pérdida de peso y medias de compresión externa graduada que van desde 20 a 50 mm Hg (dependiendo del estadio de la enfermedad), cuyo objetivo es oponerse a las fuerzas hidrostáticas de la hipertensión venosa. La presencia de cambios cutáneos es un indicador para usar compresión con al menos 30 mm Hg.

El cuidado de la piel es fundamental en el tratamiento e incluye adecuada lubricación e humectación diaria de la piel afectada para evitar infección secundaria. La dermatitis por estasis sanguínea puede ser tratada con la aplicación de cremas con esteroides tópicos en forma ocasional y por cortos periodos de tiempo. En caso de úlceras el uso de parches y/o vendajes con hidrocoloides y cremas deberá aplicarse con cuidado para no afectar la piel contigua al vendarse, limitando la maceración de la piel contigua a la úlcera mientras se controla la secreción.

Se han utilizado múltiples medicamentos para tratar la insuficiencia venosa crónica, pero ninguna ha sido

aprobada por la FDA.

En las mujeres con telangiectasias y varículas que deseen tratamiento por escleroterapia para fines estéticos, así como

en aquellos pacientes que continúan sintomáticos a pesar de un tratamiento conservador, deberán ser evaluados y tratados por un Médico Especialista en Angiología y cirugía vascular.



Novedades acerca de los leucocitos neutrófilos.

INTRODUCCION.- Los neutrófilos (NTF) son los leucocitos más abundantes en la circulación y a la fecha el total de sus funciones biológicas e inmunológicas apenas se conoce, quizá porque se trata de células totalmente diferenciadas, de vida media muy corta y difíciles de manipular. Trabajos recientes informaron que sus funciones son múltiples, en contra de la idea tradicional de que su papel es muy limitado. Las funciones que recién se les atribuyen, someramente descritas mas adelante, incluyen su participación en infecciones por virus y patógenos intracelulares; su interacción tanto positiva como negativa con componentes del sistema inmune y con ello su participación en la instalación o progresión de enfermedades autoinmunes, la aterosclerosis, obesidad, diabetes, trombosis y el cáncer. A la fecha las conclusiones de los trabajos en los que se ha establecido o reconocido lo anterior deben ser objeto de escrutinio cuidadoso antes de afirmar que son valederos. Sin embargo, no se deben desestimar tales hallazgos que proponen caminos novedosos y estimulan la comprensión de cómo funciona el sistema inmune y de qué manera los NTF contribuyen a la salud y a la enfermedad en las condiciones que se mencionarán.

La indagación en marcha acerca de qué y cómo lo hacen quizá halle lugar en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades en las que su participación sea definitiva, sin olvidar que la medicación en desarrollo, sólo será útil en ciertas enfermedades y teniendo presente que los NTF son células complejas con múltiples vías y formas de participación, por lo que la conclusión de que uno o más productos pueden corregir su conducta anormal se encuentra todavía en vías de confirmación.

DESARROLLO.- Los NTF siempre se han considerado como simples células suicidas en la base de la jerarquía inmunológica participando en el control de infecciones, inflamación o daño tisular, pero avances en el conocimiento

de su biología y funciones sugieren que en realidad se trata de células “maestras” en los procesos señalados particularmente en el terreno inmunológico.

Los NTF son las células inmunológicas más abundantes en la sangre y las que primero intervienen cuando hay daño tisular, en especial infecciones, casi siempre con éxito. Pero a veces su acúmulo y activación causan una respuesta inflamatoria intensa, que daña los tejidos circundantes y aún a distancia. Lo anterior se explica en parte por un proceso llamado “trogocitosis” de los NTF que corresponde a la transferencia de membranas con las células que contactan lo que modula la respuesta inmune. En este proceso participa la eCIRP (extracellular cold-inducible RNA binding protein) que aumenta la reacción inflamatoria promoviendo su acúmulo y en consecuencia la trogocitosis, lo que libera más moléculas inflamatorias.

De tiempo atrás se sabe que la aterosclerosis se debe entre otros factores a inflamación crónica de la pared vascular y algunos trabajos mostraron que NTF y monocitos se encuentran en las placas ateroscleróticas a las que desestabilizan facilitando su ruptura de mal pronóstico para los individuos afectados.

Con información como la mencionada diversos investigadores se dieron a la tarea de buscar nuevos tratamientos para impedir el bloqueo de las arterias coronarias y para ello, una ruta que siguieron fue intentar inhibir la participación de los NTF.

En el trabajo inicial de Ferro y su grupo, un cierto número de pacientes fueron tratados mediante la colocación de stents y otros, recibieron medicamentos cuyo objetivo eran los NTF. Los investigadores partieron del hecho de que cuando estos ingresan a las placas formadas sobre todo por grasa, las vuelven más peligrosas y lo que buscaban era evitar su ingreso.

Lo anterior fue sin duda una idea audaz. Los NTF forman el 70 % de las células de la sangre, cada día se forman 10×10^{11} desde sus progenitores en la médula ósea (MO) y son los vigilantes en la sangre que primeramente se dirigen en contra de bacterias extra e intracelulares [micobacterias], hongos y también virus o que van a los sitios de lesión tisular para formar la matriz extracelular (mezcla de proteínas y azúcares que acuna a las células y concede soporte a los tejidos) para iniciar su reparación.

El papel de los NTF es tan importante que sujetos con pocos o ningún NTF, como durante la quimioterapia contra el cáncer, pueden fallecer por infecciones que se instalan y agravan gracias a ello. Su objetivo primordial es arrasar con los patógenos lo que casi siempre logran, pero a veces con efectos contraproducentes. Esto último se debe a que durante su intervención los NTF liberan la enzima “elastasa” que mata a las bacterias, pero también puede erosionar la matriz extracelular e iniciar el daño tisular.

Por otro lado, los NTF pueden funcionar erróneamente lo que sucede en patologías crónicas como la EPOC en la que parecen perder el sentido de la dirección en que deben moverse y en lugar de ocuparse de las bacterias, vagabundean y terminan liberando elastasa y otras moléculas en sitios equivocados del tejido pulmonar causando el daño propio de la EPOC. Por otro lado en los seres humanos con el envejecimiento, los NTF son menos efectivos disminuyen sus funciones como la producción de aniones de superóxido, la quimiotaxia y la apoptosis lo que aumenta la susceptibilidad para infecciones, enfermedades autoinmunes y la tumurogénesis.

Observaciones como las mencionadas sugirieron que los NTF pueden ser objeto de modulación terapéutica y las investigaciones para tal fin han sido muy cuidadosas en lo que se refiere a modificar su número y función para evitar que los pacientes queden a merced de los patógenos. A la fecha, dogmáticamente se acepta que no se puede modificar su cantidad, pero sí se ha encontrado que se puede limitar su actividad con cierta seguridad.

Las investigaciones iniciales tuvieron resultados mínimos a mediocres pero los autores persistieron en su idea mejorando los resultados. Así se llevo a cabo el primer intento para frenar la evolución de cardiopatías coronarias interfiriendo con la actividad de los NTF. La información preliminar originó una proliferación de estudios acerca de las células inmunes del organismo, su conducta

contradictoria y las formas de controlarla.

Los NTF se acumulan en los sitios de lesión tisular o de infección y para lograrlo se dirigen al lugar del problema con ayuda de receptores como CXCR2 que detecta toda una ruta formada por moléculas de alarma liberadas en los lugares afectados. En estas zonas los NTF contribuyen a la formación de la matriz extracelular necesaria para iniciar la reparación tisular ya sea formándola in situ o acarreado matriz preexistente a través de órganos y tejidos con lo que promueven la activación de fibroblastos y la formación de cicatrices.

Si se trata de microbios, los NTF desencadenan un ataque múltiple y prolongado; los envuelven, liberan productos corrosivos y a veces forman redes de DNA conocidas como trampas extracelulares de neutrófilos (TENs) que atrapan y matan a las bacterias. Este papel es más notable al considerar la situación en pacientes con enfermedades cuyo tratamiento requiere reemplazar su MO mediante un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Si el injerto no se implanta, el paciente no tendrá NTF y no sobrevivirá.

Otros estudios han ensombrecido su imagen. La elastasa y otros componentes químicos que liberan, pueden producir fenómenos inflamatorios que secundariamente causan daño tisular lo que sucede en condiciones como fibrosis quística y en casos intratables de asma. Inclusive las TENs pueden hacer que el sistema inmune ataque a las células del propio paciente lo que se ha relacionado con la evolución de trastornos tan dispares como el Lupus o la Trombosis Venosa Profunda.

Los NTF se sabe que participan en la formación de trombos arteriales o venosos de morbi-mortalidad elevada en todo el mundo. Varios trabajos han mostrado que en esta condición su participación es importante desde su inicio ya que tanto en modelos arteriales como venosos son los primeros en adherirse a los sitios de lesión endotelial y al acumularse junto con los monocitos, activan plaquetas y la coagulación. Como ya se refirió, los NTF pueden empeorar el aspecto de las placas ateromatosas aumentando la inflamación y su inestabilidad lo que facilita su ruptura y finalmente la formación de trombos arteriales.

También se ha establecido que los NTF pueden favorecer la progresión del cáncer facilitando la neoformación de vasos sanguíneos que nutren los tumores y la migración de sus

células. Esto se conoce desde los años 90 y el papel que se les atribuye es variado con acciones tales como: polarización de los NTF asociados con el tumor gracias al factor de crecimiento tumoral; facilitando el crecimiento del tumor por medio de la elastasa y la inducción de trombosis en pacientes con cáncer; liberación de factores que mantienen la viabilidad de linfomas de células B; participando en la angiogénesis tumoral y contradictoriamente, también pueden inhibir las metástasis tumorales. Por último, células mieloides casi maduras son componente importante de los tumores de los cuales promueven su crecimiento, pero también se sabe que las mismas células liberan un factor supresor mieloide que mantiene relativamente inmaduras a las células de esta estirpe y con ello ejercen un papel supresor en el cáncer.

Los investigadores han dirigido su atención al desarrollo de compuestos para inhibir la actividad de la elastasa y otros productos de los NTF y así, crear compuestos para restablecer la dirección correcta de su movimiento mediante el bloqueo de la proteína PI3K, relacionada con su control. Así, se ha informado su empleo en varias condiciones y hasta ahora por lo menos se ha encontrado que los productos utilizados no les impiden participar en la defensa contra infecciones. Pero la mayoría de los estudios informó resultados mínimos en cuanto a su objetivo principal por lo que las compañías farmacéuticas abandonaron su desarrollo.

Pero los investigadores no han cejado en su empeño y se enfocaron en aspectos tales como dosis, vía de administración y qué aspectos de la función de los NTF bloquear. En la EPOC y otros trastornos pulmonares los pacientes inhalan los compuestos, pero como la mayoría de los NTF se hallan en la sangre, es probable que los productos aspirados no lleguen a ellos. Además, inquietos por los efectos colaterales, los investigadores han empleado dosis muy bajas lo que quizá es una limitante para definir su eficacia.

Recientemente en un estudio del Instituto Nacional del Cáncer en EE.UU. de NA en un estudio fase I usaron dosis altas del inhibidor de la elastasa, alvelestat, en pacientes con bronquiolitis obliterante. Esta condición afecta a algunos pacientes en período post TCPH y ocurre cuando se instala la enfermedad del injerto en contra del hospedero la que obedece a que las células trasplantadas al injertar atacan a los tejidos del enfermo receptor del trasplante. En la bronquiolitis obliterante los NTF se acumulan en grandes

cantidades en los pulmones y causan la formación de tejido cicatricial en los bronquiolos los que se colapsan y así los pacientes tienen el equivalente de un ataque asmático ininterrumpido.

Otra condición autoinmune poco común en la que, para su control se ha propuesto modificar la actividad de los NTF es la denominada vasculitis ANCA (Vasculitis anticitoplasma de los neutrófilos), patología en la que los anticuerpos se aglomeran y forman agregados de NTF que se asientan en la microvasculatura donde liberan sus componentes químicos provocando inflamación y daño tisular especialmente renal; en tal condición los pacientes tienen más de 9 veces la posibilidad de fallecer en el primer año de evolución que la población general. El tratamiento disponible incluye esteroides y medicamentos inmunosupresores que contribuyen a la alta mortalidad de esta condición.

En un estudio en 331 pacientes emplearon un medicamento experimental llamado avacopan que interfiere con la proteína C5a que literalmente, fustiga a los NTF para liberar su carga de productos químicos promotores de la inflamación lo que les impide acumularse. Los resultados de un estudio fase III con su empleo, mostraron que en el lapso de un año fue 20 % más efectivo para provocar remisiones de la enfermedad que los esteroides y con menos efectos indeseables. Quizá en el futuro avacopan los reemplace en el tratamiento de esta condición.

La mayoría de investigaciones han intentado inhibir la función de los NTF en cambio, otras consideraron que rejuvenecerlos podría mejorar su función en sujetos ancianos y encontraron que la simvastatina utilizada para tratar la hipercolesterolemia lograba lo anterior. Para tal conclusión partieron de la observación de que pacientes que la tomaban, tenían menos infecciones que un grupo similar de enfermos que no la recibía; además, en pacientes con neumonía al agregarla al tratamiento convencional disminuía su gravedad y la estancia hospitalaria. En el laboratorio demostraron que la simvastatina mejora la dirección de la migración de los NTF y otros aspectos de su función. Estos hallazgos son prometedores por lo que ya realizan trabajos in extenso en diferentes tipos de infecciones.

Las posibilidades terapéuticas pueden aumentar y mejorar cuando se conozca a fondo la biología y función de los NTF. Proverbialmente vistos como los “ejecutores” desechables del sistema inmune, por lo referido resulta que su papel no

es tan sencillo y no son sólo células que atacan y limpian de microbios los sitios infectados. Técnicas como la secuenciación del ARN han establecido que los NTF son de diversos tipos o variedades y que sus propiedades cambian según el momento del día en que se estudien. En los seres humanos son más agresivos contra patógenos en la noche que durante el día y pueden atacar genes específicos lo que también depende de la hora en que se estudien. Los NTF jóvenes y envejecidos en el breve lapso de uno a dos días, muestran propiedades y capacidades distintas en la producción de especies reactivas al oxígeno, deformabilidad, migración y formación de TENs, lo cual sugiere un cambio en sus propiedades inflamatorias a través del tiempo.

Aparentemente se pueden “especializar” y realizar más tareas que las definidas a la fecha; algunos NTF ascienden en la escala inmunológica y pueden controlar la actividad de otras células inmunes por ejemplo, estimulando o frenando a los linfocitos B y T durante el encuentro con patógenos; también pueden tener papeles alternativos al llegar a los tejidos dañados v.gr., si encuentran microbios los atacan, pero si una lesión no está infectada participan en su curación y cicatrización pues los productos químicos que liberan entre otras acciones, estimulan la formación de vasos sanguíneos lo que permite la formación y/o el arribo de células de reemplazo a los tejidos dañados.

Investigaciones recientes han sugerido un papel de los NTF en enfermedades metabólicas tales como diabetes y obesidad. La obesidad se acepta que tiene un componente inflamatorio importante que contribuye a provocar la resistencia a la insulina. Las células responsables de la inflamación en la obesidad son los macrófagos presentes en el tejido adiposo, pero también se ha encontrado que los NTF son reclutados en el tejido adiposo durante la evolución de la obesidad dietética en ratones y que se encuentran en cantidades anormalmente altas en el hígado graso de seres humanos obesos. En un trabajo se confirmó la acumulación que llamaron “dramática” de NTF en el tejido adiposo y el aumento de actividad de la elastasa con

la administración de dietas ricas en grasa en animales de experimentación. Observación importante relacionada ha sido el que la inhibición farmacológica o la delección genética de la elastasa de los NTF mejoró in vivo la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina.

Tradicionalmente se sabe que una vez que los NTF ingresan a las áreas de inflamación, se autodestruyen con lo que cesa la inflamación en los tejidos afectados. Pero estudios de microscopia han revelado que la migración de los NTF es muy compleja; así por ejemplo en el pez cebra con lesiones en las aletas se encontró que los NTF entraban y salían de las mismas varias veces antes de salir definitivamente. Otro grupo de investigadores han intentado interrumpir uno de los sentidos de tal movimiento lo que puede tener aplicación en pacientes con coronariopatías pues los NTF se posan sobre y en el espesor de las placas ateromatosas en donde liberan sus compuestos químicos incluyendo la elastasa con lo que las placas se vuelven más frágiles, se fracturan e inician la formación de coágulos intravasculares con lo que se instala el cuadro clínico de infarto del miocardio.

Es de mencionar que las cardiopatías coronarias son responsables de 600,000 muertes por año en los EE.UU. de N.A. a pesar de cambios en el estilo de vida, disminución del tabaquismo, empleo de medicamentos anti-colesterol, etc. por lo que es imperativo contar con productos que impidan la evolución multicitada de las placas ateromatosas. Un grupo de investigadores ha probado en personas con placas casi oclusivas un producto llamado AZD5069 que bloquea la proteína CXCR2 que ayuda a los NTF a moverse hacia zonas de lesión tisular, infectadas o inflamadas; experimentalmente, dicho compuesto les impide entrar a las zonas afectadas.

Habrá que esperar al resultado de los estudios con el empleo de tal tipo de medicación tanto para esta como para las demás condiciones patológicas mencionadas en la presente revisión.



**Mesa Directiva
2021 - 2022**

Dr. José Halabe Cherem
Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci
Vicepresidente

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante
Secretaria General

Dr. Juan Miguel Abdo Francis
Tesorero

Dr. José de Jesús Flores Rivera
Secretario Adjunto

Editor

Nahum Méndez Sánchez

Diseño y Formación

Luis Roberto Vidal Gómez

Impresión y Difusión

Germán Herrera Plata

R.04-2007-062510263000-106

Boletín
I.C.T.
2022
Vol. XXXI
No. 5