



ANTOLOGIA

FISIOPATOLOGÍA I

LICENCIATURA EN ENFERMERÍA

4° CUATRIMESTRE

Marco Estratégico de Referencia

ANTECEDENTES HISTORICOS

Nuestra Universidad tiene sus antecedentes de formación en el año de 1979 con el inicio de actividades de la normal de educadoras “Edgar Robledo Santiago”, que en su momento marcó un nuevo rumbo para la educación de Comitán y del estado de Chiapas. Nuestra escuela fue fundada por el Profesor de Primaria Manuel Albores Salazar con la idea de traer Educación a Comitán, ya que esto representaba una forma de apoyar a muchas familias de la región para que siguieran estudiando.

En el año 1984 inicia actividades el CBTiS Moctezuma Ilhuicamina, que fue el primer bachillerato tecnológico particular del estado de Chiapas, manteniendo con esto la visión en grande de traer Educación a nuestro municipio, esta institución fue creada para que la gente que trabajaba por la mañana tuviera la opción de estudiar por las tarde.

La Maestra Martha Ruth Alcázar Mellanes es la madre de los tres integrantes de la familia Albores Alcázar que se fueron integrando poco a poco a la escuela formada por su padre, el Profesor Manuel Albores Salazar; Víctor Manuel Albores Alcázar en septiembre de 1996 como chofer de transporte escolar, Karla Fabiola Albores Alcázar se integró como Profesora en 1998, Martha Patricia Albores Alcázar en el departamento de finanzas en 1999.

En el año 2002, Víctor Manuel Albores Alcázar formó el Grupo Educativo Albores Alcázar S.C. para darle un nuevo rumbo y sentido empresarial al negocio familiar y en el año 2004 funda la Universidad Del Sureste.

La formación de nuestra Universidad se da principalmente porque en Comitán y en toda la región no existía una verdadera oferta Educativa, por lo que se veía urgente la creación de una institución de Educación superior, pero que estuviera a la altura de las exigencias de los jóvenes que tenían intención de seguir estudiando o de los profesionistas para seguir preparándose a través de estudios de posgrado.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta

alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el Corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y Educativos de los diferentes Campus, Sedes y Centros de Enlace Educativo, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca a nivel nacional e internacional.

Nuestra Universidad inició sus actividades el 18 de agosto del 2004 en las instalaciones de la 4ª avenida oriente sur no. 24, con la licenciatura en Puericultura, contando con dos grupos de cuarenta alumnos cada uno. En el año 2005 nos trasladamos a nuestras propias instalaciones en la carretera Comitán – Tzimol km. 57 donde actualmente se encuentra el campus Comitán y el corporativo UDS, este último, es el encargado de estandarizar y controlar todos los procesos operativos y educativos de los diferentes campus, así como de crear los diferentes planes estratégicos de expansión de la marca.

MISIÓN

Satisfacer la necesidad de Educación que promueva el espíritu emprendedor, aplicando altos estándares de calidad Académica, que propicien el desarrollo de nuestros alumnos, Profesores, colaboradores y la sociedad, a través de la incorporación de tecnologías en el proceso de enseñanza-aprendizaje.

VISIÓN

Ser la mejor oferta académica en cada región de influencia, y a través de nuestra Plataforma Virtual tener una cobertura Global, con un crecimiento sostenible y las ofertas académicas innovadoras con pertinencia para la sociedad.

VALORES

- Disciplina
- Honestidad
- Equidad
- Libertad

ESCUDO



El escudo de la UDS, está constituido por tres líneas curvas que nacen de izquierda a derecha formando los escalones al éxito. En la parte superior está situado un cuadro motivo de la abstracción de la forma de un libro abierto.

ESLOGAN

“Mi Universidad”

ALBORES



Es nuestra mascota, un Jaguar. Su piel es negra y se distingue por ser líder, trabaja en equipo y obtiene lo que desea. El ímpetu, extremo valor y fortaleza son los rasgos que distinguen.

FISIOPATOLOGIA I

UNIDAD I

FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA URINARIO

1.1 El sistema urinario	8
1.2 Riñones	12
1.3 Uréteres	16
1.4 Vejiga	17
1.5 Uretra	19
1.6 El proceso de formación de orina	22
1.7 Patología renal y de vías urinarias Insuficiencia renal	23
1.8 Otras patologías urinarias	29

UNIDAD II

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

2.1 Fisiopatología del sistema nervioso	33
2.2 Enfermedad cerebrovascular	37
2.3 Enfermedades neurodegenerativas	41
2.4 Enfermedades infecciosas. Cefaleas	49
2.5 Epilepsia	55
2.6 Enfermedades desmielinizantes	61
2.7 Neoplasias del sistema nervioso central	68
2.8 Neuropatías periféricas	80

UNIDAD III

FISIOPATOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

3.1 El aparato respiratorio	84
3.2 Anatomía del aparato respiratorio	85
3.3 Tuberculosis	87
3.4 Neumonía	91
3.5 Influenza	94
3. 6 SDRA	98

UNIDAD IV

IDENTIFICACIÓN DEL PROCESO DE DESARROLLO TUMORAL

4.1 Clasificación y epidemiología de las neoplasias. Neoplasias malignas más frecuentes	101
4.2 Bases moleculares del cáncer	106
4.3 Oncogenes	121
4.4 Genes supresores del cáncer	124
4. 5 Biología del crecimiento tumoral	125
4. 6 Agentes carcinógenos	126
4. 7 Químicos Radiación	127
4. 8 Virus y bacterias oncogénicos	131
Bibliografía	134

UNIDAD I

FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA URINARIO

1.1 El sistema urinario

El sistema urinario o sistema renal es el conjunto de órganos de nuestro cuerpo que se encarga de producir, almacenar y eliminar los desechos metabólicos líquidos en forma de orina. Se considera como parte del sistema excretor y está formado por los riñones, los uréteres, la vejiga y la uretra.



Nuestra vida depende del funcionamiento adecuado de todos los tejidos y órganos de nuestro cuerpo y los componentes del sistema urinario, con mucho, no son la excepción.

Diariamente, cada una de las células que forman parte de dichos órganos y tejidos requiere de ciertos materiales para sobrevivir, entre los que destacan principalmente oxígeno, líquidos y nutrientes.

El oxígeno ingresa y es distribuido por todo nuestro cuerpo gracias a los sistemas respiratorio y circulatorio. Los nutrientes son extraídos de los alimentos que consumimos por medio del aparato digestivo y sus órganos accesorios. Los líquidos, ingeridos directamente o extraídos de los alimentos, son procesados por el sistema urinario en conjunto con parte del aparato digestivo y son movilizados por el sistema circulatorio.

Aunque estos sistemas corporales son muy eficientes extrayendo los compuestos de interés del aire y de los alimentos, el metabolismo celular, es decir las reacciones químicas por las que las células obtienen energía para cumplir sus funciones, se traduce también en la producción de desechos.

En nuestro cuerpo se producen distintas sustancias de desecho: las heces, la orina, el dióxido de carbono y el sudor. Se tratan de desechos metabólicos que se producen a nivel celular al procesarse grasas, proteínas, lípidos o carbohidratos.

La eliminación de estos desechos es fundamental para mantener las condiciones constantes en nuestro interior, pues la acumulación de los mismos suele ser muy perjudicial para nuestro cuerpo.

Funciones del sistema urinario

La principal función del sistema urinario es mantener el balance de líquidos y de algunas sales y otras moléculas en el cuerpo; entre las sales y moléculas que mantiene balanceadas el sistema urinario destacan el sodio y el potasio. La urea es una de las moléculas de desecho más importantes que elimina de nuestra sangre el sistema urinario; esta es uno de los

subproductos del metabolismo de las carnes y de algunos vegetales ricos en proteínas que comemos. Es transportada por el torrente sanguíneo hacia los riñones, que se encargan de filtrar la sangre y de removerla para luego desecharla con la orina.

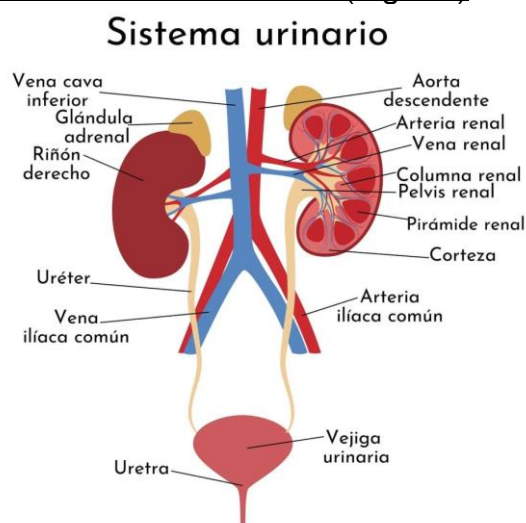
Funciones endocrinas

Los riñones también forman parte del sistema endocrino, ya que parte de su estructura está dedicada a la producción de algunas hormonas muy importantes para el mantenimiento de la homeostasis corporal. Entre esas hormonas destaca la eritropoyetina, que participa en la regulación de la formación de los eritrocitos (glóbulos rojos), responsables del transporte de oxígeno por el cuerpo.

Con los riñones se asocian, además, dos glándulas muy importantes: las glándulas suprarrenales. Estas importantes glándulas tienen a su cargo la producción de algunas hormonas sexuales y el cortisol, muy importante para las respuestas de nuestro cuerpo a distintos tipos de estrés.

De los riñones también depende el control de la presión arterial, el balance de sustancias ácidas y básicas y la conservación de los fluidos.

Partes del sistema urinario (órganos)



lifeder.com

justo por debajo de la caja torácica.

Los riñones son las estructuras de filtrado que remueven los desechos metabólicos -como la urea- y el exceso de líquidos y sales de nuestro cuerpo.

Su capacidad de filtración depende de unas estructuras muy pequeñas contenidas en su interior que se conocen como nefronas. Una nefrona está compuesta por un cúmulo o conjunto de capilares sanguíneos (tubos diminutos por donde circula la sangre) y por un pequeño tubo.

Al conjunto de capilares sanguíneos se le denomina glomérulo, mientras que el pequeño tubo conectado al glomérulo se conoce como túbulo renal.

Los riñones filtran gran cantidad de sangre durante todo el día para eliminar de esta las sustancias de desecho y lograr el balance de líquidos y sales en nuestro cuerpo; este proceso de filtrado consigue la formación de aproximadamente 2 litros de orina por día.

Uréteres

Los riñones se conectan con la vejiga urinaria, hacia donde descargan la orina que se forma en su interior, gracias a unos pequeños tubos musculares conocidos como uréteres, que también son dos, uno asociado a cada riñón.

Los uréteres tienen entre 20 y 25 centímetros de largo y sus paredes musculares se contraen y relajan constantemente para promover la salida de la orina de los riñones y su movimiento hacia la vejiga.

Vejiga

La vejiga es otro componente central del sistema urinario; se trata de un órgano hueco, con forma de globo, que se ubica en la región pélvica del cuerpo y que está sostenida en su lugar gracias a algunos ligamentos que la unen a los huesos pélvicos.

Este órgano se encarga fundamentalmente de la recepción y el almacenamiento de la orina derivada de los riñones y conducida por los uréteres. Puede almacenar hasta medio litro de orina en un periodo de 2 a 5 horas y solo es vaciada cuando el cerebro envía las señales adecuadas para tal fin.

De lo anterior se entiende que la vejiga está asociada, además, con el sistema nervioso, pues de este depende que los músculos que forman sus paredes se relajen o contraigan para llenarse o vaciarse.

Uretra

La uretra es el tubo por el cual se transporta la orina hacia el exterior de nuestro cuerpo durante la micción (la acción de orinar). Está conectada directamente con la vejiga y se asocia con una serie de músculos circulares denominados esfínteres, que permiten o impiden el paso de la orina de la vejiga al conducto.

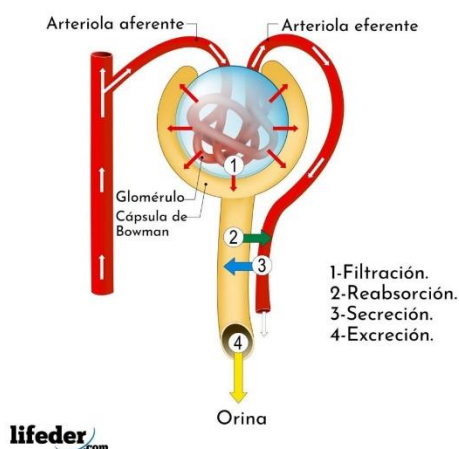
Hombres y mujeres tienen los mismos elementos del sistema urinario, sin embargo, la única diferencia importante entre ambos es la longitud de la uretra.

La uretra femenina tiene entre 3 y 5 centímetros de largo y se abre al exterior en la región comprendida entre el clítoris y la vagina (parte del sistema reproductor femenino), mientras que la masculina puede tener hasta 20 centímetros, abarcando la longitud completa del pene (parte del sistema reproductor masculino) y abriéndose en su extremo.

Funcionamiento y formación de la orina

Los alimentos que ingerimos son procesados por el aparato digestivo y sus órganos accesorios. Durante el proceso digestivo, en este sistema de órganos y tejidos se forman desechos sólidos, compuestos por todos los elementos no digeridos, que abandonan el cuerpo a través del ano, la parte final del intestino grueso. Los desechos líquidos derivados de los alimentos circulan en la sangre y son utilizados por los riñones para producir un líquido especial conocido como orina, que se almacena en la vejiga y abandona el cuerpo a través del tubo llamado uretra.

Formación de la orina



El exceso de líquidos, sales, urea y otras moléculas potencialmente tóxicas viajan en la sangre por todo el cuerpo, impulsados por los movimientos y contracciones rítmicas del corazón.

La sangre recoge de las células todos los productos de desecho y es fundamental para la depuración de los mismos.

Para que los riñones puedan ejercer su poder filtrador, la sangre necesariamente tiene que ser conducida hacia ellos, y esto ocurre a través de

unas pequeñas arterias que están conectadas con estos órganos. Una vez en su interior, las nefronas y sus glomérulos llevan a cabo el proceso de filtración.

Durante la filtración, los nutrientes, las proteínas, las vitaminas y los minerales contenidos en la sangre son devueltos al torrente sanguíneo y redistribuidos hacia las células, donde pueden ser aprovechados. Lo mismo sucede con parte de los líquidos en este tejido.

Los productos de desecho mezclados con la orina son dirigidos hacia la vejiga, donde son almacenados.

Cuando la vejiga se llena y recibe las señales cerebrales relacionadas con la micción, orinamos, eliminando la orina a través de la uretra.

Enfermedades del sistema urinario

Infecciones

Hay muchas enfermedades relacionadas con el sistema urinario, pero la más común de todas es la infección urinaria, que puede ser considerablemente molesta y dolorosa y que generalmente es padecida por las mujeres.

Cuando se trata de una infección bacteriana usualmente se prescriben antibióticos, pero también existen casos de infecciones urinarias virales.

Piedras

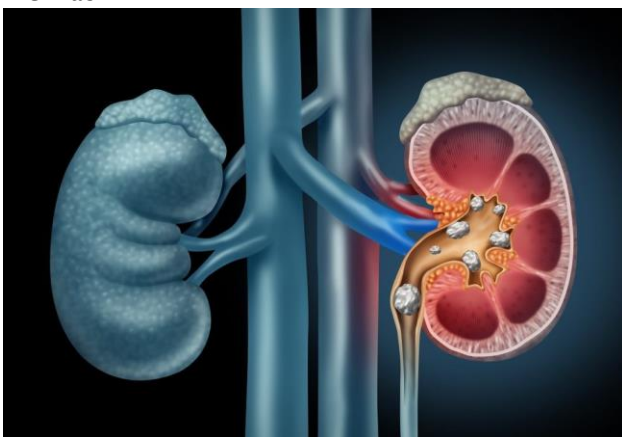


Ilustración de piedras en el riñón

Otra afección común del sistema urinario es la presencia de cristales o “piedras” de productos de desecho que se forman en los riñones o en la uretra. Estas piedras suelen provocar un intenso dolor, especialmente en los hombres, por lo que suelen prescribirse fármacos o emplear ultrasonido para disolverlas.

Incontinencia

Es un problema muy común en mujeres que han dado a luz o en personas de avanzada edad. Tiene que ver con la pérdida del control sobre la vejiga, lo que se traduce en pérdidas pequeñas, moderadas o importantes de orina involuntariamente.

Enfermedades renales

La hipertensión arterial y otras condiciones como la diabetes pueden ser la causa de fallos renales importantes que, de ser definitivos, solo pueden ser mejorados con diálisis, que es un proceso de filtrado externo de la sangre, para lo que se emplea un aparato especial en sustitución de los propios riñones, o trasplante.

Entre algunas de las varias condiciones que pueden derivar en diálisis está la enfermedad de los riñones poliquísticos, el uso excesivo de drogas antiinflamatorias no esteroideas, sobredosis de gran cantidad de fármacos distintos, etc.

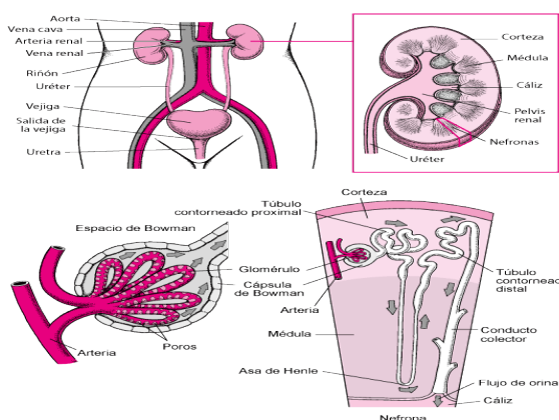
1.2 Riñones

Los riñones son unos órganos en forma de alubia que ocupan un lugar prominente en el sistema urinario. Cada uno mide unos 12 cm de largo y pesa alrededor de unos 150 g. Están localizados a cada lado de la columna vertebral, justo detrás de la cavidad abdominal, que contiene algunos de los órganos digestivos.

Cada uno de los riñones recibe sangre de una ramificación de la arteria aorta, denominada arteria renal. La sangre fluye desde la arteria renal hacia arterias cada vez más pequeñas, denominadas arteriolas. De las arteriolas, la sangre fluye al interior de los glomérulos, que son haces de vasos microscópicos denominados capilares. La sangre sale de cada

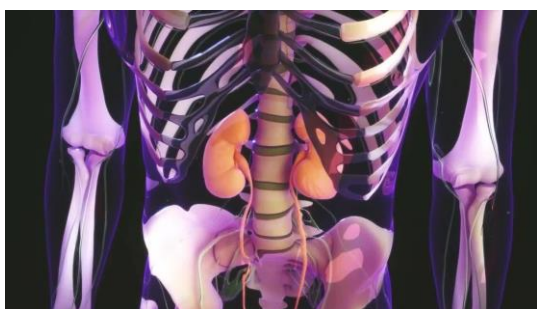
glomérulo por una arteriola que conecta con una pequeña vena. Las venas pequeñas se unen para formar una sola vena renal grande que extrae la sangre de cada riñón.

Las nefronas son unidades microscópicas que filtran la sangre y producen la orina. Cada riñón contiene alrededor de un millón de nefronas. A su vez, cada una de ellas contiene



un glomérulo rodeado por una estructura con una pared muy delgada en forma de tazón (cápsula de Bowman). En la nefrona hay también un conducto diminuto (túbulo) que desagua el líquido (que pronto se convierte en orina) desde el espacio en la cápsula de Bowman (espacio de Bowman). Cada túbulo tiene tres partes conectadas entre sí: el túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal. La tercera parte de la nefrona es un conducto colector que evacua el fluido desde el túbulo. Después de haber salido del

conducto colector, el líquido se considera orina.



Los riñones constan de una parte externa (corteza) y una parte interna (médula). Todos los glomérulos están localizados en la corteza, mientras que los túbulos están localizados tanto en la corteza como en la médula. La orina se vacía desde los conductos colectores de miles de nefronas al interior de una estructura

en forma de copa (cáliz). Cada riñón tiene varios cálices, que desaguan en una sola cámara central (pelvis renal). La orina se evacua desde la pelvis renal de cada riñón hacia el interior de un uréter.

Todas las funciones realizadas normalmente por los dos riñones las puede llevar a cabo un solo riñón sano. Algunas personas nacen con un solo riñón y otras, optan por donar un riñón para trasplante a otra persona con insuficiencia renal. En otros casos, un riñón puede quedar gravemente lesionado a causa de una enfermedad o por una lesión.

La función principal de los riñones es

- Mantener el equilibrio de agua y minerales (incluidos los electrolitos) en el organismo

Las funciones renales adicionales son

- La filtración y la eliminación de los desechos producidos durante la transformación de los alimentos, los medicamentos y las sustancias perjudiciales (toxinas).
- Regulación de la presión arterial
- Secreción de ciertas hormonas

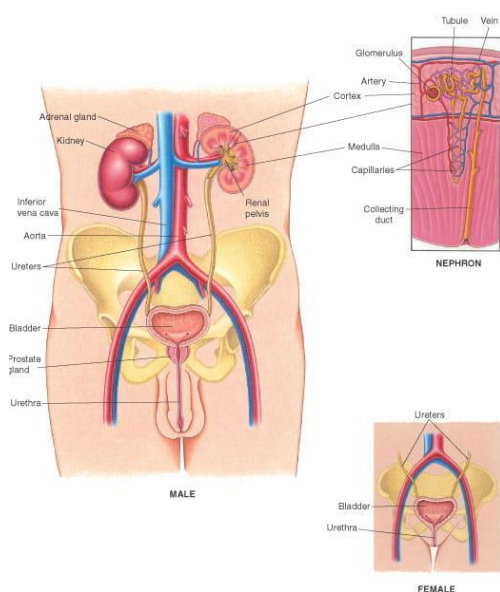
Equilibrio hidroelectrolítico

Para conservar la vida, las personas consumen agua regularmente. La mayoría del agua es producida por la transformación (metabolismo) de los alimentos. Si la cantidad de agua añadida al organismo no es compensada por una cantidad igual de agua eliminada, el líquido se acumula rápidamente, la persona se pone enferma e incluso puede morir. El exceso de agua diluye los electrólitos del organismo, mientras que la restricción de agua los concentra. Los electrólitos del organismo deben mantenerse en concentraciones muy precisas. Los riñones regulan el equilibrio entre agua y electrólitos y ayudan a mantenerlo en el nivel correcto.

La sangre entra en un glomérulo con una presión elevada. La mayoría de la porción líquida de la sangre se filtra a través de unos pequeños poros en el glomérulo, dejando atrás las células sanguíneas y las moléculas más grandes, como las proteínas. El líquido claro, filtrado, entra en el espacio de Bowman y pasa al túbulo que sale de la cápsula de Bowman. En los adultos sanos, se filtran cada día alrededor de 180 L de líquido en los túbulos renales. Casi todo este líquido (y los electrólitos que contiene) queda reabsorbido por el riñón. Solo alrededor del 1,5 al 2% de este se elimina en forma de orina. Para que sea posible la reabsorción, distintas partes de la nefrona secretan y reabsorben activamente diferentes electrólitos, que arrastran el agua y, otras partes de la nefrona varían su permeabilidad al agua, permitiendo que más o menos líquido vuelva a la circulación. Los detalles de estos procesos son algo complejos.

En la primera parte del conducto (túbulo contorneado proximal) se reabsorbe la mayor parte de sodio, agua, glucosa y otras sustancias filtradas, que posteriormente se reincorporan a la sangre. En la siguiente parte del conducto (el asa de Henle) se bombea sodio, potasio y cloro hacia el exterior del conducto (reabsorbido). De este modo, el líquido restante se diluye progresivamente. El líquido diluido pasa por la parte siguiente del conducto (el túbulo contorneado distal), donde se bombea hacia el exterior la mayor parte del sodio restante, a cambio de potasio y ácido, que son bombeados hacia el interior. El líquido de los túbulos de varias nefronas entra en un conducto colector. En los conductos colectores, el líquido permanece diluido, o bien el agua es absorbida y devuelta a la sangre, lo que aumenta la concentración de la orina. La reabsorción del agua queda regulada por la hormona antidiurética (producida por la hipófisis) y otras hormonas. Estas hormonas ayudan a regular la función renal y a controlar la composición urinaria para mantener el equilibrio hidroelectrolítico en el organismo.

Filtración y eliminación



A medida que el cuerpo metaboliza los alimentos, se forman ciertos productos de desecho, que deben ser eliminados del organismo. Uno de los principales productos de desecho es la urea, que procede del metabolismo de las proteínas. La urea pasa libremente a través del glomérulo hacia el interior del líquido tubular y, como no es reabsorbida, pasa a la orina.

Otras sustancias indeseables, tales como los ácidos y otros residuos metabólicos, muchas toxinas y los fármacos, se secretan activamente en la orina a través de las células del túbulo renal (y proporcionan a la orina su olor característico).

Regulación de la presión arterial

Otra función de los riñones es ayudar a regular la presión arterial del organismo mediante la excreción del exceso de sodio. Si se elimina muy poco sodio, es probable que la presión arterial aumente. Los riñones también ayudan a regular la presión arterial mediante la producción de una enzima denominada renina. Cuando la presión arterial disminuye por debajo de los niveles normales, los riñones liberan renina a la sangre y, de este modo, activan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que a su vez eleva la presión arterial. Los riñones también producen urotensina, que provoca una constricción de los vasos sanguíneos y ayuda a elevar la presión arterial. Una persona afectada por insuficiencia renal tiene una menor capacidad para regular la presión arterial y, por consiguiente, tiende a tener una presión arterial elevada.

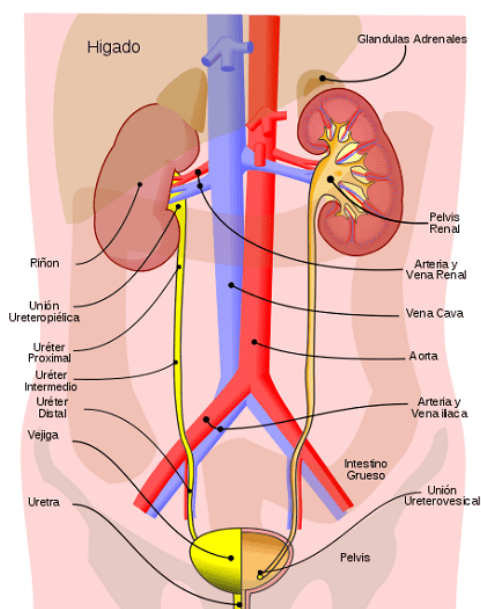
Secreción de hormonas

Mediante la secreción de hormonas, los riñones ayudan a regular otras funciones importantes, como la producción de glóbulos rojos (eritrocitos) y el crecimiento y mantenimiento de los huesos.

Los riñones producen una hormona denominada eritropoyetina, que estimula la producción de glóbulos rojos en la médula ósea. Luego, la médula ósea libera los glóbulos rojos al torrente sanguíneo.

El crecimiento y mantenimiento de unos huesos sanos es un proceso complejo que depende de varios sistemas orgánicos, incluidos los riñones. Los riñones ayudan a regular las concentraciones de calcio y fósforo, minerales fundamentales para la buena salud de los huesos. Realizan este proceso mediante la conversión de una forma inactiva de vitamina D (producida en la piel y también presente en muchos alimentos) en una forma activa de vitamina D (calcitriol), que actúa de modo similar a una hormona que estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado.

1.3 Uréteres



Los uréteres son dos conductos tubulares delgados y musculares que transportan la orina desde los riñones hasta la vejiga. Cada uno de los uréteres es de alrededor de 25 a 30 cm de largo en adultos.

Los uréteres descienden por la parte posterior del abdomen y son retroperitoneales. Entran en la vejiga por pared posterolateral, con un ángulo de entrada que ayuda a evitar que la orina regrese a los uréteres. Además, cuando la vejiga está llena de orina, la presión comprime y cierra la parte distal de los uréteres.

Los uréteres tienen varias funciones importantes en el sistema urinario. En primer lugar, ayudan a transportar la orina desde los riñones hasta la vejiga. Este transporte se lleva a cabo gracias a las contracciones periódicas de los músculos lisos que recubren el interior de los uréteres. Estas contracciones son conocidas como *peristaltismo* y

ayudan a impulsar la orina hacia abajo a través de los uréteres y hacia la vejiga.

Los uréteres están recubiertos por *células uroteliales*, un tipo de epitelio transicional, y tienen una capa adicional de músculo liso que ayuda con el peristaltismo en su tercera parte inferior.

Además, Los uréteres también ayudan a mantener la presión en los riñones y en la vejiga. Esto ayuda a evitar que la orina fluya de regreso hacia los riñones, lo que podría causar infecciones.

Los uréteres también están cubiertos por células ciliadas que ayudan a evitar que los cuerpos extraños, tales como cálculos renales, pasen a través de ellos y causen obstrucciones.

Los uréteres presentan cuatro regiones: lumbares, ilíacas, pélvicas y vesicales.

Los uréteres tienen tres estrechamientos de gran importancia clínica, puesto que en ellos se enclavan los cálculos renales.

- Entre las pelvis renal y el uréter.
- Al cruzar la arteria ilíaca externa.
- Al atravesar la pared de la vejiga urinaria.

Sin embargo, a veces pueden ocurrir problemas con los uréteres, como la estenosis ureteral, que es un estrechamiento anormal de la luz de un uréter, pudiendo causar dificultad para el paso de orina y en consecuencia dolores y cólicos renales, o el reflujo vesico-ureteral, en donde la orina regresa hacia los riñones causando infecciones recurrentes.

Estructura del uréter

El uréter está formado por tres capas musculares y una capa adventicia:

- **Capa muscular.** Tres capas de fibras musculares que permiten el peristaltismo del uréter que hace que se desplace la orina desde los riñones hasta la vejiga.
- **Capa adventicia.** Formada por tejido conjuntivo que está recubriendo al uréter y lo aísla de otros tejidos.

1.4 Vejiga

La vejiga urinaria es un órgano que recolecta orina, luego de que ésta haya sido filtrada por los riñones (donde los iones son reabsorbidos según la demanda fisiológica a través de mecanismos de retroalimentación encontrados en el organismo y en las nefronas de los riñones, como en la mácula densa)

Histológicamente, la vejiga urinaria está compuesta por epitelio de transición y no produce moco.

Anatomía

A modo general, la vejiga es un órgano hueco, muscular, elástico, distensible y con forma de pera, que se sitúa en el piso pélvico. Recibe la orina a través de los uréteres, tubos gruesos derivados de ambos riñones que van hasta la porción superior de la vejiga.

La orina es recolectada en el cuerpo de la vejiga, y finalmente es excretada por la uretra. El fondo es la base de la vejiga, formado por una pared posterior y por el triángulo vesical, es drenada por los ganglios linfáticos externos. El triángulo es la estructura que contiene al 'desagüe' (uretra) de la vejiga.

Mientras el volumen general de la vejiga humana puede variar de persona en persona, el rango de orina que puede ser almacenada por la vejiga ronda los 400 ml (13,5 oz) hasta 1000ml (34oz), con una capacidad promedio de 400 a 600ml.

Una mnemotecnia frecuentemente escuchada en la práctica clínica con referencia a la vejiga es: “agua (uréteres) debajo del puente” Esta frase describe las relaciones anatómicas, entre los uréteres y las arterias uterinas (mujeres) o los conductos deferentes (hombres). Durante una histerectomía, donde el útero y las arterias uterinas son removidas, el uréter está en peligro de ser lesionado accidentalmente. Por ello la importancia de recordar esta mnemotecnia. Para tener otra imagen mental, los uréteres son posteriores a la arteria ovárica/testicular.

La vejiga está irrigada principalmente por las ramas de las arterias ilíacas internas. Es drenada por las venas ilíacas internas, y tanto en hombres como en mujeres, los vasos linfáticos de las caras superolaterales de la vejiga desembocan en los ganglios linfáticos ilíacos externos. La linfa de las otras caras de la vejiga drenan también hacia los ganglios linfáticos ilíacos internos y los ganglios linfáticos sacros o ilíacos comunes.

Función

Los músculos de la vejiga que permiten el control voluntario de la micción son especialmente significativos en sociedades civilizadas. Existen dos caminos importantes que involucran a la vejiga: 1) la sensación que permite que reconozcas que tu vejiga está llena y debe ser vaciada y 2) el control motor que permite que puedas orinar voluntariamente.

Primero, como la pared vesical se estira cuando está llena o próxima a su máxima capacidad, existen señales que son transmitidas a través del sistema nervioso parasimpático para contraer el músculo detrusor.

El músculo detrusor es una capa de la pared vesical constituida por fibras de músculo liso que son ordenadas en fascículos longitudinales, circulares o en espiral. Esta señal estimulará a la vejiga para expulsar orina a través de la uretra. Estas sensaciones dentro de la vejiga serán transmitidas al sistema nervioso central (SNC) por medio de fibras aferentes viscerales generales (AVG). Mientras las fibras aferentes en la cara superior de la vejiga siguen el curso de los nervios simpáticos eferentes hasta el SNC, las fibras aferentes en la porción inferior siguen a las fibras parasimpáticas eferentes. Sorprendentemente (o tal vez

no), un metanálisis sobre los efectos de las diferentes posiciones de micción en la urodinamia masculina reportó que sentarse incrementa la contracción del músculo detrusor.

Para controlar el acto de la micción voluntaria, el control motor es logrado a través de innervación tanto de las fibras simpáticas (la mayoría surge del plexo hipogástrico y sus nervios), como de las fibras parasimpáticas (emergentes de los nervios espláncnicos pélvicos y del plexo hipogástrico inferior). Finalmente, existen dos esfínteres importantes por los cuales la orina debe pasar para ser excretada del cuerpo: ambos deben ser abiertos, tanto el esfínter interno controlado autonómicamente como el esfínter externo, controlado voluntariamente.

1.5 Uretra

La uretra es un tubo membranoso que se extiende desde la vejiga hasta el orificio uretral externo. En ambos sexos, su función es transportar la orina al exterior del cuerpo. Además, en el sexo masculino sirve para transportar semen.

La uretra masculina pasa a través del pene, de ahí que sea notablemente más larga que la femenina. Se compone de cuatro partes, según las regiones perineales que atraviesa: uretra intramural (preprostática), prostática, intermedia (membranosa) y esponjosa (peneana). En las mujeres, la uretra no cuenta con esta clasificación.

Uretra masculina

La uretra masculina es un órgano urinario pélvico que funciona principalmente como un conducto de conexión que transporta orina desde la vejiga urinaria hasta el exterior. En el extremo superior de la vejiga encontramos un par de conductos musculares de 25-30 cm de longitud, los uréteres, que a su vez conectan y llenan la vejiga de orina formada en los riñones.

La uretra masculina es un conducto muscular de 18-22 cm de longitud que transporta orina desde la vejiga urinaria. Por eso se extiende desde el orificio uretral interno de la vejiga hasta el orificio uretral externo localizado en la punta del glande del pene. La uretra también

proporciona una salida para el semen (esperma) y para las secreciones glandulares durante la eyaculación.

Por ende, en los hombres, la uretra es parte tanto del sistema urinario como del sistema reproductor. Mientras la uretra corre a lo largo del pene en los hombres, en las mujeres, es muy corta y no forma parte del sistema reproductor.

Cuando el pene está en su estado flácido (no erecto), la uretra presenta una doble curvatura y es divisible en 4 partes, que son:

- Porción intramural (preprostática)
- Uretra prostática
- Uretra intermedia (membranosa)
- Uretra esponjosa (peneana)

Uretra preprostática

La porción inicial que pasa a través de la musculatura vesical (“cuello de la vejiga”), justo por debajo del orificio uretral interno, es conocida como uretra preprostática o porción intramural de la uretra. Teóricamente mide 0,5-1,5 cm de longitud pero varía dependiendo de si la vejiga se encuentra llena o vacía.

Uretra prostática

La uretra prostática es la porción de la uretra que pasa a través de la próstata. Tiene 3-4 cm de longitud y se extiende desde la base de la vejiga, justo debajo de la uretra preprostática, hasta la porción membranosa de la uretra.

La uretra prostática está rodeada por el esfínter uretral interno cerca de su porción media. Su función es cerrar el paso a la vejiga durante la eyaculación con el objetivo de *prevenir el reflujo de semen a la vejiga*.

La porción posterior de la uretra tiene una elevación llamada cresta uretral. Los senos prostáticos se abren a cada lado de la cresta, haciendo que el fluido prostático desemboque en la luz uretral. Los conductos eyaculadores también se abren en la uretra prostática, transportando así el esperma desde los testículos y el fluido seminal desde las vesículas seminales a la uretra. Por lo tanto el tracto urinario y el reproductivo convergen en este

punto. Este es un sitio común de obstrucción de la orina en pacientes con hipertrofia prostática benigna.

Uretra membranosa

La porción membranosa o intermedia de la uretra es la segunda porción más corta, conecta la uretra prostática con la uretra peneana. Mide entre 1-1,5 cm de largo y está rodeada por el esfínter uretral externo. El esfínter uretral externo juega un papel importante en el control voluntario del flujo urinario.

Uretra esponjosa (peneana)

La uretra esponjosa es la última y más larga porción de la uretra. Mide aproximadamente 15 cm y es divisible en 2 porciones - la uretra pendular y la uretra bulbar. La uretra pendular se extiende a través de toda la longitud del pene, mientras la uretra bulbar está localizada en el bulbo del pene. La uretra esponjosa se abre al exterior a través del meato uretral (orificio uretral externo), una hendidura vertical ligeramente detrás de la punta del pene. Las glándulas bulbouretrales y las *glándulas uretrales (de Littré)* desembocan en la uretra esponjosa.

Inervación, irrigación y vasos linfáticos

- La irrigación arterial de la uretra masculina incluye ramas prostáticas de la vesical inferior y las arterias rectales medias.
- Las venas de la uretra, como las venas dorsales del pene y las venas pudendas, drenan en el plexo venoso prostático.
- Los vasos linfáticos de la uretra drenan principalmente en los ganglios linfáticos ilíacos internos y algunos drenan en los ganglios linfáticos ilíacos externos.
- La uretra es inervada por el plexo prostático. El plexo prostático incluye nervios derivados de la unión entre fibras del sistema simpático y parasimpático, así como de fibras viscerales aferentes. Nos referimos a estos nervios como “nervios mixtos” porque contienen fibras aferentes y eferentes.

Puedes encontrar más información sobre la anatomía de la vejiga urinaria masculina y uretra aquí:

Histología

La pared de la uretra está hecha de capas mucosas, submucosas y musculares. La uretra prostática está limitada por tejido prostático, mientras que la uretra peneana (uretra esponjosa) por tejido eréctil del cuerpo esponjoso. Su membrana mucosa consta de epitelio cilíndrico (columnar) pseudoestratificado, principalmente epitelio transicional en

la porción corta contigua a la vejiga urinaria y de epitelio escamoso estratificado en la parte cercana al orificio uretral externo.

La submucosa consta de tejido conectivo laxo, mientras que la capa muscular está hecha de una capa longitudinal interna y una capa circular externa de músculo liso. Además, la porción membranosa está rodeada de músculo estriado que forma el esfínter uretral externo.

Uretra femenina

La uretra femenina es significativamente más corta que la masculina, mide aproximadamente 4 cm. Surge del orificio uretral interno de la vejiga urinaria, pasa inferiormente por la sínfisis del pubis y se abre en el orificio uretral externo. En las mujeres, el orificio externo se localiza anterior al orificio vaginal, en el vestíbulo de la vagina.

La uretra femenina está rodeada de glándulas parauretrales, que son análogas a la próstata en los hombres. Éstas se abren a cada lado del orificio uretral externo. La regulación del flujo urinario de la uretra depende del esfínter uretral externo, encontrado en el espacio perineal profundo. El esfínter uretral externo es un complejo de fibras musculares compuesto de capas de músculo liso que rodean a la uretra, así como un par de componentes adicionales: el músculo compresor de la uretra y el esfínter uretrovaginal.

La irrigación de la uretra femenina proviene de las arterias pudendas internas y vaginales, mientras que el drenaje venoso se produce a través de las venas con el mismo nombre. La inervación de la uretra femenina se origina en el plexo venoso vesical, el cual provee inervación visceral, y el nervio pudendo que provee la inervación somática.

1.6 El proceso de formación de orina

Formación de la orina

La sangre transporta los productos de desecho hasta el riñón. La orina es un líquido, obtenido a partir de la sangre, formado principalmente por agua, sales minerales y productos de excreción, como urea y ácido úrico.

El proceso de formación de la orina sigue las siguientes etapas:

Filtración

Los vasos sanguíneos que llegan a la nefrona forman el glomérulo de Malpighi, un sistema capilar microscópico en forma de ovillo rodeado por la cápsula de Bowman. La sangre que llega a las nefronas está sometida a una gran presión, y sale de estos capilares agua, glucosa, vitaminas, aminoácidos, sodio, potasio, cloruros, urea y otras sales, que pasan a la cápsula de Bowman. Se produce la *filtración* del 20 % del plasma sanguíneo que llega a la nefrona, unos **150 litros de orina primaria al día**. Lógicamente, un organismo que perdiese tal cantidad de agua se deshidrataría muy rápido, por lo que no puede permitírsele.

Reabsorción

En la filtración han pasado a la *cápsula de Bowman* sustancias de desecho, pero también mucha agua y otras sustancias útiles, que se reabsorben y vuelven a la sangre.

En el túbulo contorneado proximal reabsorbe la glucosa, aminoácidos, sodio, cloruro, potasio y otras sustancias. Aquí **se reabsorbe, aproximadamente, el 65% de lo filtrado**. El resto se reabsorbe en el asa de Henle y en el túbulo contorneado distal. La urea, tóxica, no puede salir de los túbulos.

Con la *reabsorción* se recupera gran parte del agua y de las sustancias útiles filtradas, quedando si reabsorber sólo **1,5 litros de orina diarios**, que se dirige hacia la pelvis renal.

Secreción

La secreción consiste en el paso de algunas sustancias que no se han filtrado, o se han reabsorbido erróneamente, desde los capilares que rodean al túbulo contorneado distal hacia su interior. Aquí son secretadas algunas sustancias como la *penicilina*, el *potasio* e *hidrógeno*, que se añaden a la orina que se está formando.

Así, este líquido final, la orina estará formada por parte del agua, algunas sales, y urea, y pasará a través de los túbulos colectores hacia la pelvis renal, y de allí, a través de los uréteres, a la vejiga urinaria.

1.7 Patología renal y de vías urinarias Insuficiencia renal

Los riñones son un par de órganos localizados en la parte inferior de la espalda. Cada riñón se encuentra en un lado de la espina dorsal. Filtran la sangre y eliminan las toxinas del cuerpo. Los riñones envían toxinas a la vejiga y, más tarde, el cuerpo las expulsa con la orina.

La insuficiencia renal aparece cuando los riñones pierden la capacidad para filtrar desechos de la sangre de forma eficiente. Muchos factores pueden interferir con la salud del riñón y la función que desempeña, como por ejemplo:

- la exposición tóxica a los contaminantes ambientales o a ciertos medicamentos;
- algunas enfermedades graves o crónicas;
- deshidratación grave, o
- un traumatismo renal.

El cuerpo se sobrecarga con toxinas si los riñones no hacen bien su trabajo. Esto puede derivar en una insuficiencia renal e incluso poner en peligro la vida del paciente si no se trata la enfermedad.

Síntomas

Pueden aparecer muchos síntomas durante la insuficiencia renal. Normalmente, alguien que padece esta enfermedad sufrirá algunos síntomas, aunque, a veces, no se presentan. Los posibles síntomas incluyen:

- una cantidad reducida de orina;
- inflamación en las piernas, tobillos, y los pies debido a la retención de líquidos causados por la insuficiencia de los riñones para eliminar las aguas residuales;
- dificultad para respirar sin ninguna explicación;
- somnolencia o fatiga excesiva;
- náuseas persistentes;
- confusión;
- dolor o presión en el pecho;
- convulsiones, o
- coma.

Causa

Las personas con mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal normalmente sufren uno o más de los siguientes problemas:

Pérdida de flujo sanguíneo en los riñones

Una pérdida repentina de flujo sanguíneo puede provocar una insuficiencia renal. Algunas enfermedades que causan esta pérdida son:

- un infarto de miocardio;
- una cardiopatía;
- una cicatrización del hígado o insuficiencia hepática;
- deshidratación;
- una quemadura grave;
- una reacción alérgica, o
- una infección grave, como una sepsis.

La presión arterial elevada y los medicamentos antiinflamatorios también pueden limitar el flujo sanguíneo.

Problemas de eliminación con la orina

Cuando el cuerpo no puede eliminar la orina, las toxinas empiezan a acumularse y sobrecargar los riñones. Algunos cánceres pueden bloquear los canales por los que atraviesa la orina. Estos incluyen la próstata (el tipo más común en los hombres), el colon, el cuello uterino y los cánceres de vejiga.

Otras enfermedades pueden interferir con la orina y posiblemente derivar en una insuficiencia renal, como:

- cálculos renales;
- un agrandamiento en la próstata;
- coágulos sanguíneos en el tracto urinario, o
- daño en los nervios que controlan la vejiga.

Otras causas

Algunas enfermedades podrían derivar en una insuficiencia renal, como:

- un coágulo sanguíneo en o alrededor de los riñones;
- una infección;
- una sobrecarga de toxinas debido a la formación de metales pesados;
- el consumo de drogas y alcohol;
- la vasculitis, una inflamación en los vasos sanguíneos;
- el lupus, una enfermedad autoinmune que puede causar inflamación en muchos órganos del cuerpo;
- una glomerulonefritis, una inflamación de los capilares sanguíneos en los riñones;
- un síndrome urémico hemolítico, que implica la descomposición de los glóbulos rojos, seguido por una infección bacteriana, normalmente en los intestinos;
- un mieloma múltiple, un cáncer en las células plasmáticas que se encuentran en la médula ósea;
- una esclerodermia, una enfermedad autoinmune que afecta a la piel;
- una púrpura trombótica trombocitopénica, una enfermedad que provoca coágulos sanguíneos en los capilares;
- fármacos quimioterapéuticos, medicamentos que tratan el cáncer y algunas enfermedades autoinmunes;
- tintes usados en algunas pruebas de imagen;
- algunos antibióticos, o
- la diabetes incontrolada.

Cinco tipos de insuficiencia renal

Existen cinco tipos de insuficiencia renal:

Insuficiencia renal aguda prerrenal

El flujo sanguíneo insuficiente en los riñones puede provocar una insuficiencia renal aguda prerrenal. Los riñones no pueden filtrar las toxinas de la sangre si no existe un buen flujo sanguíneo. Este tipo de insuficiencia renal puede curarse normalmente una vez que usted y el médico determinen la causa de la disminución en el flujo sanguíneo.

Insuficiencia renal aguda intrínseca

La insuficiencia renal aguda intrínseca puede aparecer debido a un traumatismo en los riñones, como un impacto físico o un accidente. Las causas también incluyen la sobrecarga de las toxinas y la isquemia (falta de oxígeno en los riñones). Las siguientes circunstancias pueden provocar isquemia:

- sangrado grave;
- choque;
- obstrucción en los vasos sanguíneos renales, o
- glomerulonefritis.

Insuficiencia renal crónica prerrenal

Cuando no existe suficiente sangre en los riñones durante un largo periodo de tiempo, empiezan a contraerse y perder la capacidad de funcionar correctamente.

Insuficiencia renal crónica intrínseca

Ocurre cuando existe un daño en los riñones que perdura mucho tiempo y se debe a la insuficiencia renal intrínseca. Aparece debido a un traumatismo en los riñones, como un sangrado grave o una falta de oxígeno.

Insuficiencia renal crónica postrenal

Una obstrucción a largo plazo en el tracto urinario evita la expulsión de la orina. Esto provoca una presión y daño eventual en el riñón.

Cómo se diagnostica

Existen muchas pruebas con las que el médico puede diagnosticar insuficiencia renal, entre las cuales encontramos:

Análisis de orina

El médico podría realizar una muestra de orina para analizar cualquier anomalía, como las proteínas o el azúcar anómalos que se expulsan con la orina. También podría practicar un análisis de sedimento urinario para medir la cantidad de glóbulos rojos y blancos, buscar niveles elevados de bacterias o un gran número de cilindros celulares.

Mediciones del volumen de orina

La medición de la producción de orina es una de las pruebas más simples que existen para ayudar a diagnosticar la insuficiencia renal. Por ejemplo, la baja producción de orina podría sugerir que la enfermedad se debe a un bloqueo urinario, lo que puede haberse causado debido a múltiples enfermedades o daños.

Muestras de sangre

El médico podría recetar análisis de sangre para medir las sustancias que se filtran en los riñones, como el nitrógeno ureico en sangre (NUS) y la creatinina (Cr). Un incremento rápido en estos niveles podría indicar insuficiencia renal aguda.

Pruebas de imagen

Los análisis como las ecografías, las imágenes por resonancias magnéticas y las tomografías computarizadas proporcionan imágenes de los riñones, junto al tracto urinario. Esto permite que el médico pueda encontrar las anomalías en los riñones.

Muestra del tejido renal

Las muestras de tejido se examinan en busca de depósitos anómalos, formación de cicatrices u organismos defectuosos. El médico usará una biopsia renal para recoger muestras de tejido. Una biopsia es un procedimiento muy simple que se suele utilizar mientras el paciente está despierto. La muestra se recoge con una aguja de biopsia que se inserta a través de la piel y en dirección al riñón. El equipo de resonancia o ecografía se utiliza para localizar los riñones y guiar al médico durante la punción.

1.8 Otras patologías urinarias

Los cálculos renales (también llamados nefrolitiasis o urolitiasis) son depósitos duros hechos de minerales y sales que se forman dentro de los riñones.

La dieta, el exceso de peso corporal, algunas afecciones médicas y ciertos suplementos y medicamentos se encuentran entre las muchas causas de los cálculos renales. Los cálculos renales pueden afectar cualquier parte de las vías urinarias, desde los riñones hasta la vejiga. En general, los cálculos se forman cuando la orina se concentra, lo que permite que los minerales se cristalicen y se unan.

Expulsar los cálculos renales puede ser bastante doloroso, aunque, normalmente, los cálculos no producen daños permanentes si se detectan oportunamente. Según sea el caso, es posible que solo tengas que tomar analgésicos y mucha agua para expulsar un cálculo renal. En otros casos (por ejemplo, si los cálculos se alojan en las vías urinarias, están

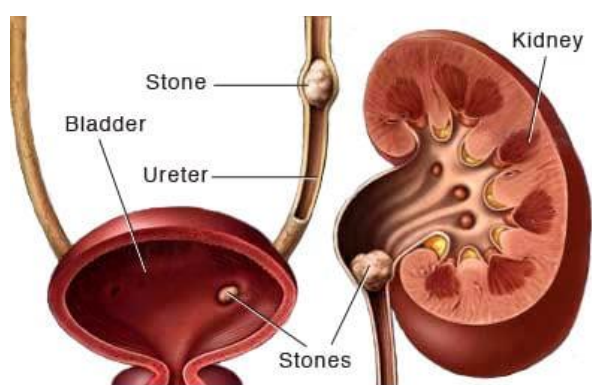
asociados con una infección de las vías urinarias o causan complicaciones), es posible que necesites una cirugía.

Tu médico puede recomendarte un tratamiento preventivo para disminuir el riesgo de tener cálculos renales recurrentes si corres un mayor riesgo de volver a tenerlos.

Productos y servicios

- Libro: Libro de remedios caseros de Mayo Clinic

Síntomas



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Cálculos renales

Un cálculo renal no suele causar síntomas hasta que comienza a desplazarse por el riñón o pasa a uno de los uréteres. Los uréteres son los conductos que conectan los riñones y la vejiga.

Si un cálculo renal queda alojado en los uréteres, puede bloquear el flujo de orina y hacer que el riñón se hinche y el uréter tenga espasmos, lo que puede ser muy doloroso. En ese momento, podrías experimentar los siguientes síntomas:

- Dolor punzante e intenso en los costados y la espalda, debajo de las costillas
- Dolor que se propaga hacia la parte baja del abdomen y la ingle
- Dolor que viene en oleadas y cuya intensidad fluctúa
- Dolor o sensación de ardor al orinar

Otros signos y síntomas pueden incluir los siguientes:

- Orina de color rosado, rojo o marrón
- Orina turbia o con olor desagradable
- Necesidad constante de orinar, necesidad de orinar con mayor frecuencia u orinar en pequeñas cantidades
- Náuseas y vómitos
- Fiebre y escalofríos si existe una infección

El dolor causado por un cálculo renal puede cambiar (por ejemplo, puede trasladarse a una ubicación diferente o aumentar su intensidad) a medida que se desplaza a través de las vías urinarias.

Cuándo debes consultar a un médico

Pide una cita con el médico si tienes signos y síntomas que te preocupan.

Busca atención médica inmediata si presentas:

- Dolor tan intenso que no puedes sentarte en posición derecha o encontrar una posición cómoda
- Dolor acompañado por náuseas y vómitos
- Dolor acompañado por fiebre y escalofríos
- Sangre en la orina
- Dificultad para orinar

Causas

Los cálculos renales, a menudo, no tienen una sola causa definida, aunque diversos factores pueden aumentar el riesgo de presentarlos.

Los cálculos renales se producen cuando la cantidad de sustancias que forman cristales, como el calcio, el oxalato y el ácido úrico, en la orina es mayor de la que pueden diluir los líquidos presentes en esta. Al mismo tiempo, la orina puede carecer de sustancias que impidan que los cristales se adhieran unos a otros, lo que crea un entorno ideal para la formación de cálculos renales.

Tipos de cálculos renales

Conocer el tipo de cálculo renal que tienes ayuda a determinar su causa, y te da un indicio de cómo reducir la formación de más cálculos renales. Si es posible, trata de guardar el cálculo renal si logras eliminarlo de tu cuerpo para que el médico pueda analizarlo.

Los tipos de cálculos renales son:

- **Cálculos de calcio.** La mayoría de los cálculos renales son cálculos de calcio, suelen producirse en forma de oxalato de calcio. El oxalato es una sustancia que produce el hígado diariamente o que se obtiene en la alimentación. Ciertas frutas y verduras, así como los frutos secos y el chocolate, tienen un alto contenido de oxalato.

Los factores alimenticios, las altas dosis de vitamina D, la cirugía de baipás intestinal y varios trastornos metabólicos pueden aumentar la concentración de calcio u oxalato en la orina.

Los cálculos de calcio también se pueden producir en forma de fosfato de calcio. Este tipo de cálculo es más común en trastornos metabólicos, como la acidosis tubular renal. También puede estar asociado con ciertos medicamentos utilizados para tratar

las migrañas o las convulsiones, como el topiramato (Topamax, Trokendi XR, Qudexy XR).

- **Cálculos de estruvita.** Los cálculos de estruvita se forman a partir de una infección de las vías urinarias. Estos cálculos pueden crecer rápidamente y volverse bastante grandes, a veces, con muy pocos síntomas o pequeñas advertencias.
- **Cálculos de ácido úrico.** Los cálculos de ácido úrico se pueden formar en personas que pierden demasiado líquido debido a la diarrea crónica o a la malabsorción, en aquellos que llevan una dieta rica en proteínas y en aquellos con diabetes o síndrome metabólico. Ciertos factores genéticos también pueden aumentar el riesgo de presentar cálculos de ácido úrico.
- **Cálculos de cistina.** Estos cálculos se forman en personas con un trastorno hereditario llamado cistinuria que hace que los riñones excreten un aminoácido específico en grandes cantidades.

Factores de riesgo

Los factores que aumentan el riesgo de desarrollar cálculos renales son los siguientes:

- **Antecedentes familiares o personales.** Si alguien de tu familia ha tenido cálculos renales, es más probable que tú también los tengas. Si ya has tenido uno o más cálculos renales, el riesgo de que se forme otro es mayor.
- **Deshidratación.** No beber suficiente agua todos los días puede aumentar el riesgo de tener cálculos renales. Las personas que viven en climas cálidos y secos y las que sudan mucho pueden correr un mayor riesgo que otras.
- **Ciertas dietas.** Consumir alimentos con grandes niveles de proteínas, sodio (sal) y azúcar puede aumentar el riesgo de que se formen algunos tipos de cálculos renales, como ocurre con las dietas ricas en sodio. El exceso de sal en la dieta aumenta la cantidad de calcio que deben filtrar los riñones e incrementa considerablemente el riesgo de tener cálculos renales.
- **Obesidad.** Un índice de masa corporal alto, un perímetro de la cintura ancho y el aumento de peso se pueden asociar con un incremento del riesgo de tener cálculos renales.
- **Cirugía y enfermedades digestivas.** La cirugía de baipás gástrico, la enfermedad intestinal inflamatoria o la diarrea crónica pueden causar cambios en el proceso digestivo que afectan a la absorción de calcio y agua, lo cual aumenta las cantidades de sustancias que forman cálculos en la orina.
- **Otras afecciones médicas** como la acidosis tubular renal, la cistinuria, el hiperparatiroidismo y las infecciones recurrentes de las vías urinarias también pueden aumentar el riesgo de tener cálculos renales.

- **Ciertos suplementos y medicamentos**, como la vitamina C, los suplementos alimentarios, los laxantes (cuando se usan en exceso), los antiácidos a base de calcio y ciertos medicamentos utilizados para tratar las migrañas o la depresión, pueden aumentar el riesgo de tener cálculos renales.

UNIDAD II

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

2.1 Fisiopatología del sistema nervioso

El sistema nervioso está compuesto por una red de neuronas cuya característica principal es generar, modular y transmitir información entre las diferentes partes del cuerpo humano. Esta propiedad habilita muchas funciones importantes del sistema nervioso, como la regulación de funciones vitales del cuerpo (latidos del corazón, respiración, digestión), sensación y movimientos corporales. En definitiva, las estructuras del sistema nervioso presiden todo lo que nos hace humanos; nuestra conciencia, cognición, comportamiento y recuerdos.

El sistema nervioso consta de dos divisiones:

- El sistema nervioso central (SNC) es el centro de integración y control del cuerpo.
- El sistema nervioso periférico (SNP) representa las vías de comunicación entre el SNC y el cuerpo. Se subdivide además en el sistema nervioso somático (SNS) y el sistema nervioso autónomo (SNA).

Comprender el sistema nervioso requiere el conocimiento de sus diversas partes, por lo que en este artículo aprenderás sobre la anatomía del sistema nervioso y todas sus divisiones.

Células del sistema nervioso

En el sistema nervioso están presentes dos tipos básicos de células:

- Neuronas
- Células gliales

Neuronas

Neuronas: Estructura y tipos

Las neuronas, o células nerviosas, son las principales unidades estructurales y funcionales del sistema nervioso. Cada neurona consta de un cuerpo (soma) y una serie de proyecciones que salen desde la neurona (neuritas). El cuerpo de la célula nerviosa contiene los orgánulos u organelos celulares y es donde se generan los impulsos neurales (potenciales de acción). Las proyecciones provienen del cuerpo de la neurona, conectan las neuronas entre sí y con otras células del cuerpo, permitiendo el flujo de impulsos neuronales. Hay dos tipos de proyecciones neuronales que difieren en estructura y función; los axones y las dendritas.

- Los axones son largos y conducen los impulsos lejos del cuerpo neuronal.
- Las dendritas son cortas y actúan para recibir impulsos de otras neuronas, conduciendo la señal eléctrica hacia el cuerpo de la célula nerviosa.

Cada neurona tiene un solo axón, mientras que el número de dendritas varía. Según ese número, hay cuatro tipos estructurales de neuronas; multipolar, bipolar, pseudounipolar y unipolar.

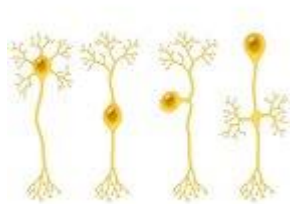
La morfología de las neuronas las hace altamente especializadas para trabajar con impulsos neuronales; generan, reciben y envían estos impulsos a otras neuronas y tejidos no neuronales.

Hay dos tipos de neuronas, las cuales se nombran de acuerdo a si envían su señal eléctrica hacia o desde el SNC:

- Las neuronas eferentes (motoras o descendentes) envían impulsos neurales desde el SNC hacia los tejidos periféricos, indicándoles cómo funcionar.
- Las neuronas aferentes (sensitivas o ascendentes) conducen impulsos desde los tejidos periféricos hacia el SNC. Estos impulsos contienen información sensitiva que describe el entorno del tejido.

El lugar en donde un axón conecta con otra célula para pasar el impulso neuronal se llama sinapsis. La sinapsis no se conecta directamente con la siguiente célula; el impulso desencadena una liberación de sustancias químicas llamadas neurotransmisores en el extremo del axón de la neurona. Estos neurotransmisores se unen a la membrana de la

célula efectora, lo que hace que ocurran eventos bioquímicos dentro de esa célula de acuerdo con las órdenes enviadas por el SNC.



Tipos principales de neuronas y estructura de una neurona (20 estructuras).

Células gliales

Las células gliales, también llamadas neuroglia o simplemente glía, son células pequeñas no excitatorias que apoyan a las neuronas pero no propagan potenciales de acción. En cambio, mielinizan las neuronas, mantienen el equilibrio homeostático, brindan apoyo estructural, protección y nutrición para las neuronas en todo el sistema nervioso.

Este conjunto de funciones ocurre gracias a cuatro tipos diferentes de células gliales:

- La glía mielinizante produce la vaina de mielina aislante del axón. Estos se denominan oligodendrocitos en el SNC y células de Schwann en el SNP.
- Los astrocitos del SNC y las células gliales satélite del SNP comparten la función de sustentar y proteger las neuronas.
- Otros dos tipos de células gliales se encuentran exclusivamente en el SNC. La microglía son los fagocitos del SNC y las células endoteliales que recubren el sistema ventricular del SNC. El SNP no tiene un equivalente glial a la microglía, ya que la función fagocítica es realizada por los macrófagos.

La mayoría de los axones del cuerpo están envueltos por una sustancia aislante blanca llamada vaina de mielina, producida por oligodendrocitos y células de Schwann. La mielina encierra un axón de forma segmentaria, dejando espacios no mielinizados entre los segmentos llamados nódulos de Ranvier. Los impulsos neuronales se propagan sólo a través de los nodos de Ranvier, saltando la vaina de mielina. Esto aumenta significativamente la velocidad de propagación del impulso neural.

Materia blanca y materia gris

El color blanco de los axones mielinizados se distingue de los cuerpos neuronales y dendritas de color gris. En base a esto, el tejido nervioso se divide en materia blanca y materia gris, ambas con una distribución específica:

- La materia blanca comprende la capa más externa de la médula espinal y la parte interna del cerebro.
- La materia gris se encuentra en la parte central de la médula espinal, la capa más externa del cerebro (corteza cerebral) y en varios núcleos subcorticales del cerebro en lo profundo de la corteza cerebral.

Divisiones del sistema nervioso



© www.kenhub.com



Entonces, el tejido nervioso, compuesto de neuronas y neuroglia, forma nuestros órganos nerviosos (por ejemplo, el cerebro y los nervios). Estos órganos se unen según su función común, formando la perfección evolutiva que es nuestro sistema nervioso.

El sistema nervioso (SN) se divide estructuralmente en dos ramas:

- Sistema nervioso central (SNC): formado por el cerebro y la médula espinal.
- Sistema nervioso periférico (SNP): reúne todo el tejido neural fuera del SNC.

Funcionalmente, el SNP se subdivide además en dos divisiones funcionales:

- Sistema nervioso somático (SNS): descrito informalmente como el sistema voluntario.
- Sistema nervioso autónomo (SNA): descrito como sistema involuntario.

Aunque dividido estructuralmente en partes centrales y periféricas, las divisiones del sistema nervioso están realmente interconectadas entre sí. Los haces de axones transmiten impulsos entre el cerebro y la médula espinal. Estos haces dentro del SNC se denominan vías o tractos neurales aferentes y eferentes. Los axones que se extienden desde el SNC para conectarse con los tejidos periféricos pertenecen al SNP. Los haces de axones dentro del SNP se denominan nervios periféricos aferentes y eferentes.

Sistema nervioso central

El sistema nervioso central (SNC) está formado por el encéfalo y la médula espinal. Estos se encuentran alojados dentro del cráneo y la columna vertebral respectivamente.

El encéfalo está formado por cuatro partes; cerebro, diencéfalo, cerebelo y tronco encefálico. Juntas, estas partes procesan la información que llega desde los tejidos periféricos y generan comandos que le indican a los diferentes tejidos del cuerpo cómo responder y funcionar. Estos comandos abordan las funciones voluntarias e involuntarias más complejas del cuerpo humano, desde la respiración hasta el pensamiento.

La médula espinal es la continuación del tronco encefálico. También tiene la capacidad de generar comandos, pero solo para procesos involuntarios, es decir, reflejos. Sin embargo, su función principal es pasar información entre el SNC y la periferia.

2.2 Enfermedad cerebrovascular

Un accidente cerebrovascular isquémico ocurre cuando se interrumpe o se reduce el suministro de sangre a una parte del cerebro, lo que impide que el tejido cerebral reciba oxígeno y nutrientes. Las células cerebrales comienzan a morir en minutos.

Un accidente cerebrovascular es una emergencia médica, y el tratamiento inmediato es crucial. La acción temprana puede reducir el daño cerebral y otras complicaciones.

La buena noticia es que actualmente muchos menos estadounidenses mueren a causa de un accidente cerebrovascular que en el pasado. Los tratamientos efectivos también pueden ayudar a prevenir la discapacidad por un accidente cerebrovascular

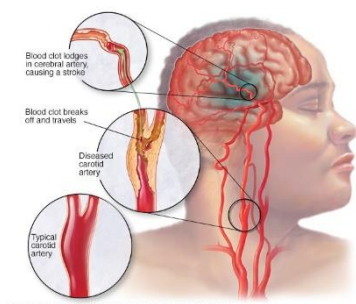
Los signos y síntomas del accidente cerebrovascular incluyen:

- **Dificultad para hablar y entender lo que otros están diciendo.** Se puede experimentar confusión, dificultad para articular las palabras o para entender lo que se dice.
- **Parálisis o entumecimiento de la cara, el brazo o la pierna.** Puedes desarrollar entumecimiento repentino, debilidad o parálisis en la cara, el brazo o la pierna. Esto a menudo afecta solo un lado del cuerpo. Trata de levantar ambos brazos por encima de la cabeza al mismo tiempo. Si un brazo comienza a caer, es posible que estés sufriendo un accidente cerebrovascular. Además, un lado de la boca puede caerse cuando trates de sonreír.
- **Problemas para ver en uno o ambos ojos.** Repentinamente, puedes tener visión borrosa o ennegrecida en uno o ambos ojos, o puedes ver doble.
- **Dolor de cabeza.** Un dolor de cabeza súbito y grave, que puede estar acompañado de vómitos, mareos o alteración del conocimiento, puede indicar que estás teniendo un accidente cerebrovascular.
- **Problemas para caminar.** Puedes tropezar o perder el equilibrio. También puedes tener mareos repentinos o pérdida de coordinación.

Causas

Existen dos causas principales de accidente cerebrovascular: una arteria bloqueada (accidente cerebrovascular isquémico) o una filtración o una rotura de un vaso sanguíneo (accidente cerebrovascular hemorrágico). Algunas personas pueden tener solo una interrupción temporal del flujo sanguíneo al cerebro, conocida como un ataque isquémico transitorio (AIT), que no causa síntomas duraderos.

Accidente cerebrovascular isquémico



Accidente cerebrovascular isquémico

Este es el tipo más común de accidente cerebrovascular. Ocurre cuando los vasos sanguíneos del cerebro se estrechan o se bloquean, lo que causa una importante reducción del flujo sanguíneo (isquemia). Los vasos sanguíneos se bloquean o se estrechan debido a la acumulación de depósitos de grasa o de coágulos sanguíneos u otros desechos que se desplazan por la sangre (con más frecuencia desde el corazón) y se alojan en los vasos sanguíneos del cerebro.

Algunas investigaciones iniciales muestran que la infección por COVID-19 puede aumentar el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico, pero se requieren más estudios.

Accidente cerebrovascular hemorrágico

El accidente cerebrovascular hemorrágico ocurre cuando un vaso sanguíneo en el cerebro gotea o se rompe. Las hemorragias cerebrales pueden ser el resultado de muchas afecciones que afectan los vasos sanguíneos. Los factores relacionados con el accidente cerebrovascular hemorrágico incluyen los siguientes:

- Presión arterial alta no controlada

- Sobretratamiento con anticoagulantes
- Bultos en puntos débiles de las paredes de los vasos sanguíneos (aneurismas)
- Traumatismo (como un accidente automovilístico)
- Depósitos de proteína en las paredes de los vasos sanguíneos que provocan debilidad en la pared del vaso (angiopatía amiloide cerebral)
- Accidente cerebrovascular isquémico que causa hemorragia

Una causa menos común de sangrado en el cerebro es la ruptura de una maraña anómala de vasos sanguíneos de paredes delgadas (malformación arteriovenosa).

Accidente isquémico transitorio

Un accidente isquémico transitorio, al que a veces se lo llama mini accidente cerebrovascular, es un período temporal de síntomas similares a los de un accidente cerebrovascular. Un accidente isquémico transitorio no causa daño permanente. Un accidente isquémico transitorio se produce por una disminución temporal del suministro de sangre a una parte del cerebro, que puede durar tan solo cinco minutos.

Al igual que con el accidente cerebrovascular isquémico, el accidente isquémico transitorio ocurre cuando un coágulo o restos reducen o bloquean el flujo sanguíneo a parte del sistema nervioso.

Solicita atención de emergencia incluso si crees que tuviste un accidente isquémico transitorio porque tus síntomas mejoraron. No es posible saber si estás teniendo un accidente cerebrovascular o un accidente isquémico transitorio según solo los síntomas. Si tuviste un accidente isquémico transitorio, significa que puedes tener una arteria parcialmente bloqueada o estrechada que va al cerebro. Tener un accidente isquémico transitorio aumenta el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular más adelante.

Factores de riesgo

Muchos factores pueden aumentar el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular. Los factores de riesgo potencialmente tratables de un accidente cerebrovascular incluyen los siguientes:

Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida

- Tener sobrepeso u obesidad
- Inactividad física
- Beber en exceso o darse atracones de bebida
- Uso de drogas ilegales como la cocaína y la metanfetamina

Factores de riesgo médicos

- Hipertensión arterial
- Fumar cigarrillos o la exposición al humo de segunda mano
- Colesterol alto
- Diabetes
- Apnea obstructiva del sueño
- Enfermedad cardiovascular, que incluye insuficiencia cardíaca, defectos cardíacos, infección cardíaca o ritmo cardíaco irregular, como fibrilación auricular
- Antecedentes personales o familiares de accidente cerebrovascular, ataque cardíaco o accidente isquémico transitorio
- Infección por COVID-19

Entre otros factores asociados con un riesgo más alto de accidente cerebrovascular, se incluyen los siguientes:

- **Edad:** las personas de 55 años o mayores corren un riesgo más alto de sufrir un accidente cerebrovascular que las personas más jóvenes.
- **Raza o etnia:** las personas afroamericanas e hispanas corren un riesgo más alto de sufrir un accidente cerebrovascular que las personas de otras razas o etnias.
- **Sexo:** los hombres corren un mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular que las mujeres. Por lo general, las mujeres son mayores cuando tienen accidentes cerebrovasculares, y tienen más probabilidades de morir a causa de ellos que los hombres.
- **Hormonas:** el uso de píldoras anticonceptivas o terapias hormonales que incluyen estrógeno aumenta el riesgo.

Complicaciones

Un accidente cerebrovascular a veces puede causar discapacidades temporales o permanentes, según cuánto tiempo el cerebro carece de flujo sanguíneo y qué parte fue afectada. Entre las complicaciones, se incluyen las siguientes:

- **Parálisis o pérdida del movimiento muscular.** Puedes quedar paralizado de un lado del cuerpo o perder el control de ciertos músculos, como los de un lado de la cara o de un brazo.
- **Dificultad para hablar o tragar.** Un accidente cerebrovascular puede afectar el control de los músculos de la boca y la garganta, lo que dificulta hablar con claridad, tragar o comer. También puedes tener dificultad con el lenguaje, lo que incluye hablar o entender el habla, leer o escribir.
- **Pérdida de memoria o dificultad para pensar.** Muchas personas que tuvieron un accidente cerebrovascular padecen cierto grado de pérdida de la memoria. Otras pueden tener dificultades para pensar, razonar, opinar y comprender conceptos.
- **Problemas emocionales.** Las personas que tuvieron un accidente cerebrovascular pueden tener más dificultad para controlar sus emociones o pueden sufrir depresión.

- **Dolor.** Se puede presentar dolor, entumecimiento u otras sensaciones inusuales en las partes del cuerpo afectadas por el accidente cerebrovascular. Por ejemplo, si un accidente cerebrovascular hiciera que pierdas la sensibilidad en el brazo izquierdo, podrías desarrollar una sensación incómoda de hormigueo en ese brazo.
- **Cambios en la conducta y en la capacidad de cuidado personal.** Las personas que tuvieron un accidente cerebrovascular pueden volverse más taciturnas. Es posible que necesiten ayuda con el aseo personal y las tareas diarias.

2.3 Enfermedades neurodegenerativas

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurodegenerativo y la causa más común de demencia. Sus principales características patológicas son la presencia de placas extracelulares de péptidos amiloide- β ($A\beta$), formas intracelulares hiperfosforiladas de la proteína tau que integran marañas neurofibrilares, acompañadas de pérdida sináptica y neuronal.¹

La mayor parte de los casos de la EA, entre 95 y 99 %, se presenta de forma esporádica, mientras que de 1 a 5 % es hereditario.² Dada la frecuencia con que se presentan las dos formas, esta revisión se centra en la EA esporádica, la cual se desarrolla en adultos mayores de 65 años, aunque los principales procesos patológicos comienzan décadas antes de que sea posible determinarlos clínicamente.^{3,4} El diagnóstico definitivo de la EA se realiza *post mortem*, sin embargo, en los últimos años se ha avanzado en el descubrimiento de marcadores que se detectan mediante diversos recursos, que van desde la tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética, hasta la identificación de moléculas asociadas a la patología a través de técnicas como el SIMOA™ (inmunoensayo similar a ELISA, pero de mayor sensibilidad), tanto en líquido cefalorraquídeo como en plasma, además de la aplicación de nuevas pruebas neuropsicológicas, que en conjunto buscan diagnosticar la enfermedad antes de que se presenten los síntomas característicos de las etapas tardías de la misma y así lograr una intervención terapéutica exitosa.

Finalmente, esta revisión busca analizar los próximos retos de la enfermedad y la manera de abordarlos como sociedad, tomando en consideración lo que actualmente se está haciendo en México.

Etiología y factores de riesgo

El análisis de las principales lesiones histopatológicas de la EA ha permitido conocer y estudiar tanto a la proteína tau como al péptido $A\beta$. Dicho análisis favoreció la generación de diversas hipótesis acerca de la etiología de la enfermedad, que postulan a estas moléculas como los actores principales. Sin embargo, en los últimos años se ha reportado la alteración de diversos procesos, que indican que las alteraciones de la proteína tau y del péptido $A\beta$ constituyen consecuencias más que causas de la enfermedad. Algunas de estas hipótesis son la hipótesis de la cascada amiloide,⁵ de la hiperfosforilación de tau,⁶ de la cascada mitocondrial^{7,8} y de la EA.² Como muchas otras patologías crónicas, la EA es multifactorial, es decir, no solo puede atribuirse a un factor de riesgo, sino que existen múltiples factores, la mayoría de los cuales corresponden al desarrollo de la EA esporádica. En la [Tabla 1](#) se

describen los factores de riesgos más relevantes en la actualidad para el desarrollo de la EA.

Tabla I Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer, su relación, afectaciones y interacciones con el desarrollo de la patología

Factor de riesgo	Relación con la EA	Afectaciones o interacciones con la EA
Genético	Las mutaciones en los genes <i>APP</i> , <i>PSEN1</i> y <i>PSEN2</i> favorecen la aparición temprana de la EA y los polimorfismos en el gen <i>APOE</i> (alelo <i>e4</i>) se pueden asociar a la aparición tardía de la EA.	La mayoría de las mutaciones en <i>APP</i> y <i>PSEN1-2</i> provocan aumento de la relación <i>Aβ42/Aβ40</i> , que propicia la deposición temprana de <i>Aβ</i> . La presencia de <i>e4</i> en heterocigosis aumenta tres veces el riesgo de desarrollar EA, mientras que el riesgo aumenta hasta 12 veces en homocigosis.
Envejecimiento	Principal factor de riesgo para desarrollar demencia tipo esporádica.	En el sistema nervioso central implica reducción en el volumen y peso del cerebro, pérdida de sinapsis y agrandamiento de los ventrículos.
Menor educación	El mayor grado educativo alcanzado durante la vida (reserva cognitiva) de un individuo reduce el riesgo de demencia.	Los individuos cuyos trabajos son más exigentes cognitivamente tienden a mostrar menor deterioro cognitivo (aumenta la reserva cognitiva), en comparación con individuos cuyos trabajos son de poca demanda cognitiva.
Enfermedades cerebrovasculares	Incrementan el riesgo de demencia. La presencia de enfermedad vascular parenquimatosa se puede encontrar como brotes hemorrágicos e infartos cerebrales en más de 50 % de los pacientes con EA.	Una lesión vascular conduce a una mayor expresión y procesamiento de <i>APP</i> , lo que resulta en aumento del péptido <i>Aβ</i> . El daño a la barrera hematoencefálica produce disminución en la eliminación del <i>Aβ</i> y favorece su acumulación en el sistema nervioso central.

Factor de riesgo	Relación con la EA	Afectaciones o interacciones con la EA
Lesión cerebral traumática	Activa el procesamiento de APP y genera A β , que se deposita predominantemente en la corteza en las conexiones sinápticas, el cuerpo caloso y el hipocampo. Una deposición excesiva de A β , acompañada de un exceso de marañas neurofibrilares, contribuye al desarrollo de la EA.	Causa aumento de los depósitos de elementos neurodegenerativos acelerado por la actividad proinflamatoria general específica de la depresión u otras condiciones somáticas asociadas al envejecimiento.
Hipertensión arterial	La hipertensión puede aumentar el riesgo de desarrollar EA cuando está presente durante la mediana edad e impacta negativamente al rendimiento cognitivo en edades avanzadas	Provoca cambios en las paredes vasculares que pueden conducir a hipoperfusión, isquemia e hipoxia cerebral, contribuyendo a desencadenar el desarrollo de la EA, así como a disfunción en la barrera hematoencefálica, asociada a la génesis de la EA.
Obesidad	Cursar con obesidad (aumento del índice de masa corporal) se asocia a riesgo de padecer demencia.	Una masa corporal mayor en edades tempranas al desarrollo de la enfermedad (etapa preclínica y prodrómica de la demencia) se asocia a mayor riesgo de padecerla.
Diabetes	Se asocia a mayor deterioro cognitivo.	La resistencia a la insulina está asociada a la presencia de placas neuríticas en los cerebros de los pacientes con EA.
Inactividad física	La actividad física habitual reduce el riesgo de demencia en adultos mayores.	Los niveles más altos de actividad física se asocian a una reducción de 14 a 21 % en el riesgo de padecer demencia.
Depresión	Asociada a la incidencia de demencia, con una variedad de posibles mecanismos psicológicos y fisiológicos.	Forma parte de la etapa prodrómica y de las primeras etapas de la demencia.
Aislamiento social	Un menor contacto social aumenta el riesgo de desarrollar demencia.	Puede ocurrir también como parte de la etapa prodrómica de la demencia. Aumento significativo de estrés y ansiedad.

Factor de riesgo	Relación con la EA	Afectaciones o interacciones con la EA
Tabaquismo y alcoholismo	Los fumadores presentan mayor riesgo de desarrollar demencia que los no fumadores, y mayor riesgo de muerte prematura. El consumo en exceso de alcohol se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar demencia tipo EA.	La exposición pasiva al humo puede causar un mayor deterioro de la memoria. El consumo de alcohol en exceso puede dañar las neuronas, contribuyendo al desarrollo de la demencia tipo EA.
Infecciones (COVID-19)	Pueden provocar efectos negativos a largo plazo sobre la función cognitiva, especialmente después de un fuerte proceso inflamatorio sistémico.	La transferencia trans-sináptica y el movimiento axonal retrógrado o anterógrado de SARS-CoV-2 hacen posible que el virus se difunda por todo el cerebro, promoviendo inflamación, cronicidad y cambios neurodegenerativos meses y años después de la infección aguda, por lo que puede causar déficits cognitivos y síntomas neuropsiquiátricos. En Estados Unidos, las muertes por EA y demencia han aumentado en 16 % durante la pandemia de COVID-19

EA: enfermedad de Alzheimer.

Diagnóstico de la enfermedad y uso de biomarcadores

El diagnóstico es una de las partes cruciales de la EA, ya que no existe una prueba diagnóstica única, siendo la evaluación *post mortem* el único diagnóstico confirmatorio disponible.¹⁰ Dado lo anterior, resulta importante el diagnóstico temprano que permita a los pacientes realizar cambios en el estilo de vida (relacionados con los factores de riesgo) que les ayude a preservar su calidad de vida y su independencia por mayor tiempo.¹¹

La EA ocurre a lo largo de un espectro de gravedad, por lo que se necesita estandarizar criterios clínicos y fisiológicos que reflejen la progresión de los síntomas, desde las formas más leves hasta las más graves de la enfermedad. Los biomarcadores que son parte de estos criterios pueden clasificarse de la siguiente forma (Figura 1):¹²

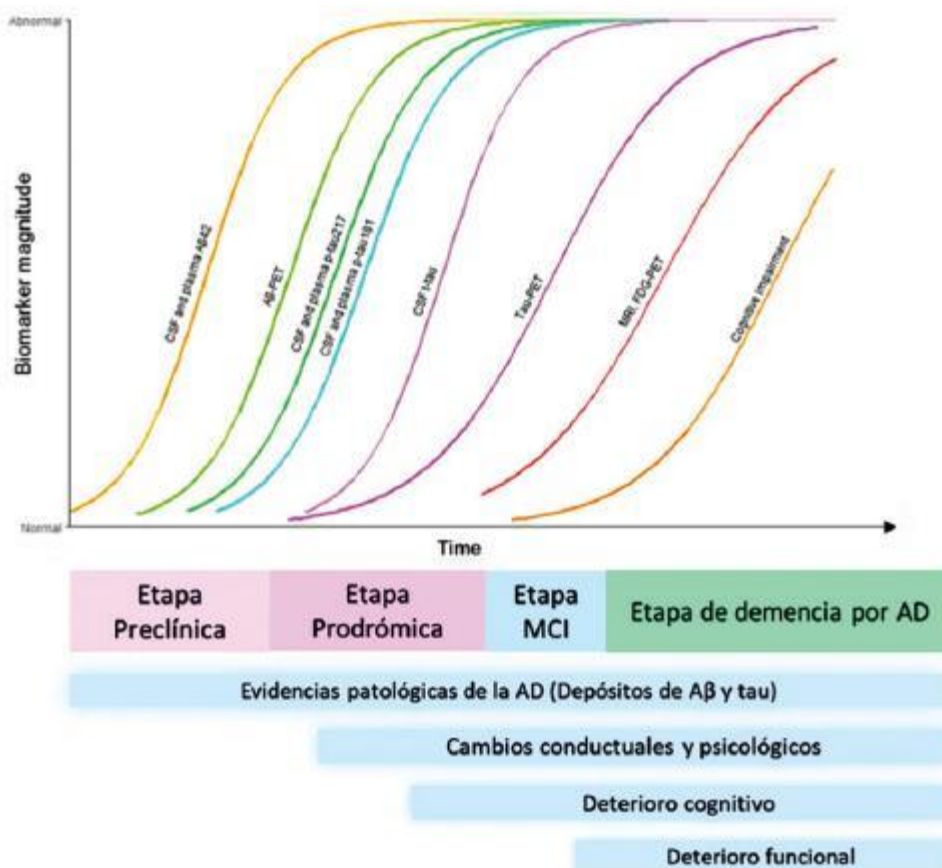


Figura 1 Asociación de la progresión clínica de la enfermedad de Alzheimer con los biomarcadores diagnósticos. La imagen original¹² fue adaptada con permiso, siguiendo los lineamientos de la licencia Creative Commons que se declara en el artículo donde aparece la misma.

- – Biomarcadores presentes en fluidos (Aβ1-42 y relación Aβ42/40, tau total, p-tau181, p-tau231 y p-tau217 y neurofilamento), todos detectados por ELISA-SIMOA.
- – Marcadores de imagen, como resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET, PET-Aβ, PET-tau).
- – Marcadores cognitivos, determinados con Mini Examen del Estado Mental (MMSE), evaluación cognitiva de Montreal (MoCA), Examen Gerocognitivo Autoadministrado (SAGE), Batería de Detección Cognitiva Breve (BCSB) o Escala de Manifestaciones Relevantes para la Enfermedad de Alzheimer (ROSA).

Tratamientos emergentes contra la EA

No existe tratamiento que pueda curar la EA, por lo que las estrategias terapéuticas pretenden disminuir el ritmo con el que se desarrolla la demencia o evitar su aparición.

En la actualidad, se intenta un manejo multifactorial de la EA basado en los siguientes componentes: comunicación abierta entre el médico, el cuidador y el paciente, que ofrece una identificación oportuna de los síntomas, una evaluación y un diagnóstico exactos; así como orientación adecuada, con enfoque sobre el comportamiento, planificación oportuna

de las decisiones y necesidades legales y médicas,¹³ terapia cognitiva-conductual,^{14, 15} apoyo al cuidador-familiar y fomento al desarrollo de redes de apoyo para los cuidadores.¹³

Como parte del manejo se han propuesto fármacos que aún se encuentran en fase clínica, de los cuales la mayoría (82.5 %) se dirige a la biología subyacente de la EA con la intención de modificar la enfermedad (DMT, *disease modifying treatments*); 10.3 % son agentes potenciadores cognitivos putativos y 7.1 %, fármacos destinados a reducir los síntomas neuropsiquiátricos. De los DMT, 15.4 % tiene como objetivo principal el péptido A β y 10.6 %, la proteína tau. En todas las fases, los DMT comprenden 29.8 % de terapias biológicas y 70.2 % de terapias farmacológicas¹⁶ (Figura 2).¹⁷

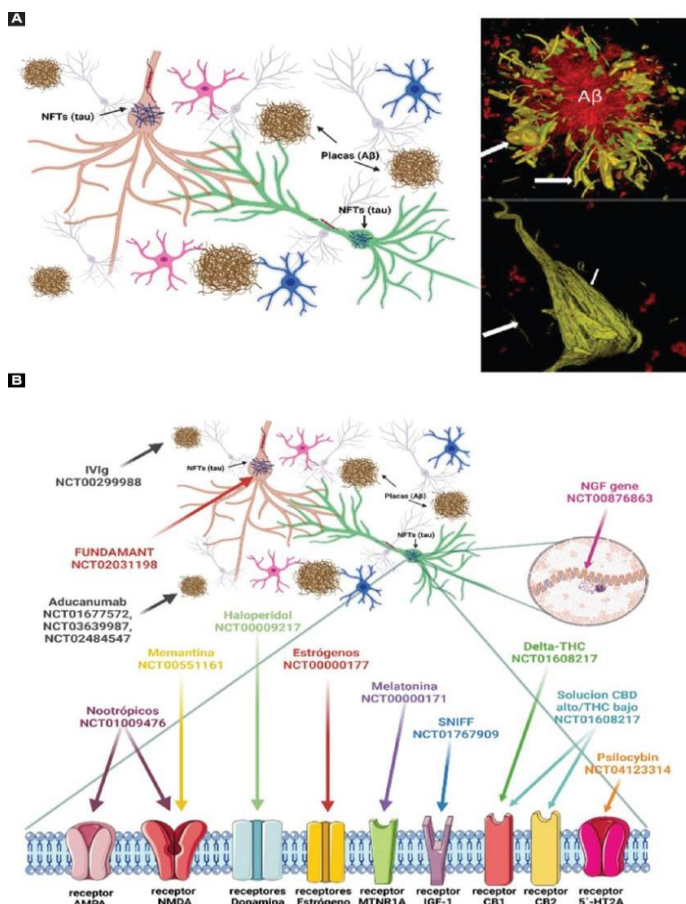


Figura 2 A: características histopatológicas de la enfermedad de Alzheimer. Izquierda: representación esquemática de la acumulación patológica de la proteína tau en marañas neurofibrilares (NFT, neurofibrillary tangles) y de los péptidos A β en las placas extracelulares dentro del microambiente neuronal. Derecha: imagen de dos inmunofluorescencias con marcaje doble con anticuerpo ptau (verde) y tinción con rojo tiazina (rojo) a una placa neurítica clásica (arriba), en la que se asocia una placa fibrilar amiloide (A β), reconocida por el rojo de tiazina, con neuritas distróficas (flechas) y una maraña neurofibrilar (abajo) fuertemente marcada por el anticuerpo anti-ptau y colocalizada con dicho colorante. La imagen original de la publicación

de Luna Muñoz | et al.¹⁷ fue adaptada con permiso, siguiendo los lineamientos de la licencia Creative Commons 3.0 declarada en la misma. **B:** dianas terapéuticas de los tratamientos en ensayos clínicos. Incluye el nombre del tratamiento y el número identificador de clinictrials.gov del NIH. Imagen creada con BioRender.com.

Mención especial merece aducanumab (Aduhelm® de Biogen), un anticuerpo monoclonal dirigido contra el péptido A β . Su aprobación de emergencia fue condicionada a la realización de un cuarto ensayo clínico que evidenciara resultados sobre su efecto benéfico; dicha aprobación se “aceleró” por los resultados en la reducción de las placas amiloides observadas en pacientes tratados con el anticuerpo, además de la urgente necesidad de medicamentos con mecanismos modificadores de la EA.^{18, 19} No obstante, dicha inmunoterapia ha mostrado un discreto efecto en evitar el declive cognitivo en los

pacientes, lo que podría deberse a que los oligómeros solubles son más tóxicos que las placas extracelulares, además de causar neurodegeneración.^{20, 21} Por otro lado, suprimir sin discreción a A β podría causar microhemorragias, ya que el A β también se encuentra en las células endoteliales, lo que puede dar lugar a encefalitis graves, de las cuales existen reportes durante los ensayos clínicos de este tipo de anticuerpos dirigidos a A β . Además, reducir el A β puede afectar la plasticidad sináptica y la memoria.²² Finalmente, la administración intravenosa del tratamiento puede afectar al A β generado fuera del sistema nervioso central, interfiriendo con otros procesos fisiológicos.²³ Aún no está claro si este fármaco es realmente eficaz y representa un beneficio para los pacientes, pero la aprobación de aducanumab representa una ventana para probar la eficacia de terapias dirigidas contra otros blancos, como la reducción de acúmulos de la proteína tau hiperfosforilada, ya que el almacenamiento de proteína tau patológica tiene una mejor correlación con el deterioro cognitivo que el de A β .

Situación de la enfermedad de Alzheimer en México

Hasta 2020, se estimaba que había más de 50 millones de personas que vivían con demencia en el mundo. Se prevé que el número de personas afectadas se duplique cada 20 años, llegando a 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050, con mayor incidencia en países de bajos y de medianos ingresos. El 60 % de las personas con demencia vive en estos países, pero para 2050 esta cifra aumentará a 71 %.²⁴ Por otro lado, hay más de 10 millones de casos nuevos de demencia cada año en todo el mundo, lo que implica un caso nuevo cada 3.2 segundos;²⁴ la EA representa entre 60 y 70 % de los casos.²⁵ La incidencia de la EA en México en 2015 se estimaba en 860 000 casos, con un promedio de 25.55 por cada 1000 personas/año de individuos identificados, con una prevalencia de 7.3 %. Se espera que este número alcance los 3.5 millones de personas en los próximos 35 años.²⁶

La tasa de mortalidad por causa de la demencia tipo EA también va en aumento; las muertes por la EA pasaron a 65.12 por cada 1000 mujeres y 43.66 por cada 1000 hombres en cinco años (2010-2014); el grupo de edad con mayor tasa de mortalidad por esta causa fueron los adultos mayores de 80 años, con 0.29 por cada 100 000 habitantes en el periodo 1980-1984 y 55.02 por cada 100 000 habitantes en el periodo 2010-2014.²⁷ Sumado a lo anterior, debido a la pandemia por COVID-19 se prevé un aumento en el número de casos de demencia y muerte por EA, ya que es un factor de riesgo para desarrollarla. Al respecto, en Estados Unidos, las muertes por EA y demencia han aumentado en 16 % durante la pandemia de COVID-19.²⁸

Referente a la investigación realizada en México respecto a la EA, 31 % de los artículos generados en instituciones, ya sea públicas o privadas, pertenece a la Universidad Nacional Autónoma de México, 25 % a los Institutos de Salud, 16 % a universidades estatales, 12 % al CINVESTAV-IPN y el resto (16 %) a diferentes instituciones ubicadas por todo el país.

CONCLUSIONES

La EA es una patología neurodegenerativa multifactorial compleja de la cual aún no conocemos con certeza su etiología. Se han efectuado grandes avances a partir de la propuesta de diferentes teorías acerca de los mecanismos involucrados en su origen, sus

posibles causas, información acerca del inicio de las etapas subclínicas y de la relación con otras enfermedades, que en conjunto contribuyen a entender con mayor precisión el proceso patológico; sin embargo, aún queda pendiente el desarrollo de métodos diagnósticos y tratamientos efectivos.

Respecto a Latinoamérica, se han estandarizado pruebas cognitivas con el fin de facilitar el diagnóstico.²⁹⁻³¹ En este sentido, la región cuenta con una considerable proporción de población que está envejeciendo, existe desigualdad de ingresos, además de un déficit en el acceso a la salud, con una escasa disponibilidad de pruebas diagnósticas de imagenología o análisis de fluidos para lograr un diagnóstico certero de enfermedades neurodegenerativas como la EA, cuya prevalencia se estima crecerá en los próximos años.

Por lo anterior, se requieren herramientas diagnósticas de fácil acceso. Un ejemplo de ello serían los biomarcadores detectados en sangre periférica, ya que implican una toma de muestra poco invasiva y el procesamiento en instalaciones menos especializadas, además de que es posible mejorar su sensibilidad y especificidad al realizarse conjuntamente con pruebas cognitivas, lo cual abre la posibilidad de detectar a pacientes en estadios más tempranos, para posteriormente llevar a cabo un manejo que va desde aspectos cognitivo-conductuales hasta farmacológicos y de control de otras patologías, con lo que disminuiría el ritmo con el que se desarrolla la demencia o se evitaría su aparición.

Respecto al manejo de la EA, México tiene una guía de diagnóstico y tratamiento basada en las recomendaciones de la Asociación Internacional de Alzheimer. Además, existe un Plan de Acción Alzheimer y otras Demencias, cuyas directrices incluyen el seguimiento de los pacientes, actividades de prevención, capacitación para los cuidadores y concientización sobre la EA. Sin embargo, los esfuerzos por cumplir las directrices de este plan se quedan a nivel regional, por lo que es necesaria la unificación de los esfuerzos locales para abarcar el territorio nacional en beneficio de los pacientes diagnosticados y de quienes se encuentran en riesgo de desarrollar EA.

Referente al trabajo de investigación realizado en México sobre la EA, existen instituciones que trabajan tanto a nivel clínico como básico, sin embargo, son pocas y aisladas, por lo que la unificación entre el área básica y el área clínica es escasa, además de que la falta de comunicación y de una red de colaboración interinstitucional realmente fuerte impide satisfacer la necesidad del paciente, el cual es el principal afectado.

Actualmente se busca un diagnóstico temprano de la EA, así como tratamientos efectivos, por lo que proponemos trasladar esta perspectiva a la población mexicana, basándonos no solo en lo reportado en poblaciones caucásicas, si no en las necesidades y características de la población mexicana, lo que implica construir conocimiento propio y a partir de allí lograr un manejo de la enfermedad antes de que los sistemas de salud sean rebasados por el número de pacientes que pudieron ser atendidos a tiempo.

2.4 Enfermedades infecciosas.

Las infecciones cerebrales pueden ser causadas por virus, bacterias, hongos o, en ocasiones, protozoos o parásitos.

La encefalitis es más frecuente debido a los virus, como el herpes simple, herpes zoster, citomegalovirus o virus del Nilo Occidental.

Las infecciones, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, causada por el virus JC o la panencefalitis esclerosante subaguda, causada por el virus del sarampión, también afectan el cerebro; ellas se caracterizan por una incubación larga y una evolución prolongada.

La infección por SARS-CoV-2 puede causar encefalopatía, aunque no está claro en qué medida la causa es la invasión viral directa del encéfalo, un accidente cerebrovascular o una hemorragia inducida por el virus, o lesiones encefálicas secundarias, como hipoxia, anomalías electrolíticas y disfunción hepática y/o renal.

Ciertos trastornos no infecciosos pueden simular encefalitis. Un ejemplo es la entidad autoinmunitaria encefalitis por inmunoglobulina anti-receptor de NMDA (*N*-metil-D-aspartato) que implica un ataque autoinmune a las proteínas de la membrana neuronal.

Las infecciones cerebrales a menudo también involucran otras partes del sistema nervioso central, incluida la médula espinal. El cerebro y la médula espinal suelen estar protegidos de la infección, pero cuando se infectan, las consecuencias suelen ser muy graves.

Las infecciones pueden causar inflamación de las meninges (meningitis). A menudo, la meningitis bacteriana se disemina al encéfalo y causa encefalitis, que infecta principalmente el parénquima cerebral. De manera similar, las infecciones virales que causan encefalitis a menudo también causan meningitis. Técnicamente, cuando tanto el cerebro como las meninges están infectados, el trastorno se llama meningoencefalitis. Sin embargo, el término meningitis se utiliza generalmente para referirse a la infección que afecta principalmente las meninges, y la encefalitis se utiliza generalmente para referirse a la infección que afecta principalmente el cerebro.

Las infecciones del sistema nervioso central se manifiestan como sigue:

- Infección difusa del parénquima que produce encefalitis y a veces afecta áreas específicas del cerebro
- Inflamación encefálica secundaria a infecciones meníngeas o parameníngeas
- Infección focal o multifocal (p. ej., debida a un absceso cerebral, un empiema o infecciones cerebrales micóticas o parasitarias como neurocisticercosis causado por *Taenia solium*)

La infección por HIV y las enfermedades priónicas también puede afectar el cerebro de forma difusa.

El compromiso cerebral también puede ser una manifestación de mecanismos posinfecciosos, como la encefalomiелitis diseminada aguda.

Las bacterias y otros microorganismos infecciosos pueden alcanzar el encéfalo y las meninges de varias maneras:

- Diseminación hematógica

- Heridas de cráneo penetrantes (que incluyen procedimientos neuroquirúrgicos)
 - La extensión directa de las infecciones craneanas (p. ej., sinusitis, osteomielitis)
- Muchos síntomas y signos de infecciones encefálicas (p. ej., obnubilación aguda o subaguda, convulsiones, déficits neurológicos focales, signos de aumento de la presión intracraneal) pueden desarrollarse en varias infecciones cerebrales (p. ej., absceso cerebral, absceso epidural intracraneal, empiema subdural); por lo tanto, suele ser necesarias neuroimágenes para diferenciar entre las infecciones.

La meningitis es la infección e inflamación del líquido y de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal. Estas membranas se denominan meninges.

En general, la inflamación de la meningitis provoca síntomas, como dolor de cabeza, fiebre y rigidez del cuello.

La mayoría de los casos de meningitis en los Estados Unidos se deben a una infección viral. Pero también pueden causarla bacterias, parásitos y hongos. En algunos casos, la meningitis mejora sin tratamiento en algunas semanas. En otros, puede provocar la muerte y requerir tratamiento con antibióticos de emergencia.

Busca atención médica inmediata si sospechas que tú o alguien de tu familia tiene meningitis. El tratamiento temprano de la meningitis bacteriana puede evitar complicaciones graves.

Síntomas

Los síntomas iniciales de la meningitis pueden ser similares a los de la gripe. Los síntomas pueden manifestarse durante varias horas o unos días.

Los posibles síntomas en cualquier persona mayor de dos años incluyen lo siguiente:

- Fiebre alta repentina.
- Rigidez en el cuello.
- Dolor de cabeza intenso.
- Náuseas o vómitos.
- Confusión o dificultad para concentrarse.
- Convulsiones.
- Somnolencia o dificultad para despertarse.
- Sensibilidad a la luz.
- Falta de apetito o de sed.
- Erupción cutánea en algunos casos, como en la meningitis meningocócica.

Signos en los recién nacidos

Los recién nacidos y los bebés pueden mostrar estos signos:

- Fiebre alta
- Llanto constante
- Mucho sueño o irritabilidad
- Dificultad para despertarse
- Inactividad o pereza
- Incapacidad de despertarse para comer
- Alimentación deficiente
- Vómitos
- Una protuberancia en la fontanela (punto blando) en la parte superior de la cabeza del bebé
- Rigidez en el cuerpo y el cuello

Puede ser difícil consolar a los bebés con meningitis e incluso pueden llorar más cuando se los carga en brazos.

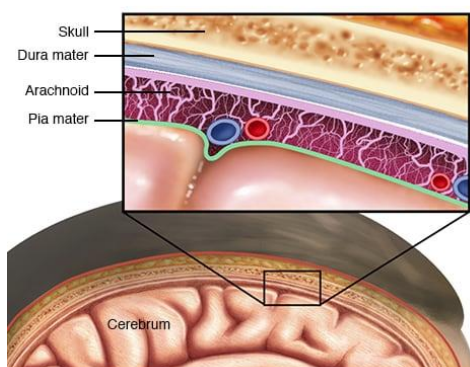
Síntomas de meningitis, como los siguientes:

- Fiebre.
- Dolor de cabeza intenso que no desaparece.
- Confusión.
- Vómitos.
- Rigidez en el cuello.

La meningitis bacteriana es grave y puede ser mortal en unos días sin tratamiento antibiótico inmediato. El retraso en el tratamiento también aumenta el riesgo de daño cerebral permanente.

Además, es importante que hables con el proveedor de atención médica si has estado expuesto a alguien con meningitis, incluido un familiar o alguien con quien vives o trabajas. Es posible que debas tomar medicamentos para evitar contraer una infección.

Causas



Meningitis

Las infecciones virales son la causa más común de la meningitis. Le siguen las infecciones bacterianas y, rara vez, las infecciones por hongos y parásitos. Debido a que las infecciones bacterianas pueden llevar a la muerte, es fundamental saber cuál es la causa.

Meningitis bacteriana

Las bacterias que ingresan al torrente sanguíneo y se trasladan hasta el cerebro y la médula espinal causan meningitis bacteriana. La meningitis bacteriana también puede manifestarse cuando las bacterias invaden directamente las meninges. La causa puede ser una infección de oído o de los senos paranasales, una fractura de cráneo o, raras veces, algunas cirugías.

Diversas cepas de bacterias pueden provocar meningitis bacteriana, y las más comunes son las siguientes:

- *Streptococcus pneumoniae*. Esta bacteria es la causa más frecuente de meningitis bacteriana en bebés, niños pequeños y adultos en los Estados Unidos. La mayoría de las veces causa neumonía, infección de oído o infección de los senos paranasales. Una vacuna puede ayudar a prevenir esta infección.
- *Neisseria meningitidis*. Esta bacteria causa un tipo de meningitis bacteriana llamado meningitis meningocócica. Estas bacterias normalmente causan infección de las vías respiratorias superiores, pero pueden provocar meningitis meningocócica cuando ingresan al torrente sanguíneo. Es una infección muy contagiosa que afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes. Puede provocar una epidemia local en dormitorios universitarios, internados y bases militares.

Una vacuna puede ayudar a prevenir la infección. Aunque estén vacunadas, todas las personas que hayan estado en contacto cercano con otra con meningitis meningocócica deben tomar un antibiótico oral para prevenir la enfermedad.

- *Haemophilus influenzae*. La bacteria *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) en algún momento fue la principal causa de meningitis bacteriana en niños. Sin embargo, las vacunas contra el Hib han reducido considerablemente la cantidad de casos de este tipo de meningitis.
- *Listeria monocytogenes*. Esta bacteria se puede encontrar en quesos no pasteurizados, perritos calientes y carnes procesadas. Las mujeres embarazadas, los recién nacidos, los adultos mayores y las personas con el sistema inmunitario debilitado constituyen la población más vulnerable. Durante el embarazo, la bacteria *Listeria* puede atravesar la placenta. Las infecciones en una etapa avanzada del embarazo pueden ser mortales para el bebé.

Meningitis viral

Por lo general, la meningitis viral es leve y a menudo desaparece por sí sola. La causa de la mayoría de los casos en los Estados Unidos es un grupo de virus conocidos como enterovirus. Estos son más comunes a finales del verano y principios del otoño. Virus como el virus del herpes simple, el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de las paperas, el virus del Nilo Occidental y otros también pueden causar meningitis viral.

Meningitis crónica

La meningitis crónica (que es persistente) puede ser consecuencia de organismos de crecimiento lento, como los hongos y la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* que invaden las membranas y el líquido que rodean el cerebro. La meningitis crónica se desarrolla durante dos semanas o más. Los síntomas son similares a los de la meningitis aguda, un caso nuevo y repentino. Incluyen dolor de cabeza, fiebre, vómitos y nubosidad mental.

Meningitis fúngica

La meningitis micótica no es común en los Estados Unidos. Puede ser similar a la meningitis bacteriana aguda. A menudo se contrae al inhalar esporas de hongos que se pueden encontrar en el suelo, la madera en descomposición y los excrementos de aves.

La meningitis micótica no se transmite de una persona a otra. La meningitis criptocócica es un tipo micótico común de la enfermedad. Afecta a personas con sistemas inmunitarios debilitados, como aquellas con SIDA. Puede causar la muerte si no se trata con un medicamento antimicótico. Incluso con tratamiento, la meningitis micótica puede volver a aparecer.

Meningitis parasitaria

Los parásitos pueden causar un tipo poco frecuente de meningitis llamada meningitis eosinofílica. La meningitis parasitaria también puede deberse a una infección por tenia en el cerebro o por malaria cerebral. La meningitis amebiana es un tipo poco frecuente que a veces se contrae al nadar en agua dulce y puede poner rápidamente en riesgo la vida.

Los principales parásitos que causan la meningitis suelen infectar a los animales. Generalmente, las personas se infectan cuando ingieren alimentos contaminados con estos parásitos. La meningitis parasitaria no se transmite entre personas.

Otras causas de meningitis

La meningitis también puede deberse a causas que no sean infecciosas. Estas incluyen reacciones químicas, alergias a medicamentos, algunos tipos de cáncer y enfermedades inflamatorias como la sarcoidosis.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de la meningitis incluyen:

- Saltearse vacunas. El riesgo aumenta para cualquier persona que no haya completado el calendario recomendado de vacunación para niños o adultos.
- Edad. La mayoría de los casos de meningitis viral se produce en niños menores de 5 años. La meningitis bacteriana es frecuente en los menores de 20 años.
- Vivir en un entorno comunitario. Los estudiantes universitarios que viven en residencias estudiantiles, el personal en bases militares y los niños en internados y centros asistenciales infantiles corren un mayor riesgo de contraer meningitis meningocócica. Probablemente esto se deba a que la bacteria se propaga por la vía respiratoria y a través de grandes grupos.
- Embarazo. El embarazo aumenta el riesgo de contraer una infección causada por la bacteria listeria, que también puede causar meningitis. La infección aumenta el riesgo de aborto espontáneo, muerte fetal intraútero y parto prematuro.
- Sistema inmunitario debilitado. El SIDA, los trastornos por consumo de alcohol, la diabetes, el uso de medicamentos inmunosupresores y otros factores que afectan al sistema inmunitario aumentan el riesgo de contraer meningitis. La extirpación del bazo también aumenta el riesgo. Las personas que no tienen bazo se deben vacunar para reducir el riesgo.

Complicaciones

Las complicaciones de la meningitis pueden ser graves. Cuanto más tiempo pasen tú o tu hijo sin recibir tratamiento para la enfermedad, mayor es el riesgo de convulsiones y daños neurológicos permanentes, tales como:

- Pérdida auditiva
- Problemas de memoria
- Dificultad de aprendizaje
- Daño cerebral
- Problemas para caminar
- Convulsiones
- Insuficiencia renal
- Choque
- Muerte

2.5 Epilepsia

La epilepsia, también conocida como un trastorno convulsivo, es un trastorno cerebral que causa convulsiones recurrentes. Hay muchos tipos de epilepsia. En algunas personas, no se puede identificar la causa. En otras, se desconoce la causa.

La epilepsia es frecuente. Se estima que 1 de cada 26 personas desarrollan este trastorno, según la Epilepsy Foundation (Fundación para la Epilepsia). La epilepsia afecta a personas de todos los sexos, razas, grupos étnicos y edades.

Los síntomas de las convulsiones pueden variar mucho. Algunas personas pueden perder el conocimiento durante una convulsión, quizás otras personas no. Algunas pueden permanecer con la mirada fija por algunos segundos. Otras pueden mover repetidamente los brazos o las piernas. Estos movimientos se conocen como convulsiones o espasmos.

Tener una sola convulsión no significa que tengas epilepsia. Se diagnostica si se sufren al menos dos convulsiones no provocadas con 24 horas de diferencia. Las convulsiones no provocadas no tienen una causa clara.

El tratamiento con medicamentos, o en ocasiones la cirugía, puede controlar las convulsiones en la mayoría de las personas que tienen epilepsia. Algunas personas necesitan tratamiento de por vida, pero, en otros casos, las convulsiones desaparecen con el tiempo. Algunos niños con epilepsia también pueden superar su afección con la edad.

Síntomas

Los síntomas de las convulsiones varían según el tipo de convulsión. Dado que la epilepsia se debe a cierta actividad en el cerebro, las convulsiones pueden afectar cualquier proceso cerebral. Algunos de los síntomas de las convulsiones pueden incluir los siguientes:

- Confusión temporal.
- Episodios de ausencias.
- Rigidez muscular.
- Movimientos espasmódicos incontrolables de brazos y piernas.
- Pérdida del conocimiento o de la conciencia.
- Síntomas psicológicos, como miedo, ansiedad o déjà vu.

A veces, las personas con epilepsia pueden presentar cambios en el comportamiento. También pueden tener síntomas de psicosis.

La mayoría de las personas con epilepsia normalmente tienen el mismo tipo de convulsión en cada episodio. Los síntomas suelen ser similares en todos los episodios.

Señales de alarma de las convulsiones

Algunas personas con convulsiones focales presentan señales de alarma cuando van a tener una convulsión. Estas se conocen como aura. Entre ellas, se incluyen una sensación en el estómago o emociones, como puede ser el miedo. Algunas personas tienen déjà vu. El aura puede ser también un sabor o un olor. Puede ser visual, como una luz fija o intermitente, un color o una figura. Algunas personas pueden tener mareos y pérdida del equilibrio. Otras pueden ver cosas que no son reales, lo que se conoce como alucinaciones.

Las convulsiones se clasifican como focales o generalizadas, según cómo y dónde comienza la actividad cerebral que las causa.

Las convulsiones que aparentemente se producen a causa de la actividad en una sola parte del cerebro se denominan convulsiones focales. Estas se agrupan en dos categorías:

- Convulsiones focales sin alteración de la conciencia. Antes llamadas convulsiones parciales simples, estas convulsiones no causan la pérdida del conocimiento. Pueden alterar las emociones o cambiar la manera de ver, oler, sentir, saborear o escuchar. Algunas personas tienen déjà vu. Este tipo de convulsión también puede provocar movimientos espasmódicos involuntarios en una parte del cuerpo, como un brazo o una pierna, y síntomas sensoriales espontáneos como hormigueo, mareos y luces parpadeantes.
- Convulsiones focales con alteración de la conciencia. Antes llamadas convulsiones parciales complejas, estas convulsiones involucran un cambio o la pérdida del conocimiento o de la conciencia. Este tipo de convulsión puede parecer como si estuvieras soñando. Durante una convulsión focal con alteración de la conciencia, algunas personas miran fijamente al espacio y no responden con normalidad al entorno. También pueden hacer movimientos repetitivos, como frotarse las manos, masticar, tragar o caminar en círculos.

Los síntomas de las convulsiones focales pueden confundirse con otros trastornos neurológicos, como la migraña, la narcolepsia o enfermedades mentales. Se deben hacer análisis y pruebas diagnósticas minuciosas para distinguir la epilepsia de otros trastornos.

Los tipos de convulsiones focales son los siguientes:

- Convulsiones del lóbulo frontal. Estas convulsiones comienzan en la parte delantera del cerebro. Es la parte que controla el movimiento. Las convulsiones del lóbulo frontal hacen que la cabeza y los ojos se muevan hacia un lado. La persona no contesta cuando le hablan y puede reírse o gritar. Puede que extienda un brazo y flexione el otro. También puede hacer movimientos repetitivos, como mecerse de adelante a atrás o pedalear como en una bicicleta.
- Convulsiones del lóbulo temporal. Las convulsiones del lóbulo temporal empiezan en las zonas del cerebro llamadas lóbulos temporales. Los lóbulos temporales procesan las emociones y tienen un rol en la memoria a corto plazo. Este tipo de convulsiones a menudo se presentan con un aura. Esta puede incluir una emoción repentina, como puede ser miedo o alegría; un sabor o un olor súbitos; un déjà vu; o una sensación

ascendente en el estómago. Durante las convulsiones, la persona puede no ser consciente de sus alrededores, fijar la mirada en el espacio, chasquear los labios, tragar o masticar repetidamente o mover los dedos de manera anormal.

- Convulsiones del lóbulo occipital. Estas convulsiones empiezan en una zona del cerebro llamada lóbulo occipital. Este lóbulo afecta la vista y el modo en que se ve. Las personas con este tipo de convulsión pueden tener alucinaciones. Es posible que pierdan la vista parcialmente o por completo durante las convulsiones. Estas también pueden hacer que el ojo se mueva o pestañee.

Convulsiones generalizadas

Las convulsiones que aparentemente se producen en todas las áreas del cerebro se denominan convulsiones generalizadas. Dentro de las convulsiones generalizadas están las siguientes:

- Crisis de ausencia. Las crisis de ausencia, previamente conocidas como convulsiones pequeño mal, suelen ocurrir en niños. Los síntomas incluyen mirada fija en el espacio con o sin movimientos corporales sutiles, como parpadeo de los ojos o chasquido de labios, y solo duran entre 5 y 10 segundos. Pueden ocurrir en grupo, con una frecuencia de hasta 100 veces al día, y causar una pérdida breve de la consciencia.
- Convulsiones tónicas. Las convulsiones tónicas causan rigidez muscular y pueden afectar el conocimiento. Por lo general, afectan los músculos de la espalda, los brazos y las piernas, y pueden provocar caídas.
- Convulsiones atónicas. Las convulsiones atónicas, también conocidas como convulsiones de caída, causan la pérdida del control muscular. Debido a que afectan más que nada a las piernas, puede provocar caídas o colapsos repentinos.
- Convulsiones clónicas. Las convulsiones clónicas se asocian con movimientos musculares repetitivos o rítmicos y espasmódicos. Generalmente afectan el cuello, la cara y los brazos.
- Convulsiones mioclónicas. Las convulsiones mioclónicas generalmente aparecen como movimientos espasmódicos breves repentinos o sacudidas y suelen afectar la parte superior del cuerpo, brazos y piernas.
- Convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Las convulsiones tónico-clónicas, que anteriormente se conocían como convulsiones gran mal, son el tipo más grave de convulsiones epilépticas. Pueden causar pérdida abrupta del conocimiento y rigidez, espasmos y sacudidas del cuerpo. En ocasiones, pueden casuar pérdida del control de la vejiga o mordedura de la lengua.

Cuándo consultar al médico

Busca ayuda médica inmediata en los siguientes casos:

- La convulsión dura más de cinco minutos.
- La respiración o el conocimiento no retornan una vez que finaliza la convulsión.

- Se produce una segunda convulsión de inmediato.
- Tienes fiebre alta.
- Estás embarazada.
- Tienes diabetes.
- Sufriste una lesión durante la convulsión.
- Sigues teniendo convulsiones a pesar de estar tomando los medicamentos anticonvulsivos.

Causas

La epilepsia no tiene una causa identificable en aproximadamente la mitad de las personas que padecen la afección. En los otros casos, la afección puede deberse a diversos factores, entre los cuales se incluyen:

- **Influencia genética.** Algunos tipos de epilepsia suelen ser hereditarios. En estos casos, es probable que haya influencia genética. Los investigadores han asociado algunos tipos de epilepsia a genes específicos, pero algunas personas tienen epilepsia genética que no es hereditaria. Un niño puede presentar cambios genéticos que no los heredó de los padres.

En la mayoría de los casos, los genes son solo una parte de la causa de la epilepsia. Algunos genes pueden hacer que una persona sea más sensible a las condiciones ambientales que desencadenan las convulsiones.

- **Traumatismo craneal.** Un traumatismo craneal como consecuencia de un accidente automovilístico o de otra lesión traumática puede provocar epilepsia.
- **Factores en el cerebro.** Los tumores cerebrales pueden provocar epilepsia. La epilepsia también puede surgir por la manera en la que se forman los vasos sanguíneos en el cerebro. Las personas con afecciones en los vasos sanguíneos, como malformaciones arteriovenosas y malformaciones cavernosas, pueden sufrir convulsiones. En las personas mayores de 35 años, el accidente cerebrovascular es una de las causas principales de epilepsia.
- **Infecciones.** La meningitis, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la encefalitis viral y algunas infecciones parasitarias pueden causar epilepsia.
- **Lesiones antes del nacimiento.** Antes del nacimiento, los bebés son sensibles al daño cerebral que puede originarse por diversos factores, como una infección en la madre, mala nutrición o deficiencia de oxígeno. Este daño cerebral puede provocar epilepsia o parálisis cerebral.
- **Trastornos del desarrollo.** A veces, la epilepsia puede estar asociada a trastornos del desarrollo. Las personas con autismo son más propensas a tener epilepsia en comparación con otras personas sin autismo. Los investigadores han descubierto que

las personas con epilepsia tienen más disposición a sufrir otros trastornos del desarrollo, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Tener ambas afecciones puede estar relacionado con los genes involucrados con la epilepsia y los trastornos del desarrollo.

Factores de riesgo

Algunos factores pueden aumentar el riesgo de padecer epilepsia:

- **Edad.** La aparición de la epilepsia es más frecuente en los niños y los adultos mayores; sin embargo, la afección puede ocurrir a cualquier edad.
- **Antecedentes familiares.** Si tienes antecedentes familiares de epilepsia, es posible que presentes un mayor riesgo de padecer un trastorno convulsivo.
- **Lesiones en la cabeza.** Las lesiones en la cabeza son la causa de algunos casos de epilepsia. Puedes reducir el riesgo mediante el uso del cinturón de seguridad mientras conduces un automóvil y el uso del casco al andar en bicicleta, esquiar, andar en motocicleta o realizar otras actividades que impliquen un alto riesgo de sufrir una lesión en la cabeza.
- **Accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades vasculares.** Los accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades de los vasos sanguíneos pueden causar daño cerebral. El daño cerebral puede desencadenar convulsiones y epilepsia. Puedes tomar algunas medidas para reducir el riesgo de sufrir estas enfermedades, como limitar el consumo de alcohol y evitar los cigarrillos, tener una alimentación saludable y hacer ejercicio de forma regular.
- **Demencia.** La demencia puede aumentar el riesgo de padecer epilepsia en adultos mayores.
- **Infecciones cerebrales.** Tu riesgo puede aumentar con infecciones como la meningitis, que provoca la inflamación del cerebro o de la médula espinal,.
- **Convulsiones en la infancia.** A veces, la fiebre alta en la infancia puede asociarse con convulsiones. Los niños que tienen convulsiones como consecuencia de una fiebre alta no suelen padecer epilepsia. El riesgo de tener epilepsia es mayor si el niño tiene una convulsión relacionada con una fiebre alta prolongada, otras afecciones del sistema nervioso o antecedentes familiares de epilepsia.

Complicaciones

Tener convulsiones en momentos determinados puede conllevar circunstancias peligrosas para ti o para otras personas.

- **Caídas.** Si te caes durante una convulsión, puedes lastimarte la cabeza o romperte un hueso.
- **Ahogamiento.** Si sufres epilepsia, tienes de 13 a 19 veces más probabilidades de ahogarte mientras estás nadando o dándote una ducha con respecto al resto de la población, debido a la posibilidad de tener una convulsión mientras estás en el agua.

- Accidentes automovilísticos. Una convulsión que causa pérdida de conciencia o de control puede ser peligrosa si se está conduciendo un automóvil u operando maquinaria.

Muchos de los estados del país ponen restricciones en las licencias de conducción según la capacidad de un conductor para controlar las convulsiones. Estos estados imponen una cantidad mínima de tiempo sin haber tenido convulsiones, que van de meses a años, antes de que se le permita conducir.

- Problemas para conciliar el sueño. Las personas con epilepsia también suelen tener problemas para dormir, como conciliar el sueño o permanecer dormidos, lo que se denomina insomnio.
- Complicaciones en el embarazo. Las convulsiones durante el embarazo pueden ser peligrosas tanto para la madre como para el bebé, y ciertos medicamentos antiepilépticos aumentan el riesgo de defectos de nacimiento. Si tienes epilepsia y estás pensando en quedar embarazada, solicita atención médica mientras planificas tu embarazo.

La mayoría de las mujeres con epilepsia pueden quedar embarazadas y tener bebés saludables. Será necesario que estés bajo estricto control durante todo el embarazo, y es posible que deban ajustarse los medicamentos. Es muy importante que colabores con tu equipo de atención médica para planificar tu embarazo.

- Problemas de memoria. Las personas con ciertos tipos de epilepsia tienen problemas de memoria.

Problemas de salud emocional

Las personas con epilepsia son más propensas a tener problemas psicológicos. Los problemas pueden ser el resultado de lidiar con la afección misma y de los efectos secundarios de los medicamentos, y hasta las personas con epilepsia bien controlada también tienen un mayor riesgo. Los problemas de salud emocional que pueden afectar a las personas con epilepsia son:

- Depresión.
- Ansiedad.
- Pensamientos y comportamientos suicidas.

Otras complicaciones de la epilepsia que ponen en riesgo la vida son poco frecuentes, pero suceden. Algunas de ellas son:

- Estatus epiléptico. Esta afección ocurre si te encuentras en un estado de actividad convulsiva continua que dura más de cinco minutos, o bien si tienes convulsiones recurrentes con frecuencia sin recuperar el total conocimiento entre ellas. Las personas con estatus epiléptico tienen un mayor riesgo de sufrir daño cerebral permanente o la muerte.

- Muerte súbita e inesperada en la epilepsia. Las personas con epilepsia también tienen un pequeño riesgo de muerte súbita inesperada. Se desconoce la causa, pero algunas investigaciones indican que puede ocurrir debido a afecciones cardíacas o respiratorias.

Las personas con convulsiones tónico-clónicas frecuentes o cuyas convulsiones no estén controladas con medicamentos pueden tener un mayor riesgo de muerte súbita e inesperada en la epilepsia. En general, aproximadamente el 1 % de la población con epilepsia fallece por muerte súbita e inesperada en la epilepsia. Es más común en las personas con epilepsia grave que no responden al tratamiento.

2.6 Enfermedades desmielinizantes

Las enfermedades desmielinizantes del SNC (EDSN) constituyen un desafío diagnóstico en la neurología infantil. Cuando el sistema inmune, por algún motivo se activa adecuadamente, resulta beneficioso para el paciente. Sin embargo, en las EDSN generalmente el sistema inmune se activa, desencadenado por infecciones previas, provocando la destrucción de la mielina normalmente formada.

Las EDSN pueden ser monofásicas o recurrentes. El espectro clínico es muy amplio. En este caso se describirán las enfermedades más frecuentes que comprometen al sistema nervioso central: esclerosis múltiple (EM), neuromielitis óptica (NMO) y encefalomiелitis diseminada aguda (EAD).

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune caracterizada por desmielinización y pérdida axonal. Hoy en día se sabe que la misma ocurre en individuos genéticamente predispuestos sobre los cuales factores ambientales activan células inmunes que atraviesan la barrera hemato-encefálica y se unen a proteínas de la mielina activando la cascada inflamatoria. En diversos estudios la presencia de uno o más alelos de antígeno leucocitario humano HLA-DRB15 se asoció con mayor riesgo de EM¹. Entre los factores ambientales de relevancia se encuentra la deficiencia de vitamina D1. La prevalencia mundial de la EM en pediatría es desconocida, pero se estima que representa el 2 al 10% de todos los pacientes con EM. La mayoría de los casos ocurren entre los 13 a los 16 años, con predominio en el sexo femenino². La EM es por definición una enfermedad crónica y progresiva, por lo cual su detección temprana y tratamiento precoz pueden cambiar su curso. Por lo tanto, el diagnóstico en pediatría representa un desafío. El diagnóstico de EM sigue siendo esencialmente clínico, debiendo encontrarse signos y síntomas que reflejen el compromiso de la sustancia blanca del SNC con diseminación en tiempo (DIT) y en espacio (DIS). La DIT puede ser confirmada clínicamente por la sucesión de brotes o exacerbaciones seguidos de períodos de remisión neurológica. La DIS se confirma por la distribución de las lesiones desmielinizantes en el SNC. Según la última revisión del Grupo Internacional Pediátrico para el Estudio de la Esclerosis

Múltiple publicado en 2013 por Krupp y col., se puede diagnosticar EM en pediatría en cuatro escenarios posibles:

1. Dos o más eventos clínicamente inflamatorios del SNC no encefalopáticos con más de 30 días de intervalo, comprometiendo más de un área del SNC.
2. Un evento no encefalopático típico de EM asociado a:
 - RM cumpliendo criterios de McDonald 2010 para DIS
 - RM siguiente mostrando una o más lesiones nuevas con o sin refuerzo con contraste (DIT)
3. Un evento típico de encefalomiелitis diseminada aguda seguido de un evento no encefalopático separado por tres meses, asociado a lesiones en RM que cumplen criterios de McDonald 2010 para DIS
4. Niños de 12 años o más que presentan un evento no encefalopático y que la RMN cumple criterios para DIS/DIT^{3,4}.

Criterios de Mc Donald revisados en 2010. Criterios de RMN DIS: Una o más lesiones en T2 en por lo menos 2 de las 4 áreas típicas de afectación:

1. Periventricular
2. Yuxtacortical
3. Infratentorial
4. Médula espinal

DIT:

1. Aparición de una nueva lesión en T2 o lesión que capta con contraste en T1 con respecto a la resonancia previa, sin importar el tiempo luego del cual se realice.
2. Presencia simultánea de lesiones asintomáticas que capten y que no capten con el contraste en T1 en cualquier RMN⁵.

Según los criterios de Mc Donald de 2010 cuando se trata de DIS, las lesiones no deben ser las sintomáticas. Este concepto fue modificado en los criterios de Mc Donald 2017, pero esto aún no se encuentra validado para la población pediátrica⁶. Con respecto al curso evolutivo de la EM puede dividirse en brotes y remisiones, y la forma progresiva que es muy poco frecuente en pediatría. Estas últimas pueden dividirse en primaria progresiva, cuando la progresión ocurre desde el inicio de la enfermedad y secundaria progresiva, cuando la progresión ocurre tras un período inicial de brotes y remisiones.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EM son:

- Neuritis óptica: se caracteriza por pérdida de la visión asociada a dolor peri-orbitario que empeora con los movimientos oculares. Muchas veces es monocular. Es habitual la discromatopsia sobre todo al rojo. En el examen físico el hallazgo característico es el defecto pupilar aferente. Puede asociar alteraciones del fondo de ojo (papilitis) o no (neuritis óptica retro bulbar).
- Mielitis aguda: las lesiones medulares son en general cortas y laterales, por lo cual en general dan cuadros incompletos. Los síntomas sensitivos (parestias, hipoestias) son más frecuentes que los motores.
- Síndromes por lesión de tronco del encéfalo: oftalmoplejía internuclear, síndromes pseudobulbares,
- Encefalopatía aguda
- Síndromes cerebelosos

– Otros síntomas asociados pueden incluir dolor, fatiga, trastornos miccionales y episodios paroxísticos (espasmos tónicos paroxísticos). En formas progresivas se describe el deterioro cognitivo y los trastornos de la marcha.

Como ya fue mencionado previamente, en todo paciente con sospecha clínica de EM debe realizarse RMN de cerebro y médula completa con y sin contraste endovenoso (EV) (gadolinio).

Lo hallazgos típicos incluyen lesiones multifocales y asimétricas distribuidas en la sustancia blanca semioval y adyacente a los ventrículos laterales y cuerpo calloso. Las mismas son hiperintensas en T2 y FLAIR. Son típicamente ovoideas y suelen mostrarse en distribución perpendicular al eje mayor del cuerpo calloso (dedos de Dawson). Las lesiones infratentoriales se ubican en el cerebelo, pedúnculos cerebelosos y protuberancia. En la médula espinal las lesiones son generalmente cortas (menos de tres metámeras) y laterales (Fig. 1).

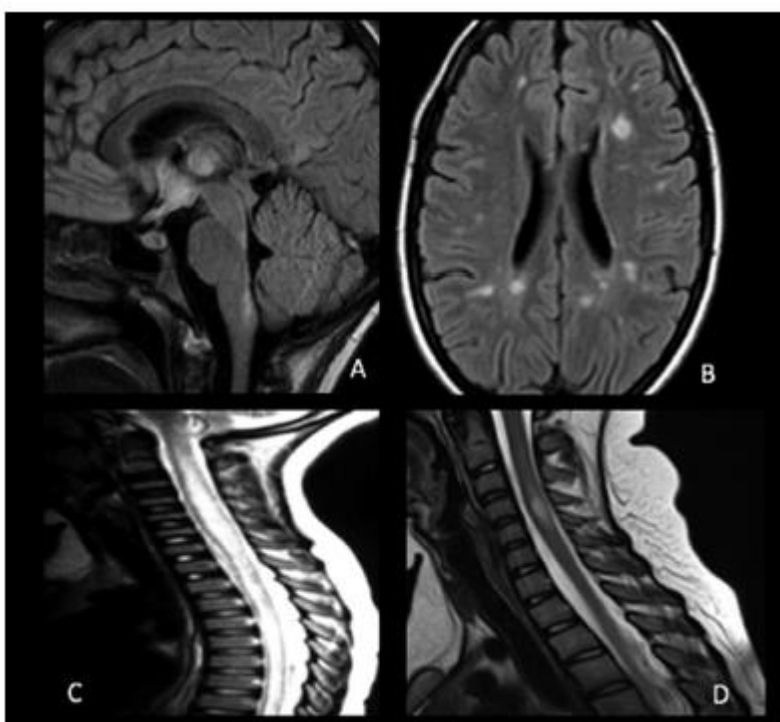


Fig. 1. A) RMN de cerebro sagital FLAIR (recuperación de inversión atenuada de fluido): lesiones hiperintensas en tálamo, hipotálamo, quiasma óptico y dorso del bulbo raquídeo. B) RMN cerebro corte axial FLAIR: múltiples imágenes periventriculares. C) RMN de médula corte sagital T2: lesión hiperintensa y extensa cérvico-dorsal. D) RMN de médula cérvico-dorsal sagital T2: lesión hipertintensa corta (menor de 3 metámeras)

Ante la administración de contraste EV las lesiones pueden mostrar distintos patrones de realce: completo, incompleto o nodular⁷. Otros hallazgos en RMN son la presencia de lesiones hipointensas en T1 conocidas como agujeros negros y la atrofia encefálica difusa. En la actualidad, gracias a la utilización de secuencias de susceptibilidad magnética (SWI) es posible identificar la distribución peri-venular de las lesiones desmielinizantes. Este hallazgo es poco frecuente en lesiones focales de la sustancia blanca no relacionadas con EM⁸. El análisis de LCR resulta de suma importancia en los pacientes con sospecha de EM. Durante la fase aguda de la enfermedad suele encontrarse pleocitosis a predominio mononuclear. La presencia de bandas oligoclonales (BOC) de IgG en LCR y ausentes en suero por enfoque isoeléctrico, ha sido informada en el 92% de los pacientes con EM en un estudio pediátrico⁹(Tabla 1).

Tabla I. Características de las enfermedades desmielinizantes

	EM	NMO	EDA
Quadro clínico principal	Polifocal	Neuritis óptica Mielitis completa Área postrema	Encefalopatía aguda
Evolución clínica más frecuente	Recaída remisión (80-95%)	Monofásica o recurrente (más frecuente)	Monofásico (más frecuente)
RMN cerebral	Lesiones de sustancia blanca ovoideas peri-ventriculares cuerpo calloso y tronco	Lesiones en hipotálamo tronco peri tercer y cuarto ventriculo	Lesiones grandes de bordes poco definidos en sustancia blanca supratentorial
RMN medular	Lesiones cortas (menos de 3 metámeras) y laterales	Lesiones largas (más de 3 metámeras) centrales	Lesiones confluentes
LCR	Inflamatorio BOC frecuentes	Inflamatorio BOC infrecuentes	Inflamatorio BOC infrecuentes
Tratamiento agudo	Corticoides Plasmaféresis	Corticoides Plasmaféresis	Corticoides Plasmaféresis
Tratamiento para evitar recaídas	Inmunomodulador/ inmunosupresor	Inmunosupresor	No requiere

EM: esclerosis múltiple; NMO: neuromielitis óptica; EDA: encefalomielitis diseminada aguda; RNM: resonancia nuclear magnética; LCR: líquido cefalorraquídeo; BOC: bandas oligoclonales

El tratamiento del paciente pediátrico con esclerosis múltiple incluye varios aspectos:

- Tratamientos de las recaídas: metilprednisolona EV 30 mg/kg/día por 5 días. En caso de no haber respuesta, se podrá realizar plasmaféresis (5 a 7 días en días alternos). Este último es un procedimiento no inmune selectivo que separa el plasma de los componentes sanguíneos corpusculares como los anticuerpos. Se recomienda administrar en forma conjunta ciclofosfamida 2 mg/kg/día vía oral de forma diaria hasta la finalización del último procedimiento. Si bien la cantidad de procedimientos recomendada es de 5 a 7, el número puede ser mayor dependiendo de la tolerabilidad y la respuesta clínica. Las complicaciones más frecuentes incluyen los trastornos hidroelectrolíticos sobre todo la hipocalcemia y las complicaciones asociadas al catéter (infección o trombosis). Se debe contar con un equipo entrenado en la realización de estos procedimientos. Se debe tener precaución en pacientes con un peso menor a 15 kg debido a la posibilidad de inestabilidad hemodinámica.
- Tratamientos sintomático
- Tratamiento específico inmunomodulador que tiene como objetivo limitar el fenómeno inflamatorio. Los mismos demostraron disminuir la tasa anual de recaídas y la actividad inflamatoria en resonancia magnética

Existen distintos fármacos para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Diferentes series publicadas muestran la efectividad del Interferón beta y el acetato de glatiramer. Los mismos se administran por vía subcutánea¹⁰. En 2013 Ghezzi y col. describieron un grupo de niños tratados con natalizumab quienes presentaron buena respuesta clínica y radiológica¹¹. Sin embargo, hay que tener en cuenta el riesgo de leuco-encefalopatía multifocal progresiva, ya que se trata de una enfermedad potencialmente fatal causada por la reactivación del virus JC. Se encuentran en realización distintos ensayos clínicos para uso de otras medicaciones como fingolimod, dimetylfumarato y teriflunomida¹².

Neuromielitis óptica

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria autoinmune del SNC que se caracteriza clínicamente por ataques recurrentes de neuritis óptica y mielitis transversa

(longitudinalmente extendida). La primera descripción fue realizada por Devic en 1894. Al principio se creía que era una variante de la esclerosis múltiple pero hoy se sabe que es una enfermedad diferente que se caracteriza por la presencia de anticuerpos específicos contra la acuaporina 4 (IgG-AQP4), el canal de agua más abundante del SNC que se expresa en los pies de los astrocitos asociados con los capilares, el epéndimo ventricular y las sinapsis interneuronales. Este canal regula el flujo de agua entre el cerebro y la sangre y entre el cerebro y el LCR¹³. La edad media de presentación es de 8 años con un predominio en el sexo femenino (3:1). Muchos de los pacientes presentan previo al inicio un cuadro viral inespecífico y luego neuritis óptica asociada a mielitis transversa¹⁴. La neuritis óptica en general es bilateral y con gran compromiso de la agudeza visual. La mielitis transversa es en general completa y extensa con compromiso motor bilateral, nivel sensitivo y disfunción esfinteriana. Clásicamente los pacientes asocian compromiso de tronco cerebral que incluye vómitos incoercibles (síndrome de área postrema) e hipo. El compromiso diencefálico se evidencia principalmente por trastornos hidroelectrolíticos¹⁵. Si bien el curso clínico puede ser monofásico, la mayoría presenta cursos recurrentes que pueden estar separados por meses o años. Muchos presentan asociación con otras enfermedades autoinmunes. La más frecuentes son enfermedad tiroidea y lupus eritematoso sistémico (LES). Sin embargo, existe asociación con diabetes, enfermedad celíaca y Sjögren. Incluso los auto-anticuerpos característicos de estas enfermedades pueden estar presentes aun sin manifestaciones clínicas de las mismas. Los hallazgos en RM de los pacientes con NMO resultan muy característicos y se distribuyen en los lugares ricos en AQP4 como peri-tercer ventrículo (diencefalo) y cuarto ventrículo (tronco). Estas lesiones resultan de suma importancia para establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades desmielinizantes del SNC. Puede haber lesiones supra e infratentoriales (cerebelo). En un tercio de los pacientes las lesiones realzan con gadolinio. El compromiso de los nervios ópticos suele ser extenso y con compromiso del quiasma óptico. Las lesiones medulares suelen ser centro-medulares y extensas, comprometiendo más de tres metámeras consecutivas, con un patrón de captación por lo general heterogéneo^{16,17} (Fig. 1). El LCR durante los períodos agudos muestra aumento de las proteínas y de la celularidad a predominio mononuclear. En algunos pacientes pueden encontrarse eosinófilos y las BOC son positivas en un pequeño porcentaje (Tabla 1). Los criterios diagnósticos para NMO fueron cambiando a lo largo del tiempo. Actualmente se encuentran en vigencia los propuestos por el Grupo Internacional de Estudio de Esclerosis Múltiple Pediátrica^{17,18}. En los mismos se subdivide a los pacientes con anticuerpos anti AQP4 y los que son negativos: IgG-AQP4:

A. NMO con IgG-AQP4 negativos:

1. Uno o más eventos clínicos característicos
2. Positividad de anticuerpos anti AQP4 por el mejor método que se encuentre (ensayo basado en células)
3. Exclusión de otros diagnósticos

B. NMO con IgG-AQP4 desconocidos:

1. Dos o más eventos clínicos característicos y todos los siguientes:
 - al menos uno de los eventos tiene que ser neuritis óptica, mielitis transversa o síndrome de área postrema
 - diseminación en tiempo (dos o más eventos clínicos característicos)

- cumplir con los criterios radiológicos en RMN
- 2. Negatividad de anticuerpos anti AQP4 por el mejor método disponible (ensayo basado en células)
- 3. Exclusión de otros diagnósticos.

Eventos	clínicos	característicos:
1.	Neuritis	óptica
2.	Mielitis	transversa
3.	Síndrome de	postrema
4.	Síndrome de tronco cerebral	agudo
5.	Narcolepsia sintomática o síndrome diencefálico con las típicas lesiones en RMN	
6.	Síndrome cerebral sintomático con típicas lesiones de NMO en RMN	

- Requisitos adicionales en RMN:
1. Neuritis óptica: RMN de cerebro normal o con lesiones no específicas en sustancia blanca y señal hiperintensa en T2 de los nervios ópticos o realce con contraste de los mismos en T1. La lesión de los nervios ópticos involucra más de la mitad de su extensión o involucra al quiasma óptico.
 2. Mielitis transversa: lesión intramedular que se extiende por más de tres segmentos continuos o cordón espinal atrófico en más de tres segmentos continuos en pacientes con antecedente de mielitis clínica.
 3. Síndrome de área postrema: lesión en dorso del bulbo/área postrema.
 4. Síndrome de tronco cerebral: lesiones peri-ependimarias en tronco cerebral.

La acuaporina 4 es el blanco de los anticuerpos que presentan los pacientes con NMO. Estos anticuerpos se cree que activarían la cascada del complemento provocando la endocitosis y degradación de la AQP4. Sin embargo, la vía del complemento no sería la única involucrada. Recientemente se describieron la presencia de anticuerpos anti MOG (glicoproteína oligodendrocítica de la mielina) en pacientes con NMO seronegativos para IgG-AQP4. En ellos, el fenotipo característico es la neuritis óptica bilateral con papilitis y lesiones medulares más caudales con mejor recuperación¹⁹. El tratamiento de la NMO incluye el manejo del evento agudo y la prevención de las recaídas. El primero está orientado a minimizar la secuela neurológica y recuperar la función. Se debe tratar con metilprednisolona EV 30 mg/kg (dosis máxima 1g) por 5 días consecutivos. En los que no responden a este tratamiento se debe considerar el recambio plasmático terapéutico en días alternos (5 a 7 ciclos). Para este último procedimiento es importante consultar con un equipo especializado en la realización del mismo para minimizar las posibles complicaciones²⁰. Para la prevención de las recaídas el tratamiento puede realizarse con: a) azatioprina (2-3mg/kg/día) vía oral, generalmente en combinación con meprednisona vía oral 1 mg/kg día, b) rituximab vía endovenosa (375 mg/m² dosis por 4 dosis separadas semanalmente) o c) micofenolato mofetil vía oral (500-700 mg/m²). La elección del fármaco estará relacionada con la experiencia de cada centro con la droga, la vía de administración y los costos²¹⁻²³.

Encefalomiелitis diseminada aguda

La encefalomiелitis diseminada aguda (EDA) es un trastorno desmielinizante inflamatorio inmunomediado del SNC. Clínicamente se caracteriza por una encefalopatía aguda asociada a trastornos neurológicos multifocales. Clásicamente se describe como una enfermedad monofásica que afecta a la sustancia blanca encefálica con o sin compromiso de la médula espinal²⁴. En el año 2017 el Grupo Internacional de Estudio de Esclerosis Múltiple Pediátrica propuso los siguientes criterios para el diagnóstico de EDA:

1. Primer evento clínico polifocal del SNC que impresiona de etiología desmielinizante
2. Encefalopatía (alteración de la conciencia y/o comportamiento que no puede ser explicada por fiebre, infección sistémica o estado post ictal)
3. RMN de cerebro debe mostrar lesiones desmielinizantes durante la fase aguda de instalación (3 meses)
4. No aparición de nuevos síntomas o lesiones de RMN de cerebro a los 3 meses o después²⁵.

La EDA puede tener un curso clínico multifásico cuando un paciente presenta 2 o más eventos que cumplen con los criterios anteriormente mencionados y están separados por 3 meses.

La EDA puede manifestarse a cualquier edad pero es mucho más frecuente en edad pediátrica. La edad media de presentación es de 5 a 8 años y llamativamente es más frecuente en varones²⁶.

La incidencia se estima en 0.3 a 0.6 cada 100 000 por año. Es probable que en los últimos años se observe un aumento de los casos diagnosticados probablemente por el advenimiento de las neuroimágenes que permite realizar diagnósticos de casos que anteriormente eran diagnosticados como meningoencefalitis.

La EDA puede clasificarse como post infecciosa o post vacunal. Luego de la infección (generalmente catarro de vía aérea superior) o la vacuna entre los 2 días y las 4 semanas, se instala el cuadro caracterizado por encefalopatía aguda. La progresión es rápida y en el 15 al 25% de los pacientes requieren asistencia en unidad de cuidados intensivos. La encefalopatía puede ir desde la confusión hasta el coma. Las otras manifestaciones dependerán de la localización de las lesiones. Frecuentemente asocian compromiso motor, ataxia, convulsiones e incluso estado de mal epiléptico. El compromiso de la médula espinal es variable aunque puede ser difícil de diagnosticar debido al deterioro del sensorio²⁷.

En todo paciente que se sospeche EDA debe realizarse RMN de cerebro. En la misma se podrán encontrar lesiones de gran tamaño, hiperintensas, en T2 y FLAIR, bilaterales y asimétricas, de bordes poco definidos. Las mismas se ubican en la sustancia blanca subcortical cerebral, cerebelo y tronco encefálico. En algunos pacientes puede encontrarse también compromiso en núcleos grises profundos. El compromiso de la médula espinal es variable, encontrándose frecuentemente lesiones confluentes que involucran varios segmentos medulares²⁸.

El LCR, al igual que en las otras enfermedades desmielinizantes, muestra pleocitosis a predominio mononuclear. Puede asociar hiperproteínoorraquia. Es importante el estudio de neurovirus en LCR para diferenciar el cuadro de lesión viral directa en SNC. Las bandas oligoclonales suelen ser negativas (Tabla I).

Es importante el seguimiento en el tiempo de los pacientes con EDA ya que tanto la EM como la NMO pueden debutar con cuadros encefalopáticos. Si luego de los tres meses del cuadro clínico inicial que cumple criterios para EDA el paciente presenta recaída clínica no encefalopática y la RMN cumple criterios para DIS, se deberá pensar en EM. Si luego de los

tres meses del evento clínico inicial que cumple criterios para EDA el paciente presenta recaída clínica como neuritis óptica, mielitis longitudinalmente extendida o síndrome de área postrema y tiene RMN compatible, se deberá pensar en NMO²⁵. Un grupo interesante de pacientes luego de presentar el cuadro clínico inicial muestran recaídas clínicamente caracterizadas por neuritis ópticas mostrando en la resonancia de cerebro resolución completa de las imágenes de sustancia blanca. Este grupo corresponde a ADEM-ON (*acute disseminated encephalomyelitis-optic neuritis*) y se asocia a la presencia de anticuerpos anti MOG²⁹. El tratamiento incluye la terapia de sostén y el tratamiento antiinflamatorio. Como en los casos anteriores metilprednisolona 30 mg/kg/día por 5 días consecutivos. Para los casos de fracaso o contraindicación de los corticoides, se deberá considerar el recambio plasmático terapéutico³⁰. Esta entidad no requiere tratamiento a largo plazo. El pronóstico es generalmente favorable con recuperación completa en semanas a meses. Sin embargo, en algunos pacientes se informaron secuelas cognitivas y de la conducta a largo plazo. En conclusión, las enfermedades desmielinizantes son afecciones cada vez más frecuentes del SNC. Probablemente el avance en las técnicas diagnósticas, sobre todo la RMN de cerebro, nos permita conocer mejor estas enfermedades y su espectro clínico. La clínica sigue siendo fundamental para el diagnóstico de este tipo de enfermedades ya que muchas veces no se cuenta con un marcador biológico. El diagnóstico correcto orientará la elección terapéutica adecuada para cada paciente

2. 7 Neoplasias del sistema nervioso central

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) representan el 2% de todas las neoplasias.¹ Parecen ser cada vez más frecuentes, no tanto por un verdadero incremento en su incidencia, sino por el incremento en la expectativa de vida de la población en general y por los avances tecnológicos que permiten un diagnóstico más oportuno. Estos tumores constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que incluye desde lesiones bien diferenciadas y relativamente benignas, como los meningiomas, hasta lesiones altamente invasivas y poco diferenciadas, como el glioblastoma multiforme (GBM).² El conocimiento cada vez más profundo de la citodiferenciación del sistema nervioso y los avances recientes en genómica y proteómica nos han permitido un mejor entendimiento de la biología de estos tumores, lo cual tiene el potencial de mejorar el pronóstico de los pacientes, pues nos permite diseñar tratamientos cada vez más específicos y eficaces.

Actualmente, la tasa de incidencia global de los tumores primarios del SNC es de 10.82 por cada 100 000 personas al año.¹ La epidemiología de estos tumores es compleja y varios metaanálisis que evalúan sus características demográficas y clínicas básicas encuentran una heterogeneidad considerable en la información.² La mortalidad por estos tumores aumenta a medida que incrementa la edad en la que son diagnosticados. En países desarrollados solamente el 14% de los pacientes diagnosticados con tumores del SNC tienen una supervivencia de más de 10 años y solo el 1% de ellos es prevenible.³ Algunas variedades de tumores son particularmente frecuentes en ciertos grupos de edad; por ejemplo, el astrocitoma pilocítico es más común en niños mientras que el GBM es más común en adultos.

Los meningiomas son los tumores cerebrales primarios más comunes y representan el 36.4% de todos los casos, seguidos por los gliomas, que constituyen el 27%. Los gliomas

son más frecuentes en adultos, con una incidencia de 14.07 por 100 000 personas al año frente a 0.18 casos por cada 100 000 personas al año en los niños. Por otro lado, el meduloblastoma se presenta más en los niños, con una incidencia de 0.49 casos por cada 100 000 personas al año, comparado con 0.05 casos por cada 100 000 personas al año en adultos.⁴

Por otro lado, sabemos que el grupo más importante de tumores cerebrales son las metástasis, ya que constituyen el 50% de todas las neoplasias intracraneales. A diferencia de los tumores cerebrales primarios, las metástasis tienen una incidencia entre 9 y 17% de complicaciones neurológicas con base en varios estudios, aunque se piensa que es más alta. Las neoplasias malignas que presentan metástasis cerebrales con mayor frecuencia son los cánceres de pulmón, mama y los melanomas (cuadro I). En ocasiones, las metástasis cerebrales son el primer indicio de la existencia de estos tumores.⁵

Cuadro I Principales tumores primarios con metástasis al sistema nervioso central, su frecuencia y factores de riesgo para metástasis

Tumor primario	Frecuencia (%)	Factores de riesgo para metástasis
En pulmón	50	Ser joven, que el tumor sea de gran tamaño, que haya invasión angiolinfática, que haya involucro de ganglios hiliares
No microcítico	42-44	
Microcítico	8	
De mama	15-30	Que haya mutación de <i>BRCA1</i> , que se trate de mujeres jóvenes, que haya la presencia de cáncer de mama triple negativo
Melanoma	6-7	Melanoma de cabeza y cuello; que haya invasión leptomenígea
Renal	3-6	No hay factores de riesgo asociados
Gastrointestinal	6-9	No hay factores de riesgo asociados
Colorrectal	3-8	No hay factores de riesgo asociados
Desconocido	2-14	–

Clasificación

El sistema de clasificación de tumores del SNC más completo y actualizado es el de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cual fue revisado y modificado en 2016.⁶ Este sistema de clasificación divide los tumores del SNC de acuerdo no solamente con el tipo histológico, sino que también utiliza marcadores moleculares de citodiferenciación (cuadro II)⁶

Cuadro II Clasificación adaptada de la OMS de los tumores primarios del SNC (2016)

Tumores difusos astrocíticos y oligodendrogiales Astrocitoma difuso Astrocitoma anaplásico Glioblastoma Oligodendroglioma Oligodendroglioma anaplásico Oligoastrocitoma Oligoastrocitoma anaplásico	Tumores de la región pineal Pineocitoma Tumor parenquimatoso pineal de diferenciación intermedia Pineoblastoma Tumor papilar de la región pineal	Linfomas Linfoma difuso de células B del SNC Linfoma de células T y NK Linfoma anaplásico Linfoma MALT de la dura
Otros tumores astrocíticos Astrocitoma pilocítico Astrocitoma de células gigantes subependimario	Tumores embrionarios Meduloblastoma Tumor embrionario Meduloepitelioma Neuroblastoma del SNC Ganglioneuroblastoma del SNC Tumor rabdoide teratoide atípico	Tumores de células germinales Germinoma Carcinoma embrionario Coriocarcinoma Teratoma
Tumores ependimarios Subependimoma Ependimoma Ependimoma anaplásico	Tumores de los nervios craneales y paraespinales Schwannoma Schwannoma melanocítico Neurofibroma Tumores malignos periféricos de la vaina nerviosa (MPNST)	Tumores de la región selar Craniofaringioma Tumor granular de la región selar Oncocitoma de células en huso
Otros gliomas	Meningiomas	Otras clasificaciones Tumores neuronales y mixtos gliales-neuronales Tumores melanocíticos Tumores histiocíticos Tumores mesenquimales
Tumores del plexo coroideo Papiloma del plexo coroideo Papiloma atípico del plexo coroideo Carcinoma del plexo coroideo		Tumores metastásicos

OMS = Organización Mundial de la Salud; SNC = sistema nervioso central; MPNST = *malignant peripheral nerve sheath tumor*; MALT = *mucosa-associated lymphoid tissue*

Recientemente, investigadores del *Atlas del Genoma del Cáncer* (TCGA por sus siglas en inglés: *The Cancer Genome Atlas*) establecieron la existencia de cuatro subtipos de glioblastoma. La clasificación propuesta por el TCGA está basada en características demográficas básicas (como la edad) y en aspectos genómicos y de citodiferenciación, pero también incluye aspectos terapéuticos (la respuesta al tratamiento) y pronósticos (la duración de la supervivencia). Esta nueva propuesta pretende agrupar a los pacientes con base en los distintos subtipos de glioblastomas y constituye un paso importante hacia el desarrollo de tratamientos personalizados, el cual tiene como blanco las alteraciones genéticas específicas de cada tumor.⁷

Factores de riesgo

Factores ambientales y ocupacionales

La exposición a radiación ionizante, en la forma de rayos X o rayos gamma, es el único factor que la Agencia Internacional de la Investigación para el cáncer (IARC, por sus siglas en inglés: *International Agency for Research on Cancer*) establece como causa de tumores del SNC.⁸ Los estudios realizados en personas expuestas a la radiación atómica muestran un aumento del número de casos de glioma en comparación con personas que no estuvieron expuestas. Asimismo, hay un aumento de tumores en pacientes expuestos a radiación por el uso de tomografía computarizada, donde más de dos tomografías implican un riesgo por una exposición de 60 miligrays por cada estudio.⁹ El uso de radioterapia como tratamiento para algún tumor primario de SNC aumenta el riesgo un 55% de un tumor secundario de SNC, en comparación con aquellos pacientes que no reciben radioterapia.¹⁰

Aún se debate si el uso del teléfono celular constituye un factor de riesgo para el desarrollo de tumores cerebrales, esto debido a que el cerebro es el órgano que recibe mayores cantidades de radiofrecuencia con el uso de estos equipos. Los estudios epidemiológicos realizados a la fecha no encuentran una asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, algunas autoridades opinan que se requiere de seguimientos a más largo plazo para establecer si el uso de teléfonos celulares juega un papel importante en la génesis de los tumores del SNC.^{11,12} Si bien no se ha encontrado una asociación significativa entre el desarrollo de gliomas o glioblastomas y la exposición a campos magnéticos de baja intensidad, al parecer la exposición a campos magnéticos de muy baja frecuencia (< 3 mG) está vinculada a glioblastomas en hombres, pero no en mujeres.¹³

Se postula que existe un mayor riesgo de desarrollar gliomas en mujeres que emplean productos agrícolas, textiles y eléctricos, así como en aquellas que laboran en tiendas departamentales o se dedican a la venta de menudeo. Por otro lado, se ha visto que los trabajadores forestales y los pescadores poseen un riesgo disminuido para gliomas.

La exposición ocupacional a productos de combustión da lugar a un incremento en el riesgo de presentación de tumores primarios de SNC de un 8 a un 20% y los productos diésel se asocian con un mayor riesgo para gliomas. El polvo y el dióxido de azufre, de acuerdo con el estudio INTEROCC de factores de riesgo de exposición ocupacional, no muestran ninguna asociación significativa con el desarrollo de tumores primarios de SNC.¹⁴

Factores alérgicos, nutricionales y tabaquismo

En estudios de casos y controles, la incidencia de gliomas está disminuida en pacientes que padecen asma, fiebre del heno y eczema atópico, con una reducción de riesgo que oscila entre 20 y 40%.¹⁵ De manera similar, el riesgo de desarrollar tumores oligodendrogiales y neurinomas del acústico está disminuido en un 50 y 36%, respectivamente, en pacientes con condiciones alérgicas, mientras que en pacientes con eczema atópico,¹⁶ el riesgo de meningiomas está disminuido en un 23%.¹⁷ El mecanismo mediante el cual estos pacientes con condiciones alérgicas se encuentran relativamente protegidos de desarrollar tumores cerebrales no se conoce con precisión, pero parece estar relacionado con una disminución en la expresión de la cadena alfa del receptor de interleucina 2 en las células T reguladoras, conocida como CD25. Esta observación abre una nueva perspectiva terapéutica en la modulación inmunológica de los tumores del SNC.^{15,18}

Los compuestos de N-nitroso, encontrados en varios alimentos de origen animal y frutas y verduras, han sido vinculados recientemente al desarrollo de tumores cerebrales, particularmente gliomas.¹⁹ En el caso del consumo de tabaco, el riesgo de meningioma se redujo en un 18% en mujeres que nunca fumaron, pero aumentó en un 39% en varones fumadores, en comparación con sus homólogos no fumadores.²⁰

Factores antropométricos, metabólicos y cardiovasculares

El riesgo de glioma es 70% mayor en los hombres de 1.90 cm de estatura, si bien dicha asociación no se encuentra en las mujeres.²¹ La incidencia de meningiomas es 46% mayor

en mujeres obesas (pero no en hombres) que en mujeres no obesas.²² Asimismo, en neonatos con macrosomía (peso al nacer mayor de 4 kg) el riesgo de desarrollar meduloblastoma y astrocitoma se incrementa en un 27 y 38%, respectivamente.²³

La diabetes mellitus es un factor de riesgo para el desarrollo de tumores cerebrales primarios en las mujeres, con un riesgo 24% mayor en comparación con la población general; esta asociación no se ha encontrado en hombres con diabetes.²⁴ La hipertrigliceridemia se ha visto asociada con el desarrollo de gliomas de alto grado. Los pacientes con hipertensión arterial sistémica tienen mayor riesgo de desarrollar gliomas de alto grado.²⁵

Asociación con otras enfermedades neurológicas e infecciones virales

También se ha demostrado que la enfermedad de Parkinson es un factor de riesgo, puesto que aumenta la probabilidad de un tumor cerebral primario en un 50%, en comparación con la población general.²⁶ Los pacientes con diagnóstico de VIH/sida tienen de dos a cinco veces el riesgo de desarrollar un tumor primario de SNC en comparación con la población general. El tumor más frecuente en estos pacientes es el linfoma de células B asociado a VIH.²⁷ De la misma manera, la infección por virus Epstein-Barr (VEB) se asocia con un riesgo incrementado de linfoma de células B asociado a VEB.²⁷

Factores hormonales y reproductivos

El riesgo de meningioma es un 19% más alto en mujeres que están recibiendo terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica (TRH) en comparación con aquellas que no la han recibido. El riesgo de glioma es 29% menor en usuarias regulares de anticonceptivos en comparación con aquellas que nunca los han utilizado. No se ha asociado la edad, menarca, menopausia o edad de primer parto con el desarrollo de tumores.^{28,29}

Síndromes de predisposición genética

Estos síndromes de baja prevalencia constituyen solamente una pequeña proporción de todos los casos de tumores primarios del sistema nervioso central. Los más conocidos son la neurofibromatosis tipo I y tipo 2, el complejo de esclerosis tuberosa, la enfermedad de Cowden, la enfermedad de Von-Hippel Lindau, el síndrome de Turcot, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Gorlin y los síndromes de predisposición asociados a tumores rabdoideos.^{30,31,32} La mayoría de estos síndromes tienen herencia autosómico-dominante, excepto en el caso del síndrome de Turcot tipo I, el cual tiene un patrón de herencia autosómico-recesivo. Sus características clínicas y genéticas se resumen en el cuadro III.

Cuadro III Síndromes de predisposición genética para tumores del SNC y sus características

Síndrome	Gen	Tipo de herencia	Características clínicas	Tumores asociados del SNC
Neurofibromatosis tipo 1	<i>NF 1 (17q11.2)</i>	Dominante	Manchas café con leche, neurofibromas y schwannomas	Astrocitoma, glioma de nervio óptico
Neurofibromatosis tipo 2	<i>NF 2 (22q12.2)</i>	Dominante	Meningiomas, neurofibromatosis, lesiones oculares, neuromas acústicos	Ependimoma, neurinoma bilateral del VIII par, meningiomas
Esclerosis tuberosa	<i>TSC1, TSC2 (9q34) y (14)</i>	Dominante	Tumores benignos multistémicos	Astrocitoma de células gigantes subependimario
Síndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53 (17p13.1)</i>	Dominante	Cáncer de mama, cerebral y de tejidos blandos	Glioblastoma, astrocitoma, meduloblastoma y carcinoma del plexo coroideo
Síndrome de Turcot (tipo 1 y 2)	<i>1 (APC), 2 (MMR)</i>	1 (recesivo), 2 (dominante)	Poliposis adenomatosa y glioblastoma	Astrocitoma anaplásico (tipo 1) y meduloblastoma (tipo 2)
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	Dominante	Hamartomas múltiples	Gangliocitoma displásico del cerebelo
Síndrome de Lynch	<i>MSH2, MLH1</i>	Dominante	Cáncer gastrointestinal y endometrial	Glioblastoma
Síndrome de Gorlin	<i>PCTH</i>	Dominante	Carcinoma basocelular y calcificaciones intracraneales	Meduloblastoma
Von-Hippel Lindau	<i>VHL (3p25-26)</i>	Dominante	Hemangioblastoma, feocromocitoma y desórdenes neuroendocrinos del páncreas	Hemangioblastomas del SNC y de retina

SNC = sistema nervioso central

Tener historia de un padre con un tumor primario de SNC incrementa el riesgo de padecer un tumor de SNC en el hijo en un 70%, en comparación con la población general. Asimismo, tener un hermano con un tumor en el SNC, se asocia con el doble de riesgo.^{33,34}

Fisiopatología

Los gliomas juegan un papel importante en los tumores cerebrales primarios. Los nuevos avances en la patogénesis y asociaciones genéticas han permitido establecer algunas teorías que conducen a los mecanismos de producción de la enfermedad en gliomas. Estudios recientes muestran que las células cancerosas se originan a partir de células madre tumorales, que son células neurales indiferenciadas. Se han descrito diferentes mutaciones que conducen a la desdiferenciación histológica, la cual culmina con el establecimiento de clones de células neurales cancerosas, como se muestra en la figura 1.³⁵

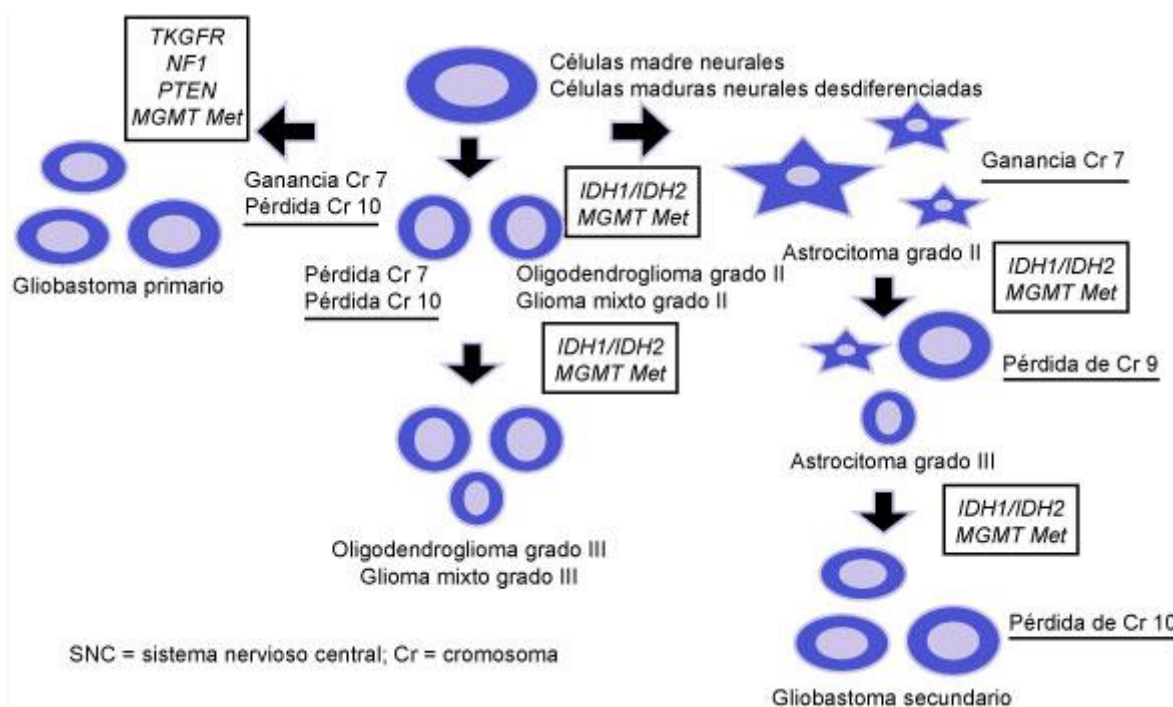


Figura I Diferenciación histológica de células madre neurales y dediferenciadas en tumores primarios del SNC en glioblastoma primario o secundario por pérdida o ganancia cromosómica o alteraciones génicas

Conocer las mutaciones y las distintas alteraciones puede permitirnos descubrir las nuevas dianas de tratamiento y establecer el pronóstico de los pacientes.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas provocados por un tumor primario de sistema nervioso central se dividen en dos grupos: síntomas focales y síntomas generalizados. Los síntomas focales se relacionan con la localización del tumor y con su extensión (cuadro IV)³⁶ y los síntomas generalizados son aquellos que se relacionan con el crecimiento y la compresión generada de forma secundaria, lo cual da lugar a cefalea, náusea, papiledema y crisis convulsivas, entre otros (cuadro V).³⁷

Cuadro IV Síntomas y signos en pacientes con tumores primarios del sistema nervioso central

Localización	Signos y síntomas
Lóbulo frontal	Cambios de la personalidad, alteraciones de la marcha, demencia, afasia motora, debilidad contralateral
Lóbulo parietal	Afasia sensitiva, alteraciones sensitivas, hemianopsia, desorientación espacial
Lóbulo temporal	Crisis convulsivas de focal a bilateral o generalizadas, alteraciones en la memoria, cuadrantopsia
Lóbulo occipital	Hemianopsia contralateral
Tálamo	Alteraciones sensitivas contralaterales, cambios en el comportamiento, alteraciones del lenguaje
Cerebelo	Ataxia, dismetría, disdiadocinesia, nistagmo
Tallo cerebral	Ataxia, alteraciones pupilares, hemiparesia, disfunción autonómica, cambios en el patrón de la respiración

Cuadro V Síntomas y signos generalizados en pacientes con tumores primarios del sistema nervioso central

Signo o síntoma	Frecuencia (%)
Cefalea	56
Crisis convulsivas	50
Alteraciones de la memoria	35.5
Cambios cognitivos	34.4
Déficit motor	33
Alteraciones del lenguaje	32.5
Cambios en la personalidad	23.1
Alteraciones visuales	22
Alteraciones en el estado de despierto	16
Náusea o vómito	13.1
Déficit sensitivo	13
Papiledema	4.6

Los síntomas más frecuentes en la presentación de un tumor de rápido crecimiento son cefalea, náusea o vómito, así como crisis convulsivas. La cefalea es más severa en la noche o temprano en la mañana y empeora con maniobras de Valsalva. Es generalmente constante, con tendencia a ser progresiva y a mejorar parcialmente con el uso de analgésicos, y dependiendo de la localización, se asocia con síntomas focales, así como con náusea y vómito. La intensidad de la cefalea es mayor cuando está asociada a hidrocefalia obstructiva o a irritación meníngea. El tipo de cefalea referida por los pacientes en un 77% es de características tensionales, 9% de tipo migrañoso y 14% de otros tipos.³⁸

Ciertas características de la náusea y el vómito sugieren la presencia de tumores del SNC, como el hecho de que estén desencadenadas por cambios abruptos en la posición y que estén asociadas con signos neurológicos focales y cefalea.³⁹

Las crisis convulsivas asociadas a un proceso tumoral en el SNC generalmente se asocian a gliomas o a metástasis, de los cuales son más frecuentes los primeros. Estas crisis pueden ser el síntoma inicial o desarrollarse posteriormente y su presentación depende de la localización de la lesión. Por lo general, las lesiones en el lóbulo frontal causan crisis tónicas o clónicas focales; las del lóbulo occipital dan lugar a alteraciones visuales, y las del lóbulo temporal generan crisis sensitivas (gustativas, auditivas, olfatorias, etcétera) o autonómicas.⁴⁰ Cuando las crisis convulsivas son el síntoma inicial, generalmente se trata de lesiones de menor tamaño que aquellas que presentan cefalea. Los pacientes con tumores primarios del SNC pueden presentar parálisis de Todd asociada.

Las alteraciones cognitivas que se pueden presentar en el contexto de tumores del SNC son alteraciones en la memoria, así como cambios en la personalidad. Los pacientes generalmente se quejan de fatiga, cansancio, pérdida de interés por actividades placenteras y falta de energía, por lo que se puede confundir la presencia de uno de estos tumores con un síndrome depresivo.⁴¹

Estudios de imagen

El abordaje diagnóstico requiere de la sospecha clínica combinada forzosamente con evaluación por neuroimagen. Estos estudios además son fundamentales porque proporcionan información para la planeación preoperatoria, así como de la probable etiología, aunque finalmente el diagnóstico definitivo lo da el estudio histopatológico.⁴²

Tomografía axial computarizada

La también conocida como TAC, por sus siglas, es útil como estudio de abordaje inicial, en el que generalmente se identifica una lesión, su localización y su morfología. Sin embargo, tiene menor sensibilidad y especificidad que la resonancia magnética para evaluar las características del tumor. Es útil cuando el tumor infiltra hueso, cuando el paciente tiene contraindicaciones para una resonancia magnética, o cuando la obtención de imagen sea urgente.⁴³

Resonancia magnética nuclear

Las resonancias magnéticas nucleares están constituidas por seis tipos distintos, los cuales presentamos a continuación:

Resonancia magnética (RM) con gadolinio: es el estudio de elección para el diagnóstico de un tumor del SNC, así como de las características que pueden orientar a la etiología. Por ejemplo, los gliomas de alto grado son típicamente hipointensos en T1 y se refuerzan de forma heterogénea con el gadolinio. Los gliomas de bajo grado se presentan como una lesión hemisférica infiltrante que produce poco efecto de masa. Por otro lado, los

astrocitomas tienen un aumento de la intensidad de señal en T2 y FLAIR, aunque no siempre se refuerzan con contraste. Además, la RM tiene la ventaja sobre la tomografía axial computarizada (TAC) en que se visualizan mejor las meninges, el espacio subaracnoideo, la fosa posterior y la distribución vascular de la neoplasia.⁴⁴

Resonancia magnética con espectroscopía (RMe): se ha convertido en una herramienta muy útil en la evaluación de tumores del SNC, ya que permite mejorar la diferenciación de tumores infiltrantes de otras lesiones por medio del análisis de la composición química del área de interés seleccionada por el radiólogo. Las señales químicas medidas por espectroscopía son el N-acetilaspártato (NAA), la colina, el lactato y el 2-hidroxiglutarato. El NAA se encarga de la señalización de las neuronas y se encuentra disminuido en gliomas. Por otro lado, la colina, que es un componente de las membranas celulares, aumenta en tumores del SNC; el lactato se eleva cuando existe necrosis, y el 2-hidroxiglutarato se eleva cuando existen mutaciones en los genes IDH1 e IDH2. La RMe no sustituye el diagnóstico histopatológico: su objetivo debe limitarse a diferenciar entre una neoplasia y otro proceso no neoplásico.^{45,46,47}

Imagen por difusión (DWI, por sus siglas en inglés: *diffusion, weighted imaging*): sirve para determinar la densidad celular de la lesión. Cuando hay un incremento en el tamaño o el número de células, se restringe la difusión y se observa una imagen con incremento en la señal de captación. Esta secuencia es útil en la detección de un tumor recidivante por el aumento en la permeabilidad vascular, en especial si el paciente fue previamente tratado con Bevacizumab.⁴⁸

Tractografía (o imagen ponderada por difusión): utiliza el mismo concepto de la imagen por difusión, con la excepción de que permite distinguir la relación espacial entre el límite del tumor y la sustancia blanca a través de la visualización de las fibras. Es muy útil para la planeación preoperatoria, a fin de que se evite comprometer tejido funcional y tractos nerviosos.⁴⁹

Resonancia magnética con perfusión (RMp): se utiliza para visualizar el flujo sanguíneo de los tumores del SNC. Se puede utilizar de igual manera la perfusión por tomografía axial computarizada. Permite la detección por medio de la pulsación de las moléculas de agua mientras pasan por las arterias carótidas y vertebrales. Es útil en tumores recién diagnosticados o recurrentes, ya que se observa perfusión incrementada por la presencia de hipervascularidad.^{50,51}

Resonancia magnética funcional (RMf): esta variante de las resonancias permite medir la diferencia del flujo sanguíneo en regiones específicas del cerebro cuando estas se activan. Es útil para la planeación preoperatoria cuando el tumor se encuentra adyacente a áreas elocuentes del cerebro, permitiendo la diferenciación entre el tejido tumoral y el tejido funcional. Además, tiene mayor resolución para la detección de edema en los límites tumorales.⁵²

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés: *positron emission tomography*) con fluorodeoxiglucosa (FDG) se utiliza para detectar tumores malignos con altos índices metabólicos, ya que capta una mayor cantidad de glucosa. Esto puede ayudar

al neurocirujano a detectar las regiones con comportamiento biológico más agresivo, y permite localizar áreas funcionales antes de la cirugía o radiación si se complementa con una RMf. Además, la PET es útil para determinar si un paciente se puede beneficiar más con radioterapia o quimioterapia.^{53,54}

SPECT

La tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés *single photon emission computed tomography*) es útil para distinguir las lesiones benignas de las malignas y predecir el grado histológico de los tumores para seleccionar el área para biopsia. Tiene la ventaja de que la captación del talio no se ve afectada por el uso de esteroides. Se ha utilizado también para diferenciar gliomas de bajo y alto grado.⁵⁵

Tratamiento

Las tres líneas de tratamiento específico para tumores primarios del SNC son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. El manejo depende de la localización, la histopatología y las características del tumor. Un esquema general de tratamiento lo podemos observar en el cuadro VI.⁵⁶

Cuadro VI Tratamiento general de tumores primarios más frecuentes del sistema nervioso central

Tumor	Tratamiento
Astrocitoma no infiltrante	Qx + (Rt)
Astrocitoma anaplásico	Qx + Rt
Astrocitoma de alto grado	Qx + Rt + (Qt)
Glioblastoma multiforme	Qx + Rt + Qt
Glioma del tallo cerebral	Rt
Ependimoma no especificado	Qx + (Rt)
Ependimoma anaplásico	Qx + Rt
Glioma mixto	Qx + Rt + (Qt)
Meduloblastoma	Qx + (Rt)
Tumor parenquimatoso pineal	Qx + Rt + (Qt)
Tumor de células germinales del SNC	Qx + (Rt)
Craniofaringioma	Qx + (Rt)
Meningioma no especificado	Qx + (Rt)
Meningioma anaplásico	Qx + Rt

Qx = cirugía; Rt = radioterapia; Qt = quimioterapia; () = tratamiento opcional

Tratamiento médico

Generalmente los tumores primarios del SNC se acompañan de edema vasogénico y su tratamiento es el uso de glucocorticoides de larga acción como la dexametasona. La dosis y la duración del tratamiento dependerán del tamaño y localización de la lesión y de la respuesta individual. En la mayoría de los casos se utilizan dosis altas que pueden acompañarse de efectos adversos, como la hiperglucemia, las alteraciones cognitivas, la miopatía y la susceptibilidad a infecciones.⁵⁷ Los anticonvulsivantes como la difenilhidantoína y la carbamacepina son de uso común y se puede disminuir la dosis inicial, dependiendo del grado de estabilidad que el paciente muestre. Recientemente ha resultado muy eficaz el uso de levetiracetam y la lacosamida para la prevención y el tratamiento de crisis convulsivas en tumores del SNC.⁵⁸

Cirugía

La cirugía tiene como objeto no solamente reducir la masa tumoral, sino que, más importantemente, su función es obtener tejido para establecer un diagnóstico más preciso que permita definir un plan de tratamiento. El tratamiento quirúrgico es el de elección para aquellos tumores primarios del SNC en los que se busca la resección completa. En algunos casos, la cirugía es suficiente como terapia curativa, en especial en aquellos tumores benignos sin infiltración a otros tejidos. Solo se contraindica el tratamiento quirúrgico cuando el tumor es inaccesible o se encuentra en un área elocuente, como el lenguaje, la visión o la corteza motora.^{59,60}

Radioterapia

La radioterapia es el tratamiento estándar como manejo adyuvante para los gliomas de alto grado. Se han descrito tres tipos: la radioterapia convencional, la radiocirugía estereotáctica y la braquiterapia. La radioterapia convencional generalmente está constituida por un rango de tratamientos diarios que va de 25 a 35 por un lapso de 5 a 7 semanas; se ajusta a la histopatología y a la localización del tumor. Por otro lado, la radiocirugía estereotáctica consta de una sesión de un solo día y se puede extender a dos o tres días más. Generalmente se utiliza como medida paliativa en tumores recurrentes. Finalmente, la braquiterapia consiste en la colocación de un implante radioactivo directamente dentro del tumor.^{61,62}

Quimioterapia

Actualmente, el fármaco estándar de tratamiento para tumores del SNC es la temozolamida, el cual es un medicamento que actúa directamente sobre la metilación del ADN, rompiendo la doble cadena y generando apoptosis celular. La combinación de

temozolamida con radioterapia aumenta la supervivencia a cinco años en pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado de un 10% de radioterapia individual a un 27%.^{63,64}

Actualmente se encuentran en estudio el bevacizumab, el imatinib y el irinotecan, los cuales han mostrado resultados prometedores por su efecto de antifactores de crecimiento.⁶⁵

Pronóstico

El pronóstico de un paciente con un tumor del SNC depende de varios factores. Los principales factores asociados son los siguientes:^{66,67}

Histopatología del tumor: cuanto mayor sea el grado de diferenciación tumoral, peor es el pronóstico del paciente.

- Edad del paciente: en general los pacientes más jóvenes tienen mejor pronóstico. Los pacientes de menos de 60 años son los que tienen mayor supervivencia.
- Extensión del tumor residual: cuanto mayor es la extensión de un tumor removido, mejor es el pronóstico del paciente.
- Localización: cuanto más cercano esté el tumor al tallo o cuanto más infiltrativo sea, será peor el pronóstico. Los tumores frontales son los de mejor pronóstico.
- Estatus funcional neurológico: se mide por medio de la escala de Karnofsky; un resultado > 70 indica un mejor pronóstico.
- Metástasis: estas indican un mal pronóstico a corto plazo.
- Recurrencia: esta generalmente indica un mal pronóstico.
- Ausencia de necrosis tumoral: generalmente indica un buen pronóstico.
- Hipermetilación del gen *MGMT*: indica un buen pronóstico.

2.8 Neuropatías periféricas

La neuropatía periférica ocurre cuando los nervios fuera del cerebro y la médula espinal (nervios periféricos) se dañan. Esta afección a menudo causa debilidad, entumecimiento y dolor, por lo general, en las manos y en los pies. También puede afectar a otras áreas y funciones corporales, como la digestión y la orina.

El sistema nervioso periférico envía información desde cerebro y la médula espinal, o sistema nervioso central, al resto del cuerpo mediante los nervios motores. Los nervios periféricos también envían información sensorial al sistema nervioso central mediante los nervios sensoriales.

La neuropatía periférica puede ser el resultado de lesiones traumáticas, infecciones, problemas metabólicos, causas hereditarias y exposición a toxinas. Una de las causas más comunes de la neuropatía es la diabetes.

Las personas con neuropatía periférica, por lo general, describen el dolor como punzante, ardiente u hormigueante. A veces los síntomas mejoran, sobre todo si la causa es una enfermedad que puede tratarse. Los medicamentos pueden reducir el dolor de la neuropatía periférica.

Síntomas

Cada nervio del sistema periférico tiene una función específica. Los síntomas dependen del tipo de nervio afectado. Los nervios se clasifican de la siguiente manera:

- Nervios sensoriales que reciben las sensaciones provenientes de la piel como la temperatura, el dolor, la vibración o el tacto.
- Nervios motores que controlan el movimiento muscular.
- Nervios autónomos que controlan funciones como la presión arterial, la sudoración, la frecuencia cardíaca, la digestión y el funcionamiento de la vejiga.

Los síntomas de la neuropatía periférica podrían incluir los siguientes:

- Aparecimiento gradual de entumecimiento, hormigueo o cosquilleo en los pies o las manos. Estas sensaciones pueden extenderse hacia arriba, hasta las piernas y los brazos.
- Dolor agudo, punzante, pulsátil o escozor.
- Sensibilidad extrema al tacto.
- Dolor durante las actividades que no deberían causar dolor, como el dolor en los pies al poner peso sobre ellos o cuando están debajo de una manta.
- Falta de coordinación y caídas.
- Debilidad muscular.
- Sensación de estar usando guantes o calcetines cuando no es así.
- Incapacidad para moverte si los nervios motores están afectados.

Si los nervios autónomos están afectados, los síntomas podrían ser los siguientes:

- Intolerancia al calor.
- Sudoración excesiva o no poder sudar.
- Problemas intestinales, vesicales o digestivos.
- Los descensos en la presión arterial causan mareos o desvanecimiento.

La neuropatía periférica puede afectar un solo nervio, lo que se conoce como mononeuropatía. Si afecta dos o más nervios en zonas diferentes, se denomina mononeuropatía múltiple, y si afecta muchos nervios, se lo conoce como polineuropatía. El

síndrome del túnel carpiano es un ejemplo de mononeuropatía. La mayoría de las personas con neuropatía periférica tienen polineuropatía.

Causas

La neuropatía periférica es el daño a los nervios causado por varias afecciones distintas. Las afecciones médicas que pueden causar neuropatía periférica incluyen las siguientes:

- Enfermedades autoinmunitarias. Estos incluyen el síndrome de Sjögren, el lupus, la artritis reumatoide, el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y la vasculitis. Además, algunos tipos de cáncer relacionados con el sistema inmunitario del cuerpo pueden causar polineuropatía. Son un tipo de un trastorno autoinmunitario denominado síndrome paraneoplásico.
- Diabetes y síndrome metabólico. Esta es la causa más común. Entre las personas con diabetes, más de la mitad desarrollará algún tipo de neuropatía.
- Infecciones. Estos incluyen ciertas infecciones virales o bacterianas, como la enfermedad de Lyme, el herpes zóster, la hepatitis B y C, la lepra, la difteria y el VIH.
- Trastornos hereditarios. Los trastornos como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth son tipos hereditarios de neuropatía que se presentan dentro de una familia.
- Tumores. Los tumores cancerosos, también conocidos como malignos, y los tumores no cancerosos, también llamados benignos, pueden crecer en nervios o presionarlos.
- Trastornos de la médula ósea. Estos trastornos incluyen la presencia en la sangre de una proteína que no suele estar ahí, conocida como gammapatías monoclonales, un tipo de cáncer de hueso llamado mieloma, linfoma y la enfermedad poco frecuente denominada amiloidosis.
- Otras enfermedades. Estas incluyen afecciones metabólicas, como la enfermedad renal o la enfermedad hepática y una tiroides hipoactiva, también conocida como hipotiroidismo.

Otras causas de neuropatías incluyen las siguientes:

- Trastorno por consumo de alcohol. Las elecciones de alimentación no saludables que las personas con trastorno por consumo de alcohol hacen, también conocido como alcoholismo y la malabsorción de vitaminas pueden llevar a tener cantidades bajas de vitaminas esenciales en el cuerpo.
- Exposición a venenos. Las sustancias tóxicas incluyen productos químicos industriales y metales pesados, como el plomo y el mercurio.
- Medicamentos. Ciertos medicamentos, especialmente la quimioterapia que sirve para tratar el cáncer, pueden producir neuropatía periférica.
- Lesiones o presión sobre el nervio. Las lesiones, como las que se producen a raíz de accidentes automovilísticos, caídas o lesiones deportivas, pueden seccionar o dañar los nervios periféricos. La presión sobre el nervio puede ser el resultado de tener un yeso, usar muletas o hacer movimientos repetitivos como el uso del teclado.

- Niveles bajos de vitaminas. Las vitaminas B, como las B-1, B-6 y B-12, y también el cobre y la vitamina E, son fundamentales para la salud de los nervios.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de la neuropatía periférica incluyen los siguientes:

- Diabetes, especialmente si tus niveles de azúcar no están bien controlados.
- Abuso del alcohol.
- Bajo nivel de las vitaminas en el cuerpo, especialmente de B-12.
- Infecciones, como la enfermedad de Lyme, herpes zóster, hepatitis B y C, y VIH.
- Enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide y el lupus, en las cuales el sistema inmunitario ataca los propios tejidos.
- Trastornos renales, hepáticos o tiroideos.
- Exposición a toxinas.
- Movimientos repetitivos, como los que se hacen para ciertos trabajos.
- Antecedentes familiares de neuropatía.

Complicaciones

Las complicaciones de la neuropatía periférica pueden incluir lo siguiente:

- Quemaduras, lesiones en la piel y heridas en los pies. Es posible que no sientas cambios de temperatura o dolor en las partes del cuerpo que están entumecidas.
- Infección. Tus pies y otras áreas que carecen de sensibilidad pueden lesionarse sin que lo sepas. Controla estas áreas con regularidad, lleva calzado cerrado y bien sujeto, y trata las lesiones leves antes de que se infecten, especialmente si tienes diabetes.
- Caídas. La debilidad y la pérdida de sensibilidad pueden estar asociadas con la falta de equilibrio y las caídas. Instalar pasamanos en el baño, utilizar bastones o andadores cuando sea necesario y asegurarse de caminar solo por habitaciones bien iluminadas puede disminuir el riesgo de las caídas.

UNIDAD III

FISIOPATOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

3.1 El aparato respiratorio

Se conoce como aparato respiratorio o sistema respiratorio al conjunto de los órganos y conductos del cuerpo de los seres vivos que les permiten intercambiar gases con el medio ambiente en donde se encuentran. En ese sentido, la estructura de este sistema y sus mecanismos pueden variar enormemente dependiendo del hábitat en que viva.

El nombre del sistema proviene del hecho de que permite la respiración: el ingreso del aire dentro del cuerpo de los animales, del cual se extrae el oxígeno, y la posterior expulsión del dióxido de carbono (CO_2) cuya presencia en el organismo resultaría nociva.

En este sentido, el sistema respiratorio se complementa con el circulatorio, ya que este último lleva el oxígeno en sangre hacia los confines del cuerpo y devuelve el CO_2 a los pulmones para evitar que éste modifique el pH del organismo. La respiración consiste en dos etapas: inhalación (entrada de aire) y exhalación (salida de aire).

A diferencia de los seres humanos, ciertos animales poseen sistemas respiratorios que no involucran pulmones, sino branquias para respirar bajo el agua o mecanismos de respiración cutánea (a través de la piel).

Funciones del aparato respiratorio

El aparato respiratorio permite la expulsión del dióxido de carbono.

La función elemental del aparato respiratorio es, como su nombre lo indica, la respiración o ventilación. Esto es, como explicábamos antes, el ingreso en el cuerpo de un volumen de aire de la atmósfera, del cual se extraerá pasivamente el oxígeno, elemento indispensable para la oxidación de la glucosa que da energía a nuestro organismo. Y al mismo tiempo, el sistema permite la expulsión del dióxido de carbono resultante de dicho proceso.

Órganos del aparato respiratorio

La laringe conecta la faringe con la tráquea y los pulmones.

El aparato respiratorio del ser humano se compone de las siguientes partes:

- Fosas nasales. Los agujeros en la nariz, en donde todo inicia. Por ellos penetra el aire, filtrado por una serie de vellosidades y mucosas que impiden el acceso a desechos sólidos y otros elementos no gaseosos.
- Faringe. La conexión entre las fosas nasales, la cavidad bucal y el esófago y la laringe, contiene mucosas defensivas y está ubicado en el cuello.

- Laringe. Conducto que conecta la faringe con la tráquea y los pulmones, y en el que se encuentran tanto las cuerdas vocales, como la glotis (campanilla) y una serie de músculos que en caso de obstrucción actúan por reflejo despejando el camino.
- Tráquea. El trecho final del conducto, que conecta la laringe y los pulmones. Posee un conjunto de cartílagos en forma de C que mantienen el conducto abierto ante la compresión externa.
- Pulmones. Los órganos principales de la respiración, son dos grandes sacos que se llenan de aire y permiten el intercambio gaseoso entre aire y sangre. Para ello, poseen bronquios (conductos para el aire hacia los bronquiolos), bronquiolos (conductos más estrechos entre los bronquios y los alvéolos) y finalmente, los alvéolos pulmonares (conductos aún más estrechos, de pared unicelular, que permite el paso del oxígeno a la sangre).
- Músculos intercostales. Una serie de músculos en el tórax que lo movilizan durante la respiración.
- Diafragma. El músculo que separa el abdomen del tórax, es el responsable de la inhalación y exhalación: se contrae y baja, ampliando la caja torácica. Luego se relaja y sube, comprimiendo el tórax y echando afuera el aire.
- Pleura. Una membrana serosa que recubre los dos pulmones y que mantiene una cavidad entre sus dos capas (interna y externa), cuya presión es menor a la de la atmósfera, para permitir la expansión de los pulmones durante la inhalación.

Enfermedades del aparato respiratorio

Es muy común el cáncer de pulmón en los fumadores.

El aparato respiratorio es susceptible de enfermedades como

- Cáncer. Debido a la presencia recurrente de gases tóxicos disueltos en la atmósfera en los pulmones, cuando no del humo inhalado por fumadores (y quienes estén alrededor de ellos), es posible desarrollar tumoraciones malignas en los pulmones.
- Resfriados. La enfermedad más común del tracto respiratorio, se debe a la presencia de virus en las etapas superiores (externas) del sistema, por lo que son combatidos por las mucosas mediante estornudos, secreciones, fiebre, etc.
- Infecciones. La presencia de bacterias en el tracto respiratorio, ya sea en las etapas superiores (faringitis, laringitis) o en los pulmones (pulmonía o neumonía) suele requerir tratamiento con antibióticos y reposo, ya que ocasiona fatiga y descenso de la eficacia de la respiración.
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Muy común entre fumadores y trabajadores mineros, se trata de una enfermedad en la que los conductos alveolares de los pulmones se obstruyen de manera progresiva y por lo general irreversible, conduciendo a una pérdida de la capacidad respiratoria y acortando drásticamente la vida.

3.2 Anatomía del aparato respiratorio

El sistema respiratorio está formado por los órganos relacionados con el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, y consta de lo siguiente:

- La nariz;
- La boca;
- La faringe (garganta);

- La laringe (caja de la voz);
- La tráquea (conducto de aire);
- Los bronquios (vías respiratorias grandes); y
- Los pulmones.

El tracto respiratorio superior incluye lo siguiente:

- La nariz;
- La cavidad nasal;
- Los senos paranasales;
- La laringe; y
- La tráquea.

El tracto respiratorio inferior incluye lo siguiente:

- Los pulmones;
- Los bronquios y bronquiolos; y
- Los alvéolos (bolsas de aire).

Pulmones

Los pulmones absorben el oxígeno, necesario para que las células puedan vivir y llevar a cabo sus funciones normales. También expulsan el dióxido de carbono, un producto de desecho de las células del cuerpo.

Los pulmones son dos órganos con forma de cono compuestos por un tejido esponjoso de color gris rosáceo. Ocupan la mayor parte del espacio en el pecho o tórax.

Los pulmones están rodeados por una membrana denominada pleura.

Están separados por el mediastino, un área que contiene lo siguiente:

- El corazón y los vasos principales;
- La tráquea (conducto de aire);
- El esófago;
- El timo;
- Los ganglios linfáticos.

El pulmón derecho tiene tres secciones conocidas como lóbulos. El pulmón izquierdo tiene dos lóbulos. Al respirar, el aire:

- Ingresa en el cuerpo por la nariz o por la boca;
- Desciende por la garganta a través de la laringe y la tráquea; y

- Llega a los pulmones por unos tubos llamados bronquios principales:
- Un bronquio principal lleva al pulmón derecho y el otro al pulmón izquierdo;
- Dentro de los pulmones, los bronquios principales se dividen en bronquios más pequeños;
- Luego, en tubos todavía más pequeños llamados bronquiolos; y
- Los bronquiolos terminan en sacos de aire diminutos llamados alvéolos.

3.3 Tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad grave que afecta principalmente los pulmones. Los microbios que causan la tuberculosis son un tipo de bacteria.

La tuberculosis puede contagiarse cuando una persona con la enfermedad tose, estornuda o canta. Esto puede hacer que se liberen gotitas diminutas con microbios en el aire. Después, otra persona puede respirar las gotitas, y los microbios pueden ingresar en sus pulmones.

La tuberculosis se transmite fácilmente cuando las personas se reúnen en multitudes o si viven con muchas otras personas. Las personas con VIH/SIDA y otras personas que tienen un sistema inmunitario debilitado corren un mayor riesgo de contagiarse con tuberculosis que aquellas que tienen un sistema inmunitario normal.

Esta afección puede tratarse con medicamentos llamados antibióticos. Sin embargo, algunos tipos de la bacteria ya no responden bien a los tratamientos.

Síntomas

Si bien tu cuerpo puede hospedar la bacteria que causa la tuberculosis, tu sistema inmunitario generalmente evita que te enfermes. Por este motivo, los médicos distinguen entre:

- La tuberculosis latente. Estás infectado de tuberculosis, pero la bacteria en tu organismo está en estado inactivo y no presentas síntomas. La tuberculosis latente, también llamada tuberculosis inactiva o infección por tuberculosis, no es contagiosa. La tuberculosis latente se puede convertir en tuberculosis activa, por lo que el tratamiento es importante.
- La tuberculosis activa. También llamada enfermedad de tuberculosis, esta afección te enferma y, en la mayoría de los casos, puede contagiarse a otras personas. Puede manifestarse semanas o años después de la infección por la bacteria de la tuberculosis.

Los signos y síntomas de la tuberculosis activa incluyen:

- Tos que dura tres semanas o más
- Tos con sangre o moco
- Dolor en el pecho o dolor al respirar o toser

- Pérdida de peso involuntaria
- Fatiga
- Fiebre
- Sudoraciones nocturnas
- Escalofríos
- Pérdida del apetito

La tuberculosis también puede afectar otras partes del cuerpo, incluidos los riñones, la columna vertebral o el cerebro. Cuando la tuberculosis se produce fuera de los pulmones, los signos y síntomas varían de acuerdo con los órganos afectados. Por ejemplo, la tuberculosis de la columna vertebral puede provocar dolor en la espalda y la tuberculosis en los riñones puede causar sangre en la orina.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las personas con un riesgo más alto de tuberculosis se hagan una prueba de detección de infección tuberculosis latente. Esta recomendación comprende a personas que:

- Tienen VIH/SIDA
- Usan medicamentos intravenosos
- Están en contacto con personas infectadas
- Son de un país donde la tuberculosis es común, como varios países de América Latina, África y Asia
- Viven o trabajan en zonas donde la tuberculosis es común, como las cárceles o los asilos de ancianos y convalecientes
- Trabajan en la atención médica y tratan personas con alto riesgo de tuberculosis
- Tienen niños que están expuestos a adultos con riesgo de tuberculosis

Causas

La tuberculosis es causada por bacterias que se contagian de persona a persona a través de gotitas microscópicas diseminadas en el aire. Esto puede suceder cuando una persona con la forma activa de la tuberculosis no tratada tose, habla, estornuda, escupe, se ríe, o canta.

Aunque la tuberculosis es contagiosa, no es fácil contraerla. Es mucho más probable que te contagies de tuberculosis de una persona con quien vives o trabajas que de un desconocido. La mayoría de la gente con tuberculosis activa, que se ha hecho un tratamiento apropiado con medicamentos por al menos dos semanas, ya no es contagiosa.

Bacterias de tuberculosis resistentes a los medicamentos

La tuberculosis también sigue siendo una de las principales causas de muerte debido al aumento de cepas resistentes a los medicamentos. Con el tiempo, algunos gérmenes de la tuberculosis desarrollaron la capacidad de sobrevivir a pesar de los medicamentos. Esto se debe en parte a que las personas no toman los medicamentos según las indicaciones o no completan el tratamiento.

Las cepas de tuberculosis resistentes a los medicamentos aparecen cuando el antibiótico no es efectivo y no mata todas las bacterias. Las bacterias sobrevivientes se hacen resistentes a ese medicamento y, con frecuencia, también a otros antibióticos. Algunas

bacterias de la tuberculosis desarrollaron resistencia a los tratamientos que se utilizan con mayor frecuencia, como la isoniazida y la rifampicina (Rifadin, Rimactane).

Algunas de las cepas de tuberculosis también desarrollaron resistencia a los medicamentos que no se utilizan con tanta frecuencia en el tratamiento de la tuberculosis, como los antibióticos conocidos como fluoroquinolonas y medicamentos inyectables, como la amikacina y la capreomicina (Capastat). Estos medicamentos se usan generalmente para tratar infecciones resistentes a los medicamentos usados con más frecuencia.

Factores de riesgo

Cualquiera puede contagiarse de tuberculosis, pero ciertos factores aumentan el riesgo de contraer la infección. Otros factores aumentan el riesgo de que la infección se convierta en tuberculosis activa.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las personas con un riesgo más alto de infección por tuberculosis o de tuberculosis activa se hagan una prueba de detección de la tuberculosis. Habla con el proveedor de atención médica si tienes uno o más de los siguientes factores de riesgo.

Riesgo de infección por tuberculosis

Debido a determinadas condiciones de vida o de trabajo, la enfermedad puede transmitirse fácilmente de una persona a otra. Estas situaciones aumentan el riesgo de contraer una infección por tuberculosis:

- Vivir con alguien que tiene tuberculosis activa.
- Vivir o viajar a un país donde la tuberculosis es frecuente, incluidos varios países de América Latina, África, Asia y las islas del Pacífico.
- Vivir o trabajar en lugares donde la gente vive hacinada, como prisiones, un asilo de ancianos y convalecientes, y albergues para personas sin hogar.
- Vivir en una comunidad identificada como de alto riesgo de tuberculosis.
- Trabajar en el ámbito de la atención médica y tratar a personas con alto riesgo de tuberculosis.

Riesgo de desarrollar tuberculosis activa

Un sistema inmunitario debilitado aumenta el riesgo de que una infección de tuberculosis se convierta en tuberculosis activa. Entre las afecciones o tratamientos que debilitan el sistema inmunitario se encuentran los siguientes:

- VIH o SIDA
- Diabetes.
- Enfermedad renal grave
- Cáncer de la cabeza, el cuello o la sangre
- Malnutrición y peso corporal bajo
- Tratamientos contra el cáncer, como la quimioterapia
- Medicamentos para prevenir el rechazo de órganos trasplantados

- Uso prolongado de esteroides con receta médica
- Uso de drogas ilícitas inyectables
- Abuso del alcohol
- Fumar o usar otros productos derivados del tabaco

Edad y tuberculosis activa

El riesgo de que una infección de tuberculosis se vuelva una tuberculosis activa cambia con la edad.

- Menores de 5 años. Hasta los 5 años, los niños tienen un riesgo elevado de que una infección de tuberculosis se vuelva una tuberculosis activa. El riesgo es mayor para los niños menores de 2 años. La tuberculosis en este grupo etario deriva en una enfermedad grave en el líquido que rodea el cerebro y la columna vertebral, llamada meningitis.
- De 15 a 25 años. Las personas de este grupo etario corren un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa más grave en los pulmones.
- Mayores de 65 años. El sistema inmunitario se debilita durante la edad avanzada. Los adultos mayores presentan un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa. Además, la enfermedad puede ser más difícil de tratar.

Prevención

Si tus resultados para infección tuberculosis latente son positivos, el médico quizás te indique que tomes medicamentos para reducir el riesgo de que se convierta en tuberculosis activa. Únicamente la tuberculosis activa es contagiosa.

Si tienes tuberculosis activa, por lo general, se necesitan varias semanas de tratamiento con medicamentos para dejar de contagiar. Sigue estos consejos para prevenir que tus amigos y familiares se enfermen:

- Quédate en casa. No vayas a trabajar ni a la escuela, ni duermas en una habitación con otras personas durante las primeras semanas de tratamiento.
- Ventila la habitación. Los gérmenes de la tuberculosis se propagan más fácilmente en pequeños espacios cerrados donde el aire no se mueve. Si no hace demasiado frío afuera, abre las ventanas y usa un ventilador para hacer salir el aire de adentro al exterior.
- Tápate la boca. Usa un pañuelo desechable para cubrirte la boca cada vez que te rías, estornudes o tosas. Coloca el pañuelo desechable sucio en una bolsa, ciérrala y deséchala.
- Ponte una mascarilla. Usar una mascarilla cuando estés con otra gente durante las primeras tres semanas del tratamiento puede reducir el riesgo de transmisión.

Vacunas.

En los países donde la tuberculosis es más común, los bebés con frecuencia son vacunados con la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG). La vacuna bacilo de Calmette-Guérin no se recomienda para el uso general en Estados Unidos debido a que no es muy eficaz en los adultos. Hay docenas de nuevas vacunas contra la tuberculosis en diversas etapas de desarrollo y prueba.

3.4 Neumonía

La neumonía es una infección que inflama los sacos aéreos de uno o ambos pulmones. Los sacos aéreos se pueden llenar de líquido o pus (material purulento), lo que provoca tos con flema o pus, fiebre, escalofríos y dificultad para respirar. Diversos microorganismos, como bacterias, virus y hongos, pueden provocar neumonía.

La neumonía puede variar en gravedad desde suave a potencialmente mortal. Es más grave en bebés y niños pequeños, personas mayores a 65 años, y personas con problemas de salud o sistemas inmunitarios debilitados.

Síntomas

Los signos y síntomas de la neumonía varían de moderados a graves y dependen de varios factores, como el tipo de germen que causó la infección, tu edad y tu salud en general. Los signos y síntomas moderados suelen ser similares a los de un resfrío o una gripe, pero duran más tiempo.

Los signos y síntomas de la neumonía pueden incluir lo siguiente:

- Dolor en el pecho al respirar o toser
- Desorientación o cambios de percepción mental (en adultos de 65 años o más)
- Tos que puede producir flema
- Fatiga
- Fiebre, transpiración y escalofríos con temblor
- Temperatura corporal más baja de lo normal (en adultos mayores de 65 años y personas con un sistema inmunitario débil)
- Náuseas, vómitos o diarrea
- Dificultad para respirar

Puede que los recién nacidos y bebés no muestren signos de estar sufriendo la infección. O bien, pueden vomitar, tener fiebre y tos, parecer inquietos o cansados y sin energía, o presentar dificultad para respirar y comer.

Cuándo consultar al médico

Consulta con tu médico si tienes dificultad para respirar, dolor en el pecho, fiebre persistente de 102 °F (39 °C) o superior, o tos persistente, sobre todo si tienes tos con pus.

Es muy importante que las personas que pertenecen a los siguientes grupos de riesgo consulten al médico:

- Adultos mayores de 65 años
- Niños menores de 2 años con signos y síntomas
- Personas con alguna afección de salud no diagnosticada o con el sistema inmunitario debilitado
- Personas que reciben quimioterapia o toman medicamentos que inhiben el sistema inmunitario

Para algunos adultos mayores y personas con insuficiencia cardíaca o problemas pulmonares crónicos, la neumonía puede convertirse rápidamente en una afección potencialmente mortal.

Causas

Muchos gérmenes pueden causar neumonía. Los más comunes son las bacterias y los virus en el aire que respiramos. El cuerpo normalmente evita que estos gérmenes infecten los pulmones. Pero a veces estos gérmenes pueden dominar tu sistema inmunitario, incluso si tu salud es generalmente buena.

La neumonía se clasifica según los tipos de gérmenes que la causan y el lugar donde se contrajo la infección.

Neumonía adquirida en la comunidad

La neumonía adquirida en la comunidad es el tipo más común de neumonía. Ocurre fuera de los hospitales u otros centros de atención de la salud. Puede ser causada por lo siguiente:

- Bacterias. La causa más común de la neumonía bacteriana en los Estados Unidos es el *Streptococcus pneumoniae*. Este tipo de neumonía puede ocurrir por sí sola o después de haber tenido un resfriado o una gripe. Puede afectar una parte (lóbulo) del pulmón, una afección llamada neumonía lobular.
- Organismos similares a las bacterias. *Mycoplasma pneumoniae* también puede causar neumonía. Típicamente produce síntomas más leves que otros tipos de neumonía. La neumonía ambulatoria es un nombre informal que se le da a este tipo de neumonía, que típicamente no es lo suficientemente grave como para requerir reposo en cama.
- Hongos. Este tipo de neumonía es más común en personas con problemas de salud crónicos o sistemas inmunitarios debilitados, y en personas que han inhalado grandes dosis de los organismos. Los hongos que lo causan pueden encontrarse en el suelo o en los excrementos de las aves y varían según la ubicación geográfica.
- Virus, incluso COVID-19. Algunos de los virus que causan resfriados y gripe pueden causar neumonía. Los virus son la causa más común de neumonía en niños menores de 5 años. La neumonía viral suele ser leve. Pero en algunos casos puede llegar a ser muy grave. El coronavirus 2019 (COVID-19) puede causar neumonía, que puede llegar a ser grave.

Neumonía adquirida en el hospital

Algunas personas contraen neumonía durante una hospitalización por otra enfermedad. La neumonía adquirida en el hospital puede ser grave porque la bacteria que la causa puede ser más resistente a los antibióticos y porque las personas que la contraen ya están enfermas. Las personas que utilizan respiradores (ventiladores), que suelen utilizarse en las unidades de cuidados intensivos, corren un mayor riesgo de tener este tipo de neumonía.

Neumonía adquirida en la atención médica

La neumonía adquirida en la atención médica es una infección bacteriana que se produce en personas que viven en centros de atención a largo plazo o que reciben atención en clínicas ambulatorias, incluidos los centros de diálisis renal. Al igual que la neumonía adquirida en el hospital, la neumonía adquirida en la atención médica puede ser causada por bacterias más resistentes a los antibióticos.

Neumonía por aspiración

La neumonía por aspiración se produce cuando se inhalan alimentos, bebidas, vómitos o saliva y estos penetran en los pulmones. La aspiración es más probable si algo perturba el reflejo nauseoso normal, como una lesión cerebral o un problema de deglución, o el uso excesivo de alcohol o drogas.

Factores de riesgo

La neumonía puede afectar a cualquiera. Pero los dos grupos de edades que presentan el mayor riesgo de padecerla son los siguientes:

- Niños de 2 años de edad o menores
- Personas de 65 años de edad o mayores

Otros factores de riesgo incluyen los siguientes:

- Estar hospitalizado. Tienes un mayor riesgo de contraer neumonía si te encuentras en la unidad de cuidados intensivos de un hospital, especialmente, si estás conectado a una máquina que te ayuda a respirar (ventilador).
- Enfermedad crónica. Eres más propenso a contraer neumonía si tienes asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o una enfermedad cardíaca.
- Fumar. El fumar daña las defensas naturales que tu cuerpo presenta contra las bacterias y los virus que causan neumonía.
- Sistema inmunitario debilitado o suprimido. Las personas que tienen VIH/SIDA, que se han sometido a un trasplante de órganos o que reciben quimioterapia o esteroides a largo plazo están en riesgo.

Complicaciones

Incluso habiendo recibido tratamiento, algunas personas que tienen neumonía, especialmente aquellos que se encuentran en los grupos de alto riesgo, pueden experimentar complicaciones, incluidas las siguientes:

- Bacterias en el torrente sanguíneo (bacteriemia). Las bacterias que ingresan en el torrente sanguíneo desde los pulmones pueden propagar la infección a otros órganos y, potencialmente, provocar una insuficiencia orgánica.
- Dificultad para respirar. Si la neumonía es grave o si tienes enfermedades pulmonares crónicas ocultas, posiblemente tengas problemas para obtener suficiente oxígeno al respirar. Es posible que debas hospitalizarte y utilizar un respirador artificial (ventilador) hasta que tus pulmones sanen.
- Acumulación de líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural). La neumonía puede causar la acumulación de líquido en el fino espacio que hay entre las capas de tejido que recubren los pulmones y la cavidad torácica (pleura). Si el fluido se infecta, es posible que deban drenarlo a través de una sonda pleural o extraerlo mediante una cirugía.
- Absceso pulmonar. Un absceso tiene lugar si se forma pus en una cavidad en el pulmón. Normalmente, los abscesos se tratan con antibióticos. A veces, se necesita una cirugía o un drenaje con una aguja larga o una sonda que se coloca en el absceso para extraer el pus.

3.5 Influenza

La gripe (influenza) es una infección de la nariz, la garganta, y los pulmones, que son parte del sistema respiratorio. En general, a la influenza se la conoce como gripe, pero es diferente a los virus de la gripe estomacal, que causan diarrea y vómitos.

La mayoría de las personas con gripe mejoran por su cuenta. Pero a veces esta enfermedad y sus complicaciones pueden ser mortales. Las personas con mayor riesgo de presentar complicaciones por la gripe son las siguientes:

- Niños menores de 2 años
- Adultos mayores de 65 años
- Personas que viven en un asilo de ancianos y convalecientes o en otro centro de cuidado a largo plazo
- Personas embarazadas o que tengan previsto quedar embarazadas durante la temporada de gripe
- Personas con el sistema inmunitario debilitado
- Indígenas estadounidenses o nativos de Alaska

- Personas con enfermedades crónicas como asma, enfermedades cardíacas, enfermedad renal, enfermedad hepática y diabetes
- Personas con un índice de masa corporal de 40 o más

Aunque la vacuna anual para la gripe no tiene una eficacia del 100 %, reduce las posibilidades de tener complicaciones graves de la infección.

Síntomas

Al comienzo, la gripe quizás parezca un resfriado común con goteo de la nariz, estornudos y dolor de garganta. Por lo general, el resfriado se desarrolla lentamente. Pero la gripe tiende a aparecer de manera repentina. Y aunque un resfriado puede ser una molestia, generalmente te sientes mucho peor con la gripe.

Entre los síntomas comunes de la gripe se incluyen los siguientes:

- Fiebre
- Dolor en los músculos
- Escalofríos y sudoración
- Dolor de cabeza
- Tos persistente y seca
- Falta de aire
- Cansancio y debilidad
- Congestión o goteo nasal
- Dolor de garganta
- Dolor en los ojos
- Vómitos y diarrea, pero esto es más común en los niños que en los adultos

En adultos, los síntomas que indican una emergencia pueden incluir lo siguiente:

- Dificultad para respirar o falta de aire
- Dolor en el pecho
- Mareos constantes
- Convulsiones
- Enfermedades preexistentes que empeoran
- Debilidad o dolores musculares intensos

En niños, los síntomas que indican una emergencia pueden incluir lo siguiente:

- Dificultad para respirar
- Piel, labios o lecho de las uñas de color pálido, grisáceo o azulado, según el tono de la piel
- Dolor en el pecho
- Deshidratación
- Dolor muscular intenso
- Convulsiones
- Enfermedades preexistentes que empeora

Causas

Los virus de la influenza viajan por el aire en gotitas cuando alguien que tiene la infección tose, estornuda, o habla. Puedes inhalar las gotitas de forma directa. También puedes entrar en contacto con los gérmenes mediante un objeto, como un teléfono o un teclado de computadora, y luego transferir los virus a los ojos, la nariz o la boca.

Las personas que tienen el virus probablemente sean contagiosas aproximadamente desde el día anterior a que aparezcan los síntomas hasta cuatro días después de que comiencen. Los niños y las personas con el sistema inmunitario debilitado quizás sean contagiosos por un tiempo un poco más largo.

Los virus de la influenza están cambiando constantemente con nuevas cepas que aparecen de manera regular. Si has tenido influenza en el pasado, tu cuerpo ya produjo anticuerpos para combatir esa cepa específica del virus. Si los virus futuros de la influenza son similares a los que ya enfrentaste por tener la enfermedad o por haber recibido la vacuna, esos anticuerpos pueden prevenir la infección o reducir su gravedad. Sin embargo, los niveles de anticuerpos pueden disminuir con el tiempo.

Además, es posible que los anticuerpos contra los virus de la influenza a los que estuviste expuesto en el pasado no te protejan de nuevas cepas del virus. Las nuevas cepas pueden ser muy diferentes a los virus que tuviste antes.

Factores de riesgo

Los factores que pueden aumentar los riesgos de contraer la gripe o tener complicaciones relacionadas incluyen los siguientes:

- Edad. La gripe estacional suele tener peores resultados en los niños menores de 2 años o en los adultos mayores de 65 años.
- Condiciones de vida o de trabajo. Las personas que viven o trabajan en centros con muchos otros residentes, como asilos de ancianos y convalecientes o cuarteles

militares, tienen más probabilidad de contagiarse con la gripe. Las personas internadas en un hospital también corren un mayor riesgo.

- Sistema inmunitario debilitado. Los tratamientos para el cáncer, los medicamentos antirrechazo, el uso prolongado de esteroides, un trasplante de órganos, un cáncer de la sangre, el virus de la inmunodeficiencia humana o el SIDA pueden debilitar el sistema inmunitario. Esto puede facilitar el contagio de la gripe y puede aumentar el riesgo de presentar complicaciones.
- Enfermedades crónicas. Las afecciones crónicas pueden aumentar el riesgo de tener complicaciones vinculadas a la gripe. Algunos ejemplos incluyen asma y otras enfermedades pulmonares, diabetes, enfermedades cardíacas y del sistema nervioso, trastornos metabólicos, problemas en las vías respiratorias y enfermedades de los riñones, el hígado o la sangre.
- Raza. Es posible que las personas indígenas estadounidenses y nativas de Alaska tengan un mayor riesgo de presentar complicaciones a raíz de la gripe.
- Uso de la aspirina para los menores de 19 años. Las personas menores de 19 años que reciben un tratamiento a largo plazo con aspirina corren el riesgo de desarrollar el síndrome de Reye si contraen la gripe.
- Embarazo. Las personas embarazadas tienen más probabilidad de presentar complicaciones a raíz de la gripe, particularmente en el segundo y tercer trimestre. El riesgo continúa hasta dos semanas después del nacimiento.
- Obesidad. Las personas con un índice de masa corporal (IMC) de 40 o superior tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones por la gripe.

Complicaciones

Si eres joven y estás sano, la influenza generalmente no es grave. Aunque quizás te sientas muy mal mientras la tienes, la influenza generalmente desaparece en una semana o dos sin efectos a largo plazo. Pero los niños y los adultos en alto riesgo pueden presentar complicaciones que quizás incluyan:

- Neumonía
- Bronquitis
- Brotes asmáticos
- Problemas de corazón
- Infecciones del oído
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda

La neumonía es una de las complicaciones más graves. Puede ser mortal para los adultos mayores y las personas con enfermedades crónicas.

3. 6 SDRA

El síndrome de dificultad respiratoria aguda se produce cuando se acumula líquido en los sacos de aire elásticos y diminutos (alvéolos) de los pulmones. El líquido impide que los pulmones se llenen con suficiente aire, lo que implica que llega menos oxígeno al torrente sanguíneo. Esto priva a los órganos del oxígeno que necesitan para funcionar.

Normalmente, el síndrome de dificultad respiratoria aguda se produce en personas que ya están gravemente enfermas o que tienen lesiones importantes. La falta de aire grave (el síntoma principal del síndrome de dificultad respiratoria aguda) suele aparecer entre unas horas y unos días después de la lesión o infección desencadenante.

Muchas de las personas que desarrollan el síndrome de dificultad respiratoria aguda no sobreviven. El riesgo de muerte aumenta con la edad y la gravedad de la enfermedad. De las personas con síndrome de dificultad respiratoria aguda que sobreviven, algunas se recuperan por completo mientras que otras presentan daños duraderos en los pulmones.

Síntomas

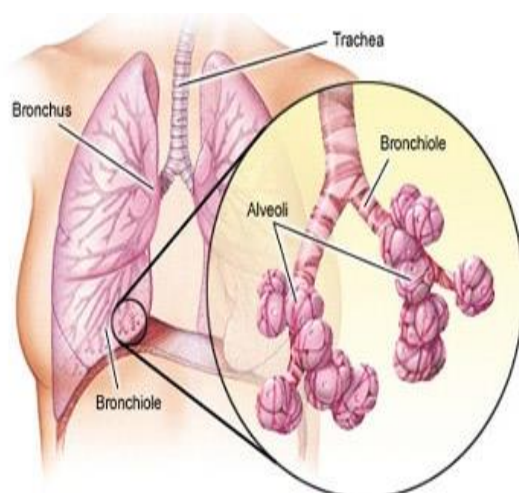
Los signos y síntomas del síndrome de dificultad respiratoria aguda pueden variar en intensidad según la causa, la gravedad y si existe alguna enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente. Por ejemplo:

- Falta de aire grave
- Respiración dificultosa e inusualmente acelerada
- Presión arterial baja
- Confusión y cansancio extremo

Cuándo debes consultar a un médico

El síndrome de dificultad respiratoria aguda aparece después de una enfermedad o una lesión importante, y la mayoría de las personas afectadas ya están hospitalizadas.

Causas



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

de líquido del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Bronquiólos y alvéolos

La causa mecánica del síndrome de dificultad respiratoria aguda es la fuga de líquido de los vasos sanguíneos más pequeños de los pulmones, en dirección a los diminutos sacos de aire donde se oxigena la sangre. Normalmente, una membrana protectora conserva el líquido en los vasos sanguíneos. Sin embargo, las enfermedades o lesiones graves pueden causar daños en la membrana, lo que provoca la fuga

Las causas subyacentes del síndrome de dificultad respiratoria aguda incluyen las siguientes:

- **Septicemia.** La causa más común del síndrome de dificultad respiratoria aguda es la septicemia, una infección grave y generalizada del torrente sanguíneo.
- **Inhalación de sustancias nocivas.** Respirar altas concentraciones de humo o gases químicos puede dar lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda, al igual que inhalar (aspirar) vómitos o tener episodios de casi ahogamiento.
- **Neumonía grave.** Por lo general, los casos graves de neumonía afectan los cinco lóbulos de los pulmones.
- **Lesiones en la cabeza o el pecho, u otra lesión importante.** Los accidentes, como las caídas o los accidentes automovilísticos, pueden dañar directamente los pulmones o la parte del cerebro que controla la respiración.
- **Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).** Las personas que tienen COVID-19 grave pueden desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- **Otros.** Pancreatitis (inflamación del páncreas), transfusiones masivas de sangre y quemaduras.

Factores de riesgo

La mayoría de las personas que padecen síndrome de dificultad respiratoria aguda ya están hospitalizadas por otra afección, y muchas de ellas están gravemente enfermas. El riesgo de

contraer este síndrome es especialmente mayor si tienes una infección generalizada en el torrente sanguíneo (septicemia).

Las personas con antecedentes de alcoholismo crónico tienen un mayor riesgo de padecer síndrome de dificultad respiratoria aguda, así como también más probabilidades de fallecer a causa de esta afección.

Complicaciones

Si tienes síndrome de dificultad respiratoria aguda, puedes sufrir otros problemas médicos durante tu estadía en el hospital. Los problemas más frecuentes incluyen los siguientes:

- **Coágulos sanguíneos.** Permanecer recostado e inmóvil en el hospital mientras estás conectado a un respirador puede aumentar el riesgo de que se te formen coágulos sanguíneos, especialmente en las venas profundas de las piernas. Si se forma un coágulo en la pierna, es posible que una parte se desprenda y se traslade hacia uno o ambos pulmones (embolia pulmonar), donde bloqueará el flujo sanguíneo.
- **Colapso pulmonar (neumotórax).** En la mayoría de los casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda, se utiliza un respirador para aumentar el nivel de oxígeno en el cuerpo y forzar la salida de líquido de los pulmones. Sin embargo, la presión y el volumen de aire del respirador pueden hacer que el gas pase a través de un pequeño orificio en la parte externa del pulmón y cause el colapso pulmonar.
- **Infecciones.** Dado que el respirador está unido directamente a un tubo que se inserta en la tráquea, esto facilita la infección por gérmenes y la aparición de más lesiones en los pulmones.
- **Proceso de cicatrización (fibrosis pulmonar).** La cicatrización y el engrosamiento del tejido entre los sacos de aire pueden ocurrir pocas semanas después de la aparición del síndrome de dificultad respiratoria aguda. Esto provoca la rigidez de los pulmones y dificulta que el oxígeno fluya desde los sacos de aire hacia el torrente sanguíneo.

Gracias a las mejoras en los tratamientos, más personas sobreviven a pesar de tener síndrome de dificultad respiratoria aguda. Sin embargo, muchos sobrevivientes sufren efectos potencialmente graves que pueden ser persistentes, como los siguientes:

- **Problemas respiratorios.** Muchas personas con síndrome de dificultad respiratoria aguda recuperan la mayor parte de la función pulmonar en un plazo de varios meses a dos años, pero otras podrían tener problemas respiratorios por el resto de sus vidas. Incluso las personas que se recuperan suelen tener falta de aire y fatiga, y es posible que necesiten oxígeno suplementario en el hogar durante algunos meses.
- **Depresión.** La mayoría de sobrevivientes del síndrome de dificultad respiratoria aguda también informan que tienen períodos de depresión, lo cual se puede tratar.
- **Problemas de memoria y para pensar con claridad.** Los sedantes y los bajos niveles de oxígeno en la sangre pueden provocar pérdida de la memoria y problemas cognitivos

después del síndrome de dificultad respiratoria aguda. En algunos casos, los efectos disminuyen con el tiempo; pero, en otros, el daño puede ser permanente.

- Cansancio y debilidad muscular. Estar internado en el hospital y conectado a un respirador puede hacer que los músculos se debiliten. También es posible que te sientas muy cansado después del tratamiento.

UNIDAD IV

IDENTIFICACIÓN DEL PROCESO DE DESARROLLO TUMORAL

4.1 Clasificación y epidemiología de las neoplasias. Neoplasias malignas más frecuentes

- El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo: en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones, es decir, casi una de cada seis de las que se registran.
- Los tipos de cáncer más comunes son los de mama, pulmón, colon y recto y próstata.
- Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se deben al consumo de tabaco, a un elevado índice de masa corporal, al consumo de alcohol, a una baja ingesta de frutas y verduras y a la falta de actividad física.
- Además, las infecciones oncogénicas, entre ellas las causadas por los virus de las hepatitis o el papiloma humanos, ocasionan aproximadamente el 30% de los casos de cáncer en los países de ingresos bajos y medianos.
- Muchos casos se pueden curar si se detectan a tiempo y se tratan eficazmente.

«Cáncer» es un término genérico utilizado para designar un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, en un proceso que se denomina «metástasis». La extensión de las metástasis es la principal causa de muerte por la enfermedad.

Dimensión del problema

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo: en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones (1). Los cánceres más comunes en 2020, por lo que se refiere a los nuevos casos, fueron los siguientes:

- de mama (2,26 millones de casos);
- de pulmón (2,21 millones de casos);

- colorrectal (1,93 millones de casos);
- de próstata (1,41 millones de casos);
- de piel (distinto del melanoma) (1,20 millones de casos); y
- gástrico (1,09 millones de casos).

Los tipos de cáncer que causaron un mayor número de fallecimientos en 2020 fueron los siguientes:

- de pulmón (1,8 millones de defunciones);
- colorrectal (916 000 defunciones);
- hepático (830 000 defunciones);
- gástrico (769 000 defunciones); y
- de mama (685 000 defunciones).

Cada año, cerca de 400 000 niños contraen un cáncer. Aunque los tipos de cáncer más frecuentes varían en función del país, el de cuello uterino es el más habitual en 23 países.

Causas del cáncer

El cáncer se produce cuando células normales se transforman en células tumorales a través de un proceso en varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Esas alteraciones son el resultado de la interacción entre factores genéticos de la persona afectada y tres categorías de agentes externos, a saber:

- carcinógenos físicos, como las radiaciones ultravioletas e ionizantes;
- carcinógenos químicos, como el amianto, sustancias contenidas en el humo de tabaco, las aflatoxinas que contaminan los alimentos y el arsénico presente en el agua de bebida; y
- carcinógenos biológicos, como determinados virus, bacterias y parásitos.

El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) es un órgano especializado de la OMS que mantiene una clasificación de los agentes cancerígenos.

La incidencia del cáncer aumenta muchísimo con la edad, muy probablemente porque se van acumulando factores de riesgo de determinados tipos de cáncer. A esta acumulación global se suma la pérdida de eficacia de los mecanismos de reparación celular que suele ocurrir con la edad.

Factores de riesgo de cáncer

El consumo de tabaco y de alcohol, la alimentación poco saludable, la inactividad física y la contaminación del aire son factores de riesgo de cáncer y de otras enfermedades no transmisibles.

Además, también lo son algunas infecciones crónicas, sobre todo en los países de ingresos bajos y medianos. Cerca del 13% de los casos de cáncer diagnosticados en el mundo en 2018 se atribuyeron a infecciones carcinógenas, especialmente las causadas por *Helicobacter*

pylori, los papilomavirus humanos, los virus de la hepatitis B y de la hepatitis C y el virus de Epstein-Barr (2).

Los virus de las hepatitis B y C y algunos tipos de papilomavirus humanos aumentan el riesgo de contraer cáncer de hígado y cáncer de cuello uterino, respectivamente, mientras que la infección por el VIH multiplica por seis el riesgo de contraer un cáncer de cuello uterino y aumenta sustancialmente el de otros tipos de cáncer, como el sarcoma de Kaposi.

Reducción de la carga de morbimortalidad por cáncer

En la actualidad se pueden evitar entre el 30% y el 50% de los casos de cáncer reduciendo los factores de riesgo y aplicando estrategias preventivas basadas en la evidencia. Además, esta carga se puede reducir mediante la detección precoz y la atención y el tratamiento adecuados de los pacientes. Si se diagnostican a tiempo y se tratan adecuadamente, las probabilidades de curación de muchos tipos de cáncer son elevadas.

Prevención

El riesgo de cáncer puede reducirse:

- no consumiendo tabaco;
- manteniendo un peso corporal saludable;
- tomando una alimentación saludable que incluya frutas y hortalizas;
- realizando actividad física con regularidad;
- evitando o reduciendo el consumo de alcohol;
- vacunándose contra el papilomavirus humano y la hepatitis B en caso de pertenecer a los grupos en los que se recomienda esta intervención;
- evitando la radiación ultravioleta (principalmente, por la exposición al sol y en los aparatos de bronceado artificial) o protegiéndose de la luz solar;
- haciendo un uso seguro y adecuado de las radiaciones en la atención de salud (para fines diagnósticos y terapéuticos);
- minimizando la exposición ocupacional a las radiaciones ionizantes; y
- reduciendo la exposición a la contaminación del aire exterior e interior, incluido el radón (un gas radiactivo que se produce por la descomposición natural del uranio y que puede acumularse en edificios como los hogares, las escuelas y los lugares de trabajo).

Detección precoz

La mortalidad por cáncer se puede reducir si se detecta y se trata a tiempo. La detección precoz tiene dos componentes: el diagnóstico precoz y el tamizaje (cribado).

Diagnóstico precoz

Cuando el cáncer se detecta en una fase temprana es más probable que responda al tratamiento, lo que podría aumentar las probabilidades de supervivencia, reducir la

morbilidad y abaratar la terapia. Si la enfermedad se detecta pronto y no se retrasa la atención se puede mejorar significativamente la vida de los enfermos oncológicos.

El diagnóstico precoz consta de tres componentes:

- el conocimiento de los síntomas de los distintos tipos de cáncer y de la importancia de acudir al médico si se observan anomalías que suscitan preocupación;
- el acceso a los servicios clínicos de evaluación y diagnóstico; y
- la derivación oportuna del paciente a los servicios de tratamiento.

El diagnóstico precoz de los cánceres sintomáticos se puede y se debe hacer en todas las situaciones para la mayoría de los tipos de cáncer. Los programas oncológicos deben diseñarse para reducir los retrasos y los obstáculos al acceso a los servicios de diagnóstico, tratamiento y atención.

Tamizaje (cribado)

La finalidad del tamizaje es detectar indicios de un cáncer concreto o una determinada lesión precancerosa en personas asintomáticas. Cuando se encuentran anomalías durante el tamizaje deberán realizarse más pruebas para confirmar o descartar el diagnóstico y para derivar al paciente a tratamiento, si es necesario.

Los programas de tamizaje son eficaces para algunos tipos de cáncer, pero no para todos, y en general son mucho más complejos y requieren muchos más recursos que el diagnóstico precoz, ya que se precisa usar equipos especiales y dedicar personal específico. Incluso cuando se aplican programas de tamizaje, se siguen necesitando programas de diagnóstico precoz para detectar el cáncer en las personas que no cumplen los criterios de edad o no presentan los factores de riesgo establecidos.

La selección de las personas que se incluyen en los programas de tamizaje se basa en la existencia de factores de riesgo y en la edad, con miras a evitar la realización de demasiados estudios que conduzcan a un exceso de falsos positivos. Estos son algunos ejemplos de métodos de tamizaje:

- las pruebas de detección de papilomavirus humanos (por ejemplo, para detectar su ADN o ARNm) como técnica prioritaria para el cáncer de cuello uterino; y
- la mamografía para detectar el cáncer de mama en las mujeres de 50 a 69 años, en los lugares donde el sistema de salud pueda ofrecerla.

Tanto el diagnóstico precoz como los programas de tamizaje deben acompañarse de un control de su calidad.

Tratamiento

Para tratar de forma adecuada y eficaz un cáncer es fundamental acertar con el diagnóstico, ya que cada tipo de cáncer requiere un tratamiento concreto. Algunos tratamientos utilizados son las intervenciones quirúrgicas, la radioterapia y la terapia sistémica (quimioterapia, tratamientos hormonales, tratamientos biológicos dirigidos). Para

seleccionar la pauta terapéutica correcta se deben tener en cuenta tanto el tipo de cáncer como el enfermo. La finalización del protocolo de tratamiento en un periodo definido es importante para lograr el resultado terapéutico previsto.

Un primer paso importante consiste en determinar los objetivos del tratamiento. El objetivo principal suele ser curar el cáncer o prolongar de forma significativa la vida del paciente. Otra meta importante es mejorar la calidad de vida del enfermo ayudándole a tener un bienestar físico, psicosocial y espiritual adecuados y mediante cuidados paliativos en las fases terminales.

Algunos de los cánceres más frecuentes, como el de mama, el de cuello uterino, el bucal o el colorrectal tienen probabilidades de curación elevadas cuando se detectan de forma temprana y se tratan de acuerdo con las prácticas óptimas.

También se logran altas tasas de curación de otros tipos de cáncer, como el seminoma y distintos tipos de leucemias y linfomas infantiles, si se proporciona un tratamiento adecuado, incluso cuando hay células cancerosas en otras zonas del cuerpo.

Sin embargo, se observan variaciones significativas en la disponibilidad de tratamiento entre los países en función de su nivel de ingresos. Según diversos informes, más del 90% de los países de ingresos altos ofrecen un tratamiento integral del cáncer, mientras que en los países de ingresos bajos esta proporción es inferior al 15%.

Cuidados paliativos

La finalidad de los cuidados paliativos no es curar el cáncer, sino aliviar los síntomas que causa y mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias. Los cuidados paliativos pueden ayudar a vivir con más comodidad y se necesitan especialmente en los lugares donde una proporción elevada de los pacientes están en etapas avanzadas de la enfermedad y tienen pocas posibilidades de curación.

En más del 90% de los enfermos que se encuentran en esas etapas, los cuidados paliativos permiten aliviar los problemas físicos, psicosociales y espirituales.

Las estrategias eficaces de salud pública, que abarcan la atención comunitaria y domiciliaria, son esenciales para ofrecer servicios de cuidados paliativos y de alivio del dolor a los pacientes y sus familias.

Se recomienda encarecidamente mejorar el acceso al tratamiento oral con morfina para aliviar el dolor moderado o intenso causado por el cáncer, que aqueja a más del 80% de los enfermos oncológicos en fase terminal (3).

Respuesta de la OMS

En 2017, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la resolución WHA70.12 sobre la prevención y el control del cáncer en el contexto de un enfoque integrado, en la que se insta a los Estados Miembros y a la OMS a acelerar la aplicación de medidas encaminadas a

alcanzar las metas detalladas en el Plan de Acción Mundial para la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles 2013-2030- en inglés y la Agenda 2030 de las Naciones Unidas para el Desarrollo Sostenible a fin de reducir la mortalidad prematura por cáncer.

La OMS y el CIIC colaboran con otras organizaciones del sistema de las Naciones Unidas, incluido el Organismo Internacional de Energía Atómica, y con sus asociados con estos objetivos:

- aumentar el compromiso político con la prevención y el tratamiento del cáncer;
- coordinar y llevar a cabo estudios sobre las causas del cáncer y los mecanismos de la carcinogénesis en el ser humano;
- hacer un seguimiento de la carga de cáncer (como parte de la labor de la Iniciativa mundial para la elaboración de registros oncológicos);
- determinar cuáles son las «inversiones óptimas» y otras estrategias prioritarias y rentables de prevención y control del cáncer;
- elaborar normas e instrumentos para orientar la planificación y ejecución de las intervenciones de prevención, diagnóstico precoz, tamizaje, tratamiento, cuidados paliativos y seguimiento, tanto para los adultos como para los niños;
- reforzar los sistemas de salud en los ámbitos nacional y local para que mejoren el acceso a los tratamientos oncológicos;
- establecer un programa de prevención y control del cáncer en el informe de la OMS sobre el cáncer de 2020;
- como parte de la Estrategia Mundial para Acelerar la Eliminación del Cáncer del Cuello Uterino, asumir el liderazgo y proporcionar asistencia técnica para ayudar a los gobiernos y a los asociados a establecer y mantener programas de control de alta calidad dedicados a ese tipo de cáncer;
- mejorar el control del cáncer de mama y reducir las muertes evitables producidas por este centrándose en la promoción de la salud, el diagnóstico oportuno y el acceso a la atención con miras a aplicar de forma más amplia y coordinada la Iniciativa Mundial de la OMS contra el Cáncer de Mama;
- ayudar a los gobiernos a mejorar la supervivencia de los niños al cáncer mediante ayudas a los países, las redes regionales y la acción mundial como parte de la Iniciativa Mundial de la OMS contra el Cáncer Infantil, utilizando el marco *CureAll*;
- aumentar el acceso a los antineoplásicos esenciales, en particular a través de la Plataforma Mundial para el Acceso a los Medicamentos contra el Cáncer Infantil; y
- prestar asistencia técnica para la transferencia rápida y eficaz de las prácticas óptimas a los países en desarrollo.

4.2 Bases moleculares del cáncer

El cáncer se desarrolla a partir de la acumulación y selección sucesiva de alteraciones genéticas y epigenéticas, que permiten a las células sobrevivir, replicarse y evadir mecanismos reguladores de apoptosis, proliferación y del ciclo celular.¹

Los mecanismos responsables de mantener y reparar el DNA pueden verse afectados por mutaciones.² Las mutaciones pueden ser hereditarias o esporádicas y pueden presentarse en todas las células de la economía o sólo en las células tumorales. A nivel de nucleótido,

estas mutaciones pueden ser por sustitución, adición o delección y estas mutaciones alteran la fisiología celular induciendo a la transformación de la misma.³ Varios oncogenes, incluyendo *ras*, *myc*, *fos* y *c-fms*, a los cuales nos referimos más adelante, pueden ser activados por mutaciones puntuales que llevan a la sustitución de aminoácidos en porciones críticas de las proteínas.

El descubrimiento de que los virus RNA producían tumores (retrovirus), surgió de la observación que la producción del tumor era el resultado de la introducción de oncogenes virales dentro del genoma celular del huésped. Al mismo tiempo se observó que el DNA de varios tumores humanos difería del tejido no tumoral, y que el elemento responsable de la transformación maligna podría inducirse en otras "células blanco". La homología del oncogén viral, al oncogén celular fue establecida en 1976 por Stehelin⁴ con su trabajo en el virus del sarcoma de Rous y el gen *src*, responsable de tumor en pollos; desde entonces varios oncogenes han sido descubiertos. Además, se demostró que los oncogenes celulares activados existen como protooncogenes y que su mutación o expresión anormal conduce a la transformación maligna. Estos protooncogenes pueden ser divididos de acuerdo con la función celular.

El grupo más pequeño de oncogenes está formado por un subgrupo de factores de crecimiento e incluye *c-sis*, que produce el factor de crecimiento derivado de plaquetas (sus siglas en inglés PDGF); *hst/K-fgf*, productor de factor de crecimiento de angiogénesis; y el *int-2* que produce otros factores de crecimiento. Los receptores de factores de crecimiento forman otra clase de proto-oncogenes e incluyen *erb-B1*, *erb-B2*, *met*, *c-fms*, *kit*, *trk*, *ret* y *sea*. En la estructura de estos genes se incluyen los dominios proteicos para la unión de ligandos, transmembrana y dominios catalíticos transmembrana, los cuales en la mayoría de los genes son una cinasa de tirosina que cataliza la transferencia de un grupo fosfato hacia la proteína blanco. La activación oncogénica lleva a la activación constitutiva del receptor en ausencia de ligando.

En el progreso de señalización de la membrana celular hacia el núcleo, participan el grupo de oncogenes transductores de señales que está constituido por *proteín-cinasas* citoplasmáticas (*abl*, *fes*, *fgr*, *lck*, *src*, *yes*, *raf-1*, *mos* y *pim-1*) y proteínas unidas a GTP (*H-K*, *N-ras*, *gsp* y *gip-2*). Aunque algunas de las cinasas son treonina-cinasas y serina, la mayoría son tirosin-cinasas y comparten homología en su dominio catalítico. La activación oncogénica parece alterar la función de los dominios de regulación negativa, los cuales permiten a estas enzimas fosforilar constitutivamente sus sustratos.

Los oncogenes unidos a GTP forman un pequeño subgrupo de proteínas unidas a guanina (proteínas G), que son responsables de la transmisión de señales de ligandos de superficie celular (incluyendo los factores de crecimiento, hormonas y neurotransmisores) hacia eventuales efectores como adenilato ciclasa o fosfolipasa C. Esta transducción mediada por conversión de GTP hacia GDP involucra a las proteínas activadoras de GTPasa (GAP). Las proteínas G tales como los oncogenes de la familia, se activan a través de amplificación o por mutaciones puntuales que alteran la unión GTP o la actividad de GTPasa, llevando a la estimulación prolongada de las enzimas efectoras.

El grupo más grande de proto-oncogenes consiste de reguladores transcripcionales (*erbA-1*, *erbA-2*, *ets-1*, *ets-2*, *fos*, *jun*, *myb*, *c-myc*, *L-myc*, *N-myc*, *reí*, *ski*, *H0X11*, *Lyt-10*, *lyt-*

I, Tal-1, E2A, PBX1, RAR α , rhombotin/Ttg-1, rhombotin-2/Ttg-2). Estos genes contienen diferentes dominios funcionales que regulan la unión del DNA y las interacciones proteína-proteína. La expresión de estos genes está regulada para responder a las señales de proliferación/diferenciación.

Las bases teóricas y la evidencia de los genes supresores de tumores se originaron del trabajo de Knudson⁵ en su investigación sobre el retinoblastoma familiar y esporádico. El análisis citogenético de familias con retinoblastoma demostró deleción del cromosoma 13q14 en cada célula del paciente. Las investigaciones futuras demostraron pérdida de la función, por deleción o mutación del segundo alelo o alelo remanente del gen Rb. En los casos de retinoblastoma esporádico, la pérdida del primero y segundo alelo Rb están confinadas a las células del tumor y por lo tanto requiere de dos pasos en los que se alteren o pierdan ambos alelos. La pérdida de función del gen Rb se asocia a otros tipos de cáncer, como el de mama, próstata, células pequeñas de pulmón y algunas neoplasias hematopoyéticas. La proteína codificada por este gen es un regulador transcripcional y el blanco de inactivación durante la oncogénesis por los productos proteínicos de los virus tumorales DNA: papiloma virus,⁶ virus simiano 40⁷ y adenovirus E1A.⁸

El gen p53 es el segundo gen supresor de tumores, la pérdida de su función se implica en el desarrollo de cáncer de colon, mama, pulmón y cerebro; además del síndrome de cáncer familiar Li-Fraumeni,⁹ que ocurre de manera similar al retinoblastoma familiar, con pérdida de la función de un alelo en todas las células, seguido por la pérdida del segundo alelo en la célula tumoral.¹⁰ La inactivación puede ocurrir a través de la pérdida cromosómica o mutación. El gen Bcl-2¹¹ es un gen regulador de la muerte celular programada (apoptosis). La proteína Bcl-2 funciona en la membrana celular de la mitocondria, prolongando la vida de la célula individual, previniendo su apoptosis. El incremento en la vida de las células afectadas puede no conferir una transformación maligna, pero permite la activación de proto-oncogenes o la pérdida de la función de los genes supresores de tumores.¹²

CICLO CELULAR

El intervalo entre cada división celular es definido como ciclo celular. Cada ciclo celular consiste en cuatro fases ordenadas y estrictamente reguladas, denominadas G1 (brecha o gap 1), S (síntesis de DNA), G2 (brecha o gap 2) y M (mitosis/meiosis). La síntesis del DNA ocurre en la fase S, la separación de cromosomas y división celular ocurre en la fase M, y las fases G1 y 2, son de crecimiento. Las células mamíferas quiescentes que no están activamente en crecimiento residen en la fase G0, un estado de descanso. Los factores que modulan la salida de G0 y la progresión a G1 son cruciales para determinar la frecuencia del crecimiento.¹³

El ciclo celular regula la duplicación de la información genética. Los puntos de restricción son pausas en el ciclo celular durante los cuales se asegura la duplicación del DNA y permiten editar y reparar la información genética que cada célula hija recibe. Antes que las células no transformadas pasen al punto de restricción requieren de factores de crecimiento y nutrientes específicos. Posterior al paso del punto de restricción, la progresión es factor y nutriente independiente. Debido a que la célula es dependiente de varios estímulos

extracelulares durante la fase G1, esta fase es considerada un punto primario en la regulación del crecimiento.¹⁴

Controladores del ciclo celular

Los estudios genéticos identificaron al gen crítico, *cdc2*, que controla la progresión del ciclo celular. El producto genético de *cdc2* regula la transición de la fase S y M. Este gen codifica una proteína-cinasa serina/treonina de 34kDa (*p34^{cdc2}*). Actualmente se conocen varios homólogos de *cdc2* y son llamados cinasas dependientes de ciclinas (cdks).¹⁵

Los estudios bioquímicos muestran que la proteína *cdc2* está presente en niveles constantes a través del ciclo celular con actividad oscilante, lo cual implica que factores exógenos regulan su actividad. Se han estudiado dos principales mecanismos postraslacionales: subunidades y modificaciones covalentes por fosforilación. Las ciclinas son sintetizadas durante la interfase y son destruidas abruptamente al final de la mitosis. Al inicio se identificaron dos ciclinas (A y B), actualmente se conocen seis familias de genes de ciclinas en mamíferos, éstas son clasificadas por su secuencia homóloga y por el punto dentro del ciclo celular en el cual tienen su función. Son divididas en dos clases funcionales: las que actúan en G2/M (ciclinas B1 y B2)¹⁶ y las que actúan en G1/S (ciclinas C, D y E).^{17,18} La ciclina A es la excepción, ya que está presente de la fase S a la M.¹⁹

La nueva familia de genes supresores de tumores, implicados en la regulación del ciclo celular aberrante, tienen la función de evitar la progresión del ciclo celular al interferir con la activación de ciclinas/cinasas de cdk. Las tres principales proteínas inhibidoras de cinasa de cdk son p21, p27 y p16.²⁰⁻²² Estos productos genéticos detienen el crecimiento en ausencia de factores de crecimiento, por reguladores negativos del crecimiento como el factor de crecimiento transformante beta o por agentes que dañan el DNA induciendo la expresión de p53; en tales casos las células responden produciendo estas proteínas inhibidoras ciclinas/cdk.²³

Ciclinas de fase G2/M

Las ciclinas B son necesarias para llegar a la mitosis y su degradación es necesaria para salir de la misma. Son degradadas abruptamente en la transición de metafase-anafase. Cuando las ciclinas están mutadas hay arresto en la metafase debido a que no se pueden degradar.

La ciclina A se sintetiza durante la fase S y es degradada durante la metafase, poco antes de la destrucción de la ciclina B. La mutación en la ciclina A previene la progresión de la fase S y M. La ciclina A, pero no la B, se asocia con proteínas reguladoras del crecimiento celular, como el producto del gen del retinoblastoma (Rb), el factor de transcripción E2F y la oncoproteína E1A del adenovirus. Hasta el momento no se ha aislado un homólogo de ciclina A en levaduras, sugiriendo un papel crítico en el control del ciclo celular en eucariontes.

Ciclinas de fase G1/S

Las ciclinas G1/S se clasifican como C, D y E, se expresan específicamente durante la fase G1 y S. Las ciclinas E son asociadas con cdk2. El complejo E-cdk2 también se combina con otras proteínas reguladoras celulares como Rb y E2F. Las ciclinas D se asocian con cdk2, 4 y 5; el complejo ciclina D-cdk4 fosforila específicamente el producto del gen Rb; los complejos ciclina D1 y D3-cdk2 se asocian con el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA).²⁴ En la figura 1 se ejemplifican los eventos más importantes del ciclo celular.

Factores de crecimiento

La comunicación intercelular es crítica para el desarrollo embrionario y diferenciación de los tejidos, así como para la respuesta sistémica a heridas e infecciones. Estas complejas vías de señalización son en gran parte reguladas por factores de crecimiento, éstos pueden influir en la proliferación celular por vías positivas o negativas e inducir una serie de respuestas en células blanco-específicas. La interacción de un factor de crecimiento con su receptor por una unión específica, activa la cascada de eventos bioquímicos intracelulares. Las moléculas que regulan estas respuestas son llamadas segundos mensajeros.

Receptores de los factores de crecimiento

Estos receptores tienen varios dominios, como los ligandos de unión extracelular, transmembrana, protein-cinasa de tirosina y de carboxilo terminal. La activación del receptor puede suceder por dos mecanismos: por cambios conformacionales en el dominio externo del receptor y por dimerización u oligomerización del receptor inducida por el ligando de unión.²⁵

1. *Familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF)*. Esta familia incluye el factor de crecimiento transformante alfa (TGF α), factor de crecimiento similar al EGF de unión a heparina, factor de crecimiento derivado de schwannoma, amfirregulina y betacelulina. Estas proteínas comparten similitudes de secuencia, así como alta afinidad por el receptor del EGF y efectos mitogénicos en células con respuesta al EGF. Hay cuatro receptores del EGF, designados como ERBB 1, 2, 3 y 4.^{26,27}

2. *Familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)*. Hay nueve miembros conocidos de esta familia, también llamados factores de crecimiento de unión a la heparina. Debido a que ésta puede unirse a estas proteínas y potenciar su actividad biológica; éstos incluyen al FGF ácido (FGF1), FGF básico (FGF2), int-2 (FGF3), hst/ KS3 (FGF4), FGF5, FGF6, factor de crecimiento de queratinocitos (FGF7), factor de crecimiento inducido por andrógenos (FGF8) y factor activador glial (FGF9). Los FGFs son mitogénicos para las células mesenquimatosas, neuroectodérmicas y de origen epidérmico, y su sobreexpresión puede ocasionar transformación maligna. Algunos FGF mantienen la supervivencia neuronal, inducen la diferenciación de adipocitos y de células neuroepiteliales y puede inhibir la diferenciación de las células musculares.²⁸

3. *Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)*. También llamado hepatotropina o hepatopoyetina. Tiene actividad de regeneración de las células hepáticas, es mitógeno para los melanocitos, células renales tubulares, endoteliales y algunas epiteliales. Parece ser idéntico a los factores que interactúan en la dispersión de las células endoteliales y vasculares.²⁹

4. *Familia del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)*. La insulina se involucra en la regulación de las respuestas anabólicas, como la captura de glucosa, lipogénesis, transporte de iones y aminoácidos; también estimula la síntesis del DNA y el crecimiento celular. Las funciones de los IGF I y II, se reconocieron como factores séricos que interactúan con la hormona de crecimiento para estimular al tejido esquelético, por lo que anteriormente se llamaban somatomedinas. La somatomedina C es idéntica al IGF tipo I y el factor estimulante de la multiplicación es idéntico al IGF tipo II. Los principales efectos biológicos de los IGF son la estimulación de la replicación celular. Los receptores para IGF tipo I poseen actividad de tirosin–cinasa, en contraste con los receptores del IGF tipo II, el cual carece de esta actividad.³⁰

5. *Neurotrofinas*. El prototipo es el factor de crecimiento neural (NGF), el cual ayuda a la supervivencia y diferenciación de las neuronas simpáticas y sensoriales del sistema nervioso periférico e influye en el desarrollo y mantenimiento de las neuronas colinérgicas cerebrales. La segunda neurotrofina es el factor neurotrófico derivado del cerebro. Ambas neurotrofinas se unen con alta afinidad a miembros de la familia de tirosin–cinasa (trk), un producto de proto–oncogén con actividad de protein–cinasa de tirosina y con menor afinidad a p75.³¹

6. *Familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)*. Es uno de los principales mitógenos de las células del tejido conectivo; consiste en dos cadenas (A y B). Las células del tejido conectivo y glial tienen gran sensibilidad a sus efectos mitógenos. Los receptores α y β del PDGF se activan por dimerización. El PDGF se expresa por varios tumores humanos como osteosarcoma, melanoma, oligodendroglioma, etc.³² El factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF)^{33,34} es un mitógeno potente de las células endoteliales de los pequeños y grandes vasos, además de que promueve la angiogénesis; carece de efecto sobre fibroblastos, las células epiteliales de la córnea, los queratinocitos o las células de la corteza suprarrenal. El factor de crecimiento placentario (PGF) es otro miembro de esta familia y su secuencia es similar a la de VEGF y PDGF. No hay reportes de fosforilación por tirosina, por lo que es probable que Fit regule los efectos biológicos de VEGF/VPF en el endotelio capilar.

7. *Factores de crecimiento para células hematopoyéticas*. El crecimiento, la supervivencia y la diferenciación de las células hematopoyéticas son regulados por diversos polipéptidos (aproximadamente 18), entre los cuales están las interleucinas, factores estimulantes de colonias y la eritropoyetina. La señalización de la mayoría de estas moléculas se regula por miembros de la superfamilia de receptores para hepatopoyetina, aunque el factor de crecimiento de macrófagos y el factor de células madre usan receptores protein–cinasa de tirosina. El factor estimulante de colonias–I (CSF–I), también es llamado factor estimulante de macrófagos (M–CSF), se sintetiza por macrófagos y monocitos activados, así como fibroblastos y otras células mesenquimatosas, regula la proliferación y diferenciación de los precursores de fagocitos mononucleares y se requiere para la supervivencia de monocitos

y macrófagos maduros. El receptor del CSF-I es codificado por el proto-oncogén *c-fms* y se considera miembro de la familia de los receptores del PDGF, ya que son similares en su secuencia primaria. La expresión de este receptor está limitada a los monocitos, macrófagos y sus progenitores. Este oncogen puede llegar a ser activado por mutaciones dentro del dominio extracelular que inducen constitutivamente la actividad de protein-cinasa de tirosina.³⁵ El factor de células madre (SCF), participa en la melanogénesis, hematopoyesis y gametopoyesis. El producto del proto-oncogén *c-kit* es el receptor de SCF, miembro de la familia del receptor de PDGF, inicialmente reconocido como el gen transformante del virus del sarcoma felino.

SEÑALES DE TRANSDUCCIÓN (DE LOS RECEPTORES TIROSIN-CINASA)

El conocimiento de la cascada de eventos bioquímicos activada por la estimulación de receptores tirosin-cinasa aumentó en los últimos años y hoy proporciona evidencia de la importancia de estas vías de señalización en el cáncer. El PDGF sirve como prototipo para la identificación de los componentes de estos sistemas. Ciertas moléculas se asocian físicamente y/o se fosforilan por el receptor cinasa PDGF. Las conocidas hasta el momento son fosfolipasa C (PLC- γ), cinasa de fosfatidil inositol 3 (PI-3K), p21 ras, proteína activadora de GTPasa (GAP) y tirosin-cinasas *src*. Todas éstas comparten homología con *src* en las regiones 2 y 3, por lo que se llaman SH. El producto del proto-oncogén *fas* se relaciona físicamente con el receptor y con la tirosina fosforilada, aunque esta última carece de los dominios SH 2 y 3. PLC- γ , está involucrado en la generación de dos segundos mensajeros importantes, trifosfato de inositol y diacilglicerol. El primero causa liberación de calcio intracelular y el segundo activa proteín-cinasas C (PKC). Los segundos mensajeros aparecen rápidamente en las células después de la estimulación por factores de crecimiento tales como el PDGF. El incremento relativo en su síntesis se correlaciona con la habilidad del receptor cinasa específico para inducir la fosforilación de tirosina del PLC- γ .

PI-3K fosforila el anillo inositol en la tercera posición de PI y llega a asociarse físicamente con varias tirosin-cinasas activadas. La subunidad de proteína (85kDa) contiene dos dominios SH2 y SH3 y su tirosina fosforilada, que por sí misma carece de actividad PI-3K. El dominio catalítico se asocia con una proteína de 110 kDa, que es parte de un complejo heterodímero con la proteína de 85kDa.

GAP tiene íntima relación con la función de las proteínas Ras y *ras* codifica a p21, que es un componente crítico en las vías de señalización mitogénicas intracelulares debido a que *ras* p21 oncogénicamente activado induce síntesis de DNA. Las mutaciones que causan la activación oncogénica de *ras* llevan a la acumulación de *ras* p21 GTP; GAP estimula la actividad GTPasa inherente en *ras* p21 y comúnmente las mutaciones oncogénicas en *ras* bloquean esta habilidad. GAP es un regulador negativo de la función de *ras*, también participa en complejos *ras* p21 como un efector en las funciones de señalización; por lo tanto, las mutaciones que dañan las interacciones *ras* p21 con GAP también bloquean las funciones biológicas de *ras*.

La habilidad de varios receptores cinasas para interactuar con sustratos conocidos, difiere marcadamente; el receptor cinasa de PDGF interactúa con PLC- γ , PI-3K y GAP, mientras

que el receptor de CSF-I tiene mínima afinidad por PLC- γ o GAP; el receptor de EGF y erbB-2 son ineficientes para la fosforilación de tirosina GAP; los receptores de FGF inducen fosforilación de tirosina del sustrato conocido como p90, lo cual no se logra con ningún otro receptor. Las señales del receptor de insulina se llevan a cabo únicamente a través de la proteína IRS-I.

Las proteínas de señalización (localizadas por debajo del receptor en la vía de transducción de señales mitogénicas) se pueden clasificar en dos grupos: el tipo I con función enzimática, incluyen *src*, PLC- γ , GAP, fosfatasa de tirosina de PRPIC y al oncogén *vav*. El tipo II, son proteínas que sirven como adaptadores o subunidades reguladoras de las proteínas de señalización, ya que carecen de actividad catalítica. Incluyen la subunidad p85 de PI-3K, *c-crk*, *nck*, *she* y *sem5/GRB2/ASH*; *nck* y *she* son genes de transformación potente.

Las cinasas de proteínas activadoras de mitosis (MAP) son gatillos para las vías de transducción de señales. Las MAP se designaron al inicio como proteínas de 41–45 kDa que eran rápidamente fosforiladas en residuos de tirosina siguiendo un tratamiento de factor de crecimiento celular o como resultado de la transformación por oncogenes que codifican para cinasa de tirosina. Las MAP han sido designadas de acuerdo con su sustrato: cinasas de ERT (cinasa treonina del receptor del EGF), cinasas de MAP-2 (cinasa de la proteína de mielina básica) y cinasas de RSK (cinasa-cinasa de la proteína S6 ribosomal). A todas éstas se les conoce como ERKs (cinasas reguladoras de señales extracelulares).

Las características más importantes en la vía de la señalización de factores de crecimiento a través de MAP cinasas empiezan a ser claras, quizás el evento más temprano en desencadenar la cascada de señales es la activación de *ras* p21, el cual en forma directa o indirecta activa la cinasa treonina/serina de Raf (producto del proto-oncogén *raf*). Las formas activadas oncogénicamente de Raf resultan de deleciones o mutaciones en su dominio terminal y se han identificado en varios tumores. El producto del oncogén *raf* incrementa la actividad de cinasa de treonina/serina. La cinasa de Raf es el activador directo de la cinasa de MAP; siguiendo la fosforilación de la cinasa de MAP, ocurre la transcripción genética del producto del proto-oncogén *jun*, el factor de transcripción p62 y *Myc*; también fosforila a RSK y aunque su sustrato principal es la proteína S6 ribosomal, el producto del proto-oncogén *Fos* y una proteína nuclear designada SRF también pueden ser sus blancos.

Se han hecho diversas investigaciones para conocer las conexiones entre las señales bioquímicas que salen primariamente del receptor y viajan hasta el núcleo celular, resultando en la activación transcripcional de genes específicos y la inactivación de otros. Estos factores transcripcionales incluyen: *jun*, *fos*, *myc*, *myb*, *re1* y *ets*, identificados inicialmente como oncogenes virales y posteriormente ligados a las vías de señalización mitogénica. *Jun* y *fos* son genes inducidos tempranamente por una amplia variedad de factores de crecimiento en varios tipos celulares; la expresión de *myc* también es inducida por la estimulación de factores de crecimiento y su función es crítica para la proliferación celular normal.

En la figura 2 se esquematizan los eventos más importantes que ocurren con los factores de crecimiento, sus receptores y la cascada de señales.

Considerando la cascada de eventos que lleva a la proliferación celular inducida por el factor de crecimiento, el punto de ataque más obvio parecería ser la interacción inicial entre el factor de crecimiento y su receptor en la superficie de la célula tumoral, por medio de antagonistas específicos (contra los sitios de unión, el receptor o el factor de crecimiento), producción de anticuerpos monoclonales que neutralicen la función del factor de crecimiento o al receptor. Es un hecho que la terapia molecular se va incorporando a la terapia actual contra el cáncer.

GENES SUPRESORES DE TUMORES

El concepto de los genes supresores de tumores (GST), proviene de experimentos genéticos en células somáticas, donde la hibridación entre células cancerosas y células normales, fue no tumorigénica, lo que sugiere que la presencia de uno o varios genes de las células normales eran dominantes y capaces de suprimir el potencial tumorigénico de las células cancerosas. Con el avance en la tecnología genética, se hizo posible analizar fusiones microcelulares que contenían cromosomas humanos normales del padre y células cancerosas, resultando un híbrido no productor de tumor. Con estos experimentos se han detectado varios cromosomas portadores de GST (Cuadro 1).

Estas ideas recibieron apoyo de los estudios epidemiológicos realizados por Knudson⁵ en retinoblastomas, quien postuló que había un locus genético que más tarde fue llamado gen *Rb*. Los pacientes con presentación temprana y con tumores bilaterales heredaban una copia genética defectuosa de este gen y un alelo normal. Con mayor frecuencia (95%), las mutaciones surgen del alelo normal y los tumores aparecen en edades tempranas de la vida. Los pacientes con tumor unilateral único heredan dos alelos normales o silvestres de *Rb*. De manera infrecuente (una en 30,000 personas) dos mutaciones independientes ocurren en el mismo gen, destruyendo el gen *Rb* y resultando en cáncer. Por este postulado es el concepto de que un gen normalmente previene el desarrollo de cáncer o el crecimiento de tumores y que ambas copias de genes deben estar perdidas para dar origen al cáncer. En la forma hereditaria del retinoblastoma, hay una mutación heredada y una somática, mientras que en la forma esporádica ocurren dos mutaciones somáticas (Figura 3).

La existencia de los GST ha permitido un mejor entendimiento de la predisposición genética al cáncer, el tipo celular o tejido específicamente asociado con algunos genes anormales y sus productos, así como la reproducibilidad en las anomalías cariotípicas de ciertos cánceres. La existencia de los GST y de los oncogenes fue postulada hace más de 20 años y actualmente se reconocen varias diferencias entre ambos (Cuadro 2).

Las mutaciones que activan a los proto-oncogenes hacia oncogenes pueden residir en el gen estructural y alterar directamente al producto proteico o en algunos casos son encontradas en la porción reguladora de un gen y condicionan la sobreproducción del producto proteico normal. En ambos casos el producto genético alterado gana una función, resultando en una continua señalización o una señal anormal para la proliferación o crecimiento celular. Este tipo de mutaciones son dominantes para el alelo silvestre y no hay selección futura en este gen para la acumulación de mutaciones en este locus. En contraste, los productos de los GST actúan de alguna forma para detener la proliferación celular, aun

en presencia de señalizaciones anormales, en este contexto los GST son reguladores negativos de la proliferación celular y la pérdida o mutación de un alelo no impacta en la función del otro, por lo que ambos alelos deben estar mutados para inactivar la función del gen.

Debido a que la mutación de un oncogén actúa de modo dominante para contribuir a la proliferación anormal, es poco probable que un feto que hereda tal mutación pueda sobrevivir normalmente a término, generalmente hay muerte intrauterina y pocas veces son encontradas en la línea germinal. Sin embargo, en algunos casos las mutaciones de los GST pueden no desarrollar un fenotipo en estado de heterocigoto y los individuos con mutaciones germinales en *Rb* y *p53* nacen normalmente. En ambos casos, hay una predisposición alta para cáncer, que con frecuencia muestran preferencia por algún tipo celular o tejido. Así, los pacientes que heredan una mutación de *Rb* frecuentemente (95%) desarrollan retinoblastomas y si este tumor es curado, el individuo tiene un alto riesgo de desarrollar un sarcoma osteogénico. La predisposición genética para el desarrollo de cáncer por el locus *Rb* y *p53* resulta en una preferencia por un tipo celular o tejido por esta enfermedad y esto no se debe a una expresión restringida a un tejido de estas dos proteínas, ya que ambas pueden ser detectadas en todos los tejidos del cuerpo; sin embargo, la pérdida de función de ambos genes tiene un efecto diferente en cada tejido. Algunos tejidos dependen solamente de estos GST para regular la proliferación celular, como los retinoblastos; mientras que otros tejidos pueden utilizar a los GST como amortiguadores en contra de la proliferación celular anormal (esto se observa con algunos oncogenes como el *bre-abl* en el cromosoma Filadelfia de la leucemia mieloide crónica).

GEN DEL RETINOBLASTOMA Y SU PROTEÍNA

El gen *Rb* reside en 200 kb de ADN en el cromosoma 13 banda 14 y está formado de 27 exones, su proteína está localizada en el núcleo celular y pesa de 10 a 110 kDa. Esta proteína se encuentra en las células en reposo, en fase G₀ o G₁, formando un complejo con el factor de transcripción llamado E2F, éste regula la activación transcripcional de varios genes virales y celulares, el cual a su vez regula enzimas que sintetizan nucleótidos y polimerizan el DNA. Cuando el complejo *Rb-E2F* se expone a la proteína E1A del adenovirus, el E2F es liberado y aumenta su habilidad para transcribir DNA y activar genes para que la célula entre a la fase S del ciclo. *Rb* también regula otras proteínas o factores de transcripción de la misma manera. Las mutaciones en el sitio de unión de *Rb*, liberan al factor de transcripción e impiden regular sus actividades en el ciclo celular. Los productos que liberan oncogenes virales actúan uniéndose al *Rb* (con mayor afinidad que E2F) y liberando los factores de transcripción.³⁶

GEN P53 Y SU PROTEÍNA

El gen *p53* en humanos reside en 20 kb de DNA del 7p13.1, está compuesto de 11 exones que producen ARNm de 2.2–2,5 kb y se expresan en casi todos los tipos celulares de los tejidos del cuerpo. La proteína del gen *p53* está formada por 393 residuos de aminoácidos

y es una fosfoproteína nuclear. De acuerdo con su secuencia de aminoácidos se le conocen tres dominios o unidades funcionales: el residuo de aminoácido 1, que contiene residuos de serina que son fosforilados por cinasas; el segundo dominio es el responsable de unir secuencias específicas de DNA de *p53* y el dominio carboxilo terminal, que contiene residuos que son fosforilados por actividad de cdk, encadenando a *p53* para su actividad cinasa en el ciclo celular.

Las mutaciones de *p53* se han detectado en varios carcinomas (ano, cerebro, colon, esófago, estómago, hígado, pulmón, linfomas, ovario y próstata). La mayoría de las veces (87%) la mutación consiste en pérdida de producción de su proteína (mutación sin sentido). Las mutaciones somáticas *dep53* se encuentran en 50–60% de los cánceres humanos y también se pueden encontrar en mutaciones germinales de algunas familias, como en el síndrome de Li–Fraumeni. Estos pacientes, además, tienen un alto riesgo de desarrollar segundas neoplasias a lo largo de su vida.

El fenotipo de los genes *p53* mutados y sus productos genéticos resultan de uno de tres eventos: el primero resulta en pérdida de la función para la supresión del crecimiento celular; el segundo consiste en ganancia de una nueva función para promover el crecimiento tumoral y el tercero en aumento en la inmortalización celular. La vida media de la proteína silvestre *dep53* es sólo de 20 minutos, mientras que la de las proteínas mutadas es de horas, lo cual resulta en concentraciones mucho mayores de proteínas *p53* en células transformadas y en tejido tumoral. El *p53* actúa como un factor de transcripción o un activador transcripcional, las formas mutadas de la proteína *p53* tiene habilidad reducida o inhabilidad para unirse al DNA. Hay varios mecanismos para inactivar el gen supresor de tumores *p53* en cáncer, la primera y más común en cánceres humanos es por mutación; la segunda es por la vía de productos oncogénicos virales, tales como la proteína E6 del VPH 16 o 18 en cáncer cervical y la tercera vía es por amplificación del gen *mdm2*, que se observa en varios sarcomas humanos. Recientemente se ha descrito un cuarto mecanismo, que resulta en la inactivación de la función *dep53* por localización intra–citoplásmica de la proteína *p53*.

El antígeno SV40 T se une al *p53* tipo silvestre y bloquea su habilidad para unirse a secuencias específicas de DNA; la proteína E1B del adenovirus y las proteínas 18 y 16 del virus de papiloma humano (VPH), bloquean la habilidad *dep53* para estimular la expresión de genes regulados por éste.³⁷

ONCOGENES

El cáncer es un desorden que resulta de cambios genéticos en la célula por mutaciones adquiridas a través del tiempo en múltiples genes o por mutaciones en genes clave que predisponen a cánceres específicos. Por otro lado, se encuentra la etiología infecciosa del cáncer, en la que algunos virus tumorales inducen transformación al afectar directamente a la célula. Los estudios de oncogénesis viral sugieren que el fenotipo maligno puede ser inducido por uno o varios eventos en genes particulares y que tales genes pueden ser transmitidos por virus. La transformación resulta de la activación o mutación de genes reguladores clave que codifican productos con efecto pleiotípico profundo en el

crecimiento y diferenciación celular. Estos genes celulares o virales responsables de inducir o mantener el fenotipo maligno se conocen como oncogenes, mientras que sus formas normales o no alteradas son conocidas como proto-oncogenes. Los tumores humanos se desarrollan como resultado de la transmisión viral de tales genes o de la activación de genes funcionalmente similares que se encuentran en el genoma vertebrado humano. Las mutaciones no son el único mecanismo para activar a los oncogenes, en algunos casos como el proto-oncogén viral *gag*, la proteína de fusión es activada. En la mayoría de los casos, la transformación es dependiente de la yuxtaposición del proto-oncogén hacia la porción terminal viral (LTR). El resultado de esta yuxtaposición es la sobreexpresión o la pérdida de la regulación transcripcional de la proteína, lo cual incrementa el producto proteínico del gen, ocasionando cambios en su estructura o expresión, con niveles altos o en tiempos inapropiados, lo que implica la oncogenicidad. Los retrovirus pueden inducir algunos tumores con una larga latencia (meses) y con pocos tumores; lo contrario sucede con los virus transformantes que tienen latencias cortas (semanas) y pueden inducir múltiples tumores.

Los virus conocidos hasta el momento que contribuyen a la formación de tumores son pocos (Cuadro 3), por lo que la etiología viral del cáncer no ha sido demostrada en la mayoría de los tumores humanos.

Cuando los oncogenes virales fueron caracterizados se hicieron varias observaciones, como que algunos oncogenes pueden transformar fácilmente células NIH 3T3, mientras que otros no. Las propiedades más importantes y claves del fenotipo modificado son la transformación morfológica y la inmortalización de las células. Los oncogenes como el *v-src*, *v-raf* y la proteína media del poliomavirus T, miembros de la familia *ras*, se consideran oncogenes que inducen transformación morfológica. Los oncogenes *v-muy*, *v-myb* y el antígeno del poliooma T, son genes inmortalizantes sin capacidad transformante.

Muchos de los oncogenes se encuentran en la membrana o en el citosol celular y codifican elementos para las vías de transducción de señales. Otro gran grupo de éstos codifica proteínas nucleares, como *myc*, *myb*, *fos*, y *erbA*. Pueden actuar afectando la regulación del ciclo celular, inhibiendo las vías normales involucradas en diferenciación, apoptosis o estimulación del ciclo celular.

La activación de los oncogenes en tumores humanos tiene especificidad por algunos tejidos; la amplificación del gen *N-myc* ocurre comúnmente en el neuroblastoma y en el cáncer pulmonar de células pequeñas, pero es extremadamente raro en otros tumores sólidos de adultos. La traslocación *bcr-abl* casi siempre está presente en la leucemia mieloide crónica y es particular para esta enfermedad y sus variantes. El gen *ras* se encuentra mutado en un alto porcentaje de los cánceres de páncreas, colorrectales y pulmonares y casi nunca en el esofágico, prostático y mamario. La base de estas diferencias es desconocida. La transformación maligna requiere de una proliferación incontrolada, invasión a tejidos adyacentes y el desarrollo de metástasis; en ausencia de lo último, lo primero se convierte en un tumor benigno. Ciertos oncogenes como *ras* pueden contribuir a ambos fenotipos.

La determinación de todas estas vías moleculares requeridas para el mantenimiento de la transformación maligna es crucial para el desarrollo de terapias específicas efectivas.³⁸

ANGIOGÉNESIS

La capacidad de un tumor para inducir la proliferación de vasos sanguíneos en el huésped tiene un efecto importante en el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis. La actividad angiogénica promueve la expansión rápida de las células tumorales e incrementa el riesgo de metástasis. La observación de que el crecimiento tumoral depende de la inducción de neovascularización, se originó a principios de 1960, cuando las células tumorales eran inoculadas dentro de órganos profundamente aislados y la ausencia completa de angiogénesis fue asociada con la restricción del crecimiento, con tumores pequeños menores de un mm^3 . Cuando el tumor era transferido al ratón de origen, éste comenzaba a neovascularizarse y crecía más de 1,000 veces que en el órgano aislado. En 1971, Judah Folkman propuso la hipótesis de que una vez que el tumor existe, cada incremento en la población celular es precedido por el aumento de capilares nuevos; existe evidencia indirecta que apoya esta hipótesis:

- El crecimiento tumoral en la córnea avascular del conejo se desarrolla lentamente y en forma lineal; después de la vascularización presenta un crecimiento exponencial y rápido.
- Los tumores suspendidos en el fluido acuoso de la cámara anterior del ojo del conejo permanecen viables, avasculares y con un tamaño limitado (menor de 1 mm^3). Después de inducir neovascularización del iris, el tumor puede crecer 16,000 veces su tamaño original en dos semanas.
- El crecimiento tumoral en el humor vitreo del conejo tiende a ser no mayor de 0.5 mm a lo largo de 100 días; una vez que el tumor llega a la retina, comienza la neovascularización y en dos semanas puede incrementar su tamaño 19,000 veces.
- Los tumores implantados en la membrana corioalantoidea tienen restricción en su crecimiento mientras son avasculares, pero crecen rápidamente una vez vascularizados.
- Las metástasis del cáncer de ovario (en humanos) al peritoneo, tan pequeños como una semilla, raramente crecen más allá de unos pocos milímetros, hasta después de vascularizarse. La evidencia directa que apoya la misma hipótesis está basada en los siguientes puntos:
 1. Un inhibidor de la angiogénesis, análogo sintético de fumagilin (AGM-1470), inhibe potencialmente el crecimiento tumoral y el de las células endoteliales *in vivo* e *in vitro*.
 2. El factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) es mitógeno para las células endoteliales vasculares y tiene propiedades angiogénicas; es producido por las células endoteliales y éstas también tienen receptores para este factor. Los estudios experimentales que inocularon el DNA de bFGF humano a fibroblastos normales de ratón, mostraron que estos fibroblastos fueron tumorigénicos, formando tumores grandes y letales. La angiogénesis fue mediada por la liberación de bFGF del mismo y esta liberación se puede neutralizar por anticuerpos específicos con reducción dramática en la neovascularización y volumen tumoral.

3. En otro experimento, el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF), un péptido angiogénico, fue neutralizado por anticuerpos; este anticuerpo fue administrado a ratones con tumores productores del VEGF y el crecimiento tumoral fue inhibido en más de 90%.

La hipótesis de que el crecimiento tumoral es dependiente de angiogénesis, es consistente con la observación de que la angiogénesis es necesaria, pero no suficiente para continuar el crecimiento tumoral. Aunque la ausencia de angiogénesis puede limitar el crecimiento tumoral, la instalación de angiogénesis en un tumor permite, pero no garantiza, la expansión tumoral.³⁹

ANGIOGÉNESIS Y METÁSTASIS

En el inicio de la cascada de las metástasis, la angiogénesis facilita la expansión del tumor primario y proporciona un incremento del área de superficie vascular que permite que el tumor escape dentro de la circulación y la expansión de implantes metastásicos (Figura 4).

El melanoma cutáneo menor de 0.76 mm de profundidad, rara vez produce metástasis, mientras que los mayores de 1 mm tienen un potencial metastásico y letal. Esto se asocia a angiogénesis en la dermis, así como a neovascularización tumoral. La neovascularización en tumores humanos actualmente se puede medir con anticuerpos que identifican específicamente células endoteliales, tales como el antígeno relacionado con el factor VIII. Este método revela correlación directa entre la alta densidad microvascular en el corte histológico de un cáncer de mama invasor y la ocurrencia de metástasis.

Las metástasis a ganglios linfáticos también dependen de la angiogénesis del tumor primario, la neovascularización per se, puede incrementar la presión y el flujo de linfa del tumor hacia los ganglios linfáticos regionales.

La mayoría de los tumores nacen sin actividad angiogénica, existen en el estadio *in situ* sin neovascularización por periodos largos. La neovascularización empieza cuando un subgrupo de células dentro del tumor cambia hacia el fenotipo angiogénico. En algunos casos este cambio puede ocurrir antes de que el tumor esté completamente desarrollado (etapas preneoplásicas o preinvasoras).

Fase prevascular

- *En el tumor primario.* Durante esta fase, la actividad angiogénica es mínima o ausente, el tumor permanece pequeño, el crecimiento celular es lento y el tiempo de doblaje lleva años; sin embargo, la proliferación celular (medida con el índice de timidina) es tan alta como en la de un gran tumor vascularizado; si bien, la generación de células tumorales nuevas está balanceada por la muerte de células tumorales. La mayoría de las neoplasias prevasculares son difíciles de detectar a menos que se encuentren en la superficie, como en la piel, mucosa oral, cervix o vejiga.

- *En la metástasis.* Uno de los mecanismos por los cuales las micrometástasis pueden permanecer latentes por varios años (por ejemplo, en cáncer de mama o pulmón), es que permanezcan en la fase prevascular. La neovascularización puede permitir la expansión rápida y replicación de las metástasis.

Fase vascular

Los tumores humanos que se someten a neovascularización entran en una fase de crecimiento rápido, intensificación de la invasión e incremento en el potencial metastásico.

- *La neovascularización proporciona el inter cambio de nutrientes, oxígeno y desechos.* Las células endoteliales liberan factores de crecimiento (PDGF, IGF, citocinas, GM-CSF) que estimulan a las células tumorales (efecto paracrino).

La neovascularización es responsable de algunos síntomas que aparecen después de que el tumor ha cambiado a un fenotipo angiogénico. La sangre en la orina, esputo o entre los periodos menstruales, puede significar la presencia de un tumor vascularizado en la vejiga, pulmón o cervix. También puede presentarse edema en los tumores cerebrales y ruptura o hemorragia de algunos tumores como el de Wilms. *La neovascularización se origina en un subgrupo de células.* Así, un tumor puede contener áreas con densidad microvascular alta y baja.

Mediadores moleculares de angiogénesis

Cuadro 4. Factores angiogénicos purificados.

Factor de crecimiento	Peso molecular
bFGF	18000
aFGF	16400
Angiogenina	14100
TGF α	5500
TGF β	25000
TNF α *	17000
VEGF	45000
PDGF	45000
CSF	17000
PGF	25000
IL 8**	40000
HGF	92000

* TNF α : factor de necrosis tumoral alfa. ** IL-8: interleucina 8.

Reguladores positivos. El cambio hacia el fenotipo angiogénico es mediado por el balance entre reguladores positivos y negativos. Los reguladores positivos se mencionan en el cuadro 4. El bFGF y el VPF/VEGF son los péptidos angiogénicos estudiados más extensamente en los tumores humanos.

El bFGF es un fuerte mitógeno (fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales) y quimiotáctico para las células

endoteliales vasculares. En pacientes con cáncer el bFGF se puede movilizar hacia la matriz extracelular por colagenasas o heparinasas derivadas del tumor, permanece elevado en el suero de estos pacientes, cuando normalmente es depurado en minutos. Los niveles

circulantes elevados de bFGF traen en consecuencia la proliferación acelerada de células endoteliales y el desarrollo de metástasis.

La expresión de VPF/VEGF y de sus receptores, es regulada por la presencia de hipoxia. Las áreas de isquemia aparecen usualmente en la fase vascular del crecimiento tumoral (como resultado de la compresión vascular) y esto puede explicar los periodos cíclicos de la angiogénesis. El RNAm del VPF/VEGF es inducido en las células epiteliales y fibroblastos por el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), lo que explica que la acción angiogénica del TGF- β es mediada en gran parte por el VEGF.

- *Reguladores negativos.* La actividad angiogénica de un tumor no se puede explicar tan sólo por el incremento en la expresión, exportación o movilización de factores angiogénicos; los mediadores positivos del crecimiento de los vasos capilares deben sobrepasar una gran variedad de reguladores negativos que en condiciones normales defienden al endotelio vascular de la estimulación. Algunos de los mecanismos para la inhibición de angiogénesis son: un oligosacárido específico de bajo peso molecular derivado de heparan-sulfato ($-\text{[ALCA-}\beta\text{1,4-GlcNAc-}\alpha\text{1,4]n}$); el contacto cercano con otra célula y la liberación de interferón P (IFN-P) por fibroblastos en algunos tejidos. Entre otros se encuentran el IFN- α , factor derivado de plaquetas 4, trombospondina, inhibidores titulares de metaloproteinasas, un fragmento de prolactina de 16 kDa, tetrahydrocortisol y algunos otros metabolitos del cortisol.

Aplicaciones clínicas en la angiogénesis

La determinación de la intensidad de la angiogénesis de un tumor puede ayudar a predecir el riesgo de metástasis o recurrencia. Las técnicas utilizadas son la medición de anticuerpos anti-factor VIII y anti-CD31.

La medición de péptidos angiogénicos en pacientes con cáncer puede ser útil para determinar la eficacia del tratamiento. El primer uso clínico de la medición del bFGF en sangre, se realizó en pacientes con cáncer renal, encontrándose bFGF anormalmente alto. Posteriormente se utilizó la medición de este factor en orina y líquido cefalorraquídeo en pacientes con otros tipos de tumores (mama, hemangiomas, cerebrales, etc.). Recientemente se han encontrado niveles séricos y urinarios anormalmente elevados de VPF/ VEGF e IL-8 en pacientes con cáncer.

La terapia antiangiogénica empezó a usarse en humanos desde 1988, actualmente se conocen varios inhibidores de angiogénesis: PF4, análogo de fumagillin AGM-1470 (TNP-470), CAI, el inhibidor de metaloproteinasas BB94, el peptidoglicano sulfatado DS4152, el complejo de hidrocortisona y bevacizumab (anticuerpo monoclonal contra VEGF).

4.3 Oncogenes

La oncogénesis es el proceso complejo de varios pasos mediante el cual las células normales se convierten en células cancerosas, lo que lleva al crecimiento del cáncer en el cuerpo. Implica cambios genéticos en un grupo de células que hace que crezcan y se comporten de manera anormal.

La palabra está formada por «onco» (la palabra latina para «tumor») y «génesis» que significa «comienzo». «Tumorigénesis» es otro término utilizado para este proceso. Otra palabra, «carcinogénesis», significa más o menos lo mismo, aunque a veces se usa para referirse a la parte más temprana del proceso cuando comienza la formación del tumor.

Para comprender la oncogénesis, es útil comprender qué es realmente un cáncer. El cáncer es el nombre de un grupo de enfermedades que comparten algunas similitudes pero tienen algunas diferencias distintivas, tanto en términos de los cambios específicos que se han producido como de las posibles opciones de tratamiento. Por ejemplo, un cáncer de mama es diferente a un cáncer que surge de otra parte del cuerpo, como el cáncer de colon.

Sin embargo, incluso con el cáncer que ocurre dentro de un solo órgano, existen muchos subtipos diferentes de cáncer que pueden responder de manera diferente a los tratamientos. Hay muchos tipos diferentes de cáncer de mama, y es probable que se descubran más subtipos a medida que los científicos conozcan las diferencias específicas que pueden ocurrir.

Las células son las pequeñas unidades de trabajo individuales que componen los tejidos y órganos de su cuerpo. Cada célula contiene su propia copia de ADN, el material genético que heredas de tus padres. Las diferentes células tienen diferentes propósitos y realizan diferentes trabajos, dependiendo de en qué parte del cuerpo se encuentren. Dentro de cada célula está la maquinaria que necesita para copiar su material genético y dividirse para formar una nueva célula «hija». Pero esto debería suceder solo bajo circunstancias específicas y controladas.

Por ejemplo, es normal que ciertos tipos de células óseas crezcan y se dividan en los niños a medida que crecen. Las células de la piel normalmente también se replican a sí mismas para reemplazar las células viejas y muertas de la piel que se desprenden continuamente. Ciertas células inmunitarias deberían replicarse como parte de su respuesta inmunitaria a la infección. Pero otras células de su cuerpo no deberían replicarse ni dividirse en circunstancias normales. Por ejemplo, las células musculares normalmente no se replican en los adultos.

El cáncer puede ocurrir cuando una célula o un grupo de células comienzan a crecer de manera anormal y se dividen sin control. En lugar de dividirse solo cuando sea necesario, pueden comenzar a dividirse innecesariamente.

Luego, las células hijas de las células anormales compartirán esta misma tendencia a dividirse, lo que crea aún más células. En algunos casos, las células cancerosas pueden invadir otras áreas e interferir con las funciones de las células normales. Esto puede conducir a los síntomas del cáncer específico y puede causar la muerte si no se trata.

Un sistema muy complicado de señalización dentro y fuera de las células desencadena el proceso de replicación (llamado mitosis). Hay muchos controles y equilibrios para asegurarse de que las células no se dividan y repliquen cuando y donde no deberían. Hay muchas proteínas importantes diferentes que ayudan a regular la división celular; estas están codificadas por genes específicos en su ADN. Otras proteínas importantes funcionan para ayudar a su célula a reconocer cuándo no está funcionando normalmente.

Mutaciones Genéticas

En determinadas circunstancias, algo puede dañar el ADN que codifica una de estas importantes proteínas. A veces, la célula logra reparar el ADN con éxito y sin problemas. Otras veces, sin embargo, el ADN puede no repararse correctamente, lo que lleva a lo que se conoce como una mutación genética. Esta mutación luego se transmite a cada nueva célula hija. Es posible que la proteína hecha a partir del ADN mutado no funcione como lo haría normalmente.

Aunque puede que no sea un gran problema al principio, la célula puede experimentar más daño en otras partes importantes del ADN, otros daños genéticos o «golpes». Un cáncer ocurre cuando un grupo de células ha perdido una masa crítica de estos mecanismos de retroalimentación y se replican sin los controles celulares adecuados. Esto sucede a través del proceso de oncogénesis, que puede ocurrir durante muchos años antes de que se descubra un cáncer completamente desarrollado. Otros impactos genéticos pueden hacer que el cáncer sea aún más peligroso al permitirle invadir mejor los tejidos o lograr un suministro de sangre. Otros “golpes” genéticos pueden impedir que las células pasen por los procesos normales de muerte celular (llamados “apoptosis”).

Algunos de los «golpes» que ocurren no se deben a cambios en el ADN mismo, sino a cambios en las moléculas adheridas al ADN o a su material de empaque. Estos se llaman cambios “epigenéticos”. Por ejemplo, la adición de una molécula en una ubicación específica podría aumentar la frecuencia con la que un gen específico se convierte en una proteína. O podría hacer lo contrario. Dependiendo del gen involucrado, esto podría contribuir al proceso de oncogénesis.

A través de este proceso complejo, el tejido canceroso es propenso a invadir el tejido cercano, lo que puede afectar su función. También puede hacer metástasis. Eso significa que las células cancerosas pueden propagarse a través de la sangre o el sistema linfático y comenzar a crecer en otras partes del cuerpo, como los pulmones o el hígado.

Una característica importante de un cáncer verdadero es esta capacidad de invadir el tejido cercano o potencialmente hacer metástasis en todo el cuerpo.

Los tumores benignos comparten algunas características con el cáncer. Es posible que hayan detectado algunos «golpes» genéticos que hacen que se comporten de manera un poco diferente al tejido normal. También pueden dividirse en algunas formas descontroladas. Sin embargo, no tienen tantos impactos genéticos y epigenéticos graves como el cáncer. Por definición, un tumor benigno no es propenso a una diseminación masiva en el cuerpo. En raras circunstancias, un tumor benigno se convierte en maligno, un verdadero cáncer, pero por lo general, esto no sucede. Sin embargo, algunos tumores benignos a veces todavía

causan problemas. Esto podría suceder, por ejemplo, si uno estuviera presionando un vaso sanguíneo importante cercano.

4.4 Genes supresores del cáncer

Al igual que los proto-oncogenes, muchas de las proteínas reguladoras negativas del ciclo celular fueron descubiertas en células que se habían vuelto cancerosas. Los genes supresores de tumores son segmentos de ADN que codifican proteínas reguladoras negativas: el tipo de reguladores que, cuando se activan, pueden evitar que la célula sufra una división incontrolada. La función colectiva de las proteínas del gen supresor tumoral mejor entendidas, Rb, p53 y p21, es poner un obstáculo a la progresión del ciclo celular hasta que se completen ciertos eventos. Una célula que porta una forma mutada de un regulador negativo podría no ser capaz de detener el ciclo celular si hay un problema. Los supresores tumorales son similares a los frenos de un vehículo: el mal funcionamiento de los frenos puede contribuir a un accidente automovilístico.

Los genes p53 mutados se han identificado en más de la mitad de todas las células tumorales humanas. Este descubrimiento no es sorprendente a la luz de los múltiples roles que juega la proteína p53 en el punto de control G₁. Una célula con una p53 defectuosa puede no detectar errores presentes en el ADN genómico. Incluso si un p53 parcialmente funcional identifica las mutaciones, es posible que ya no sea capaz de señalar las enzimas de reparación de ADN necesarias. De cualquier manera, el ADN dañado permanecerá sin corregir. En este punto, un p53 funcional considerara a la célula insalvable y desencadenará la muerte celular programada (apoptosis). La versión dañada de p53 que se encuentra en las células cancerosas, sin embargo, no puede desencadenar apoptosis.

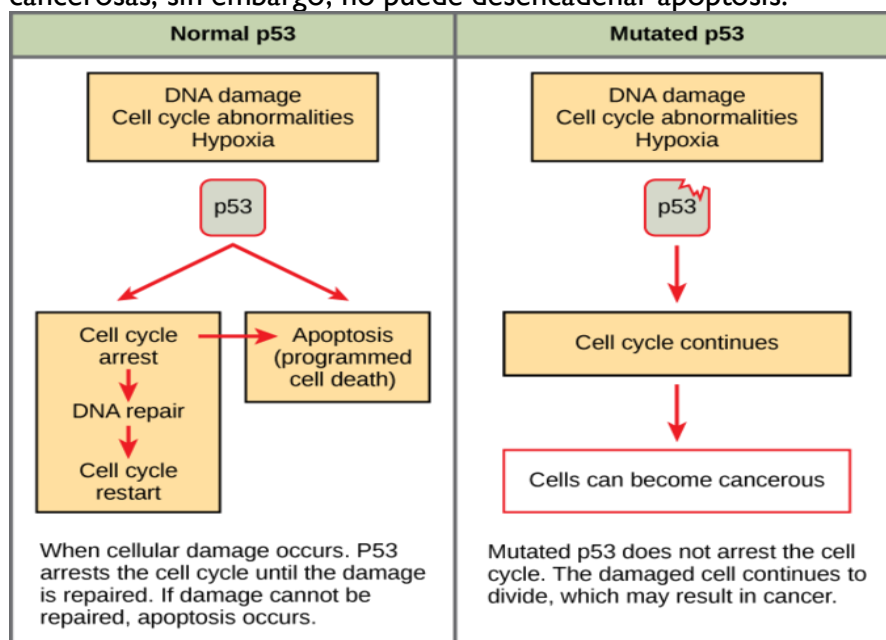


Figura 10.4B. | 10.4♦.1: Función de los genes p53 normales y mutados: El papel de la p53 normal es monitorear el ADN y el suministro de oxígeno (la hipoxia es una condición de suministro reducido de oxígeno). Si se detecta daño, p53 desencadena mecanismos de

reparación. Si las reparaciones no tienen éxito, p53 señala apoptosis. Una célula con una proteína p53 anormal no puede reparar el ADN dañado y no puede señalar apoptosis. Las células con p53 anormal pueden volverse cancerosas.

La pérdida de la función p53 tiene otras repercusiones para el ciclo celular. La p53 mutada podría perder su capacidad para desencadenar la producción de p21. Sin niveles adecuados de p21, no hay bloqueo efectivo en la activación de Cdk. Esencialmente, sin un p53 completamente funcional, el punto de control G₁ está severamente comprometido y la célula pasa directamente de G₁ a S independientemente de las condiciones internas y externas. Al término de este ciclo celular acortado, se producen dos células hijas que han heredado el gen p53 mutado. Dadas las condiciones no óptimas en las que se reproducía la célula parental, es probable que las células hijas hayan adquirido otras mutaciones además del gen supresor tumoral defectuoso. Las células como estas células hijas acumulan rápidamente tanto oncogenes como genes supresores de tumores no funcionales. Nuevamente, el resultado es el crecimiento tumoral.

4. 5 Biología del crecimiento tumoral

Los tumores son heterogéneos. Si bien su origen es monoclonal (un tumor procede de una misma célula), la constante promoción celular, permite la aparición de mutaciones, que sobrepasando los mecanismos de control, originan subclones celulares, con diferente carga genética y expresión fenotípica, constituyéndose un tumor clínico de carácter policlonal. Estas subpoblaciones tienen diferentes características: afinidad, capacidad de metastatización, expresión de fenotipo receptorial para hormonas o factores de crecimiento, sensibilidad o resistencia a fármacos. Esta heterogeneidad tumoral es una de las principales limitaciones en el diagnóstico, estimación del pronóstico y efectividad de los tratamientos de los cánceres en la práctica clínica diaria.(Figura 8).

El fenómeno que define la malignidad de un tumor es la aparición metástasis. El proceso de la mestatización se inicia temprano, en la etapa de crecimiento subclínico de la enfermedad. No todos los subclones que componen un tumor tienen igual tendencia a la metastatización. Esta heterogeneidad tumoral, limitará, como ya hemos descrito, la posibilidad de control tumoral por tratamientos oncológicos e impedirá la estimación pronóstica exacta para cada paciente concreto (Figura 9).

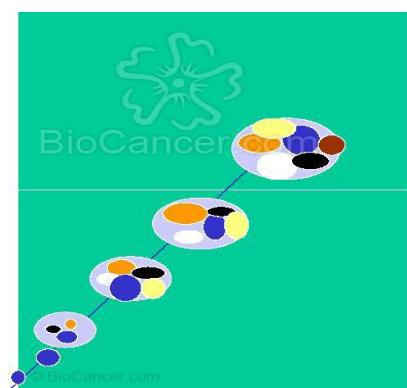


Figura 8

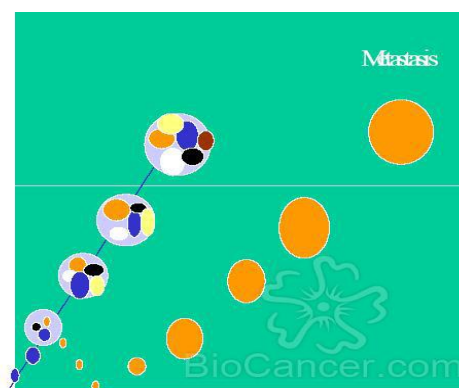


Figura 9

4. 6 Agentes carcinógenos

Carcinógenos

Todas las sustancias que causan cáncer reciben el nombre de carcinógenos. Pero aunque una sustancia sea clasificada como carcinógena no significa que necesariamente vaya a causar cáncer. Existen muchos factores que influyen para que una persona expuesta a un carcinógeno padezca de cáncer, como la cantidad y la duración de la exposición y los antecedentes genéticos de la persona. Los cánceres causados por la exposición involuntaria a carcinógenos en el medio ambiente es más probable que ocurran en subgrupos de la población, como los trabajadores de ciertas industrias que pueden verse expuestos a los carcinógenos en el lugar de trabajo.

En Estados Unidos, se han establecido normas para reducir la exposición a los carcinógenos conocidos en el lugar de trabajo. Fuera del trabajo, las personas también pueden tomar medidas para limitar la exposición a carcinógenos ya conocidos, como por ejemplo, hacer pruebas para detectar radón en el sótano, dejar de fumar, limitar la exposición al sol y mantener un peso saludable..

Dos organizaciones—el Programa Nacional de Toxicología (*National Toxicology Program*, NTP), un esfuerzo de colaboración entre dependencias del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. (*U.S. Department of Health and Human Services*, HHS) y la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (*International Agency for Research on Cancer*, IARC), la entidad de la Organización Mundial de la Salud dedicada al área del cáncer—han creado listas de sustancias que, con base en la evidencia científica disponible, se sabe o se anticipa de forma razonable que tienen un efecto carcinógeno en los seres humanos.

Específicamente, el NTP publica el Informe sobre Carcinógenos con regularidad. Esta publicación exigida por el Congreso de EE. UU. identifica agentes, sustancias, mezclas o exposiciones (denominadas en forma colectiva como "sustancias") en nuestro medio ambiente que podrían causar cáncer en los seres humanos. La edición de 2011 enumera 53 carcinógenos humanos conocidos e incluye descripciones del proceso de preparación del informe con base en datos científicos y los criterios usados para incluir una sustancia en la lista de carcinógenos.

La IARC también produce informes basados en comprobación científica sobre sustancias que pueden aumentar el riesgo de cáncer en los seres humanos. Desde 1971, la agencia ha evaluado más de 900 agentes, entre los que se cuentan sustancias químicas, mezclas

complejas, exposiciones ocupacionales, agentes físicos, agentes biológicos y factores relacionados con el estilo de vida. Entre estos, más de 400 se han identificado como carcinógenos, como probables carcinógenos o como posibles carcinógenos en seres humanos.

La IARC convoca a científicos expertos para que evalúen la evidencia de que una sustancia puede aumentar el riesgo de cáncer. La agencia describe los principios, los procedimientos y los criterios científicos que guían las evaluacionesNotificación de salida. Por ejemplo, las sustancias se seleccionan para evaluación a partir de dos criterios principales: (a) existe evidencia de exposición en seres humanos y (b) existe cierta evidencia o sospecha de que haya un efecto carcinógeno.

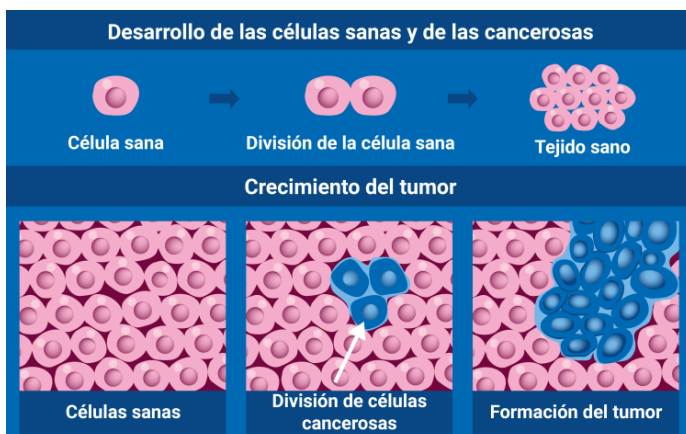
A medida que se identifican posibles carcinógenos nuevos, estos son evaluados de manera científica por la Junta de Asesores Científicos y el director del NTP. A continuación, se prepara un borrador de la monografía del Informe sobre Carcinógenos, el cual lo revisa otro grupo de expertos científicos, el público y otras dependencias federales. El borrador se sigue revisando en la medida en que sea necesario y se difunde para recibir comentarios adicionales del público y también es evaluado por un panel de revisores externos especialmente asignado para este fin. Por último, se envía al HHS la monografía terminada con las recomendaciones de inclusión en la lista a fin de recibir la aprobación final.

4. 7 Químicos Radiación

La radioterapia es un tratamiento contra el cáncer en el que se emplean diversos tipos de radiación ionizante, como los rayos X, los rayos gamma, los electrones de alta energía o las partículas pesadas. Es uno de los tratamientos oncológicos más frecuentes, ya que un 50 % de los pacientes necesitará radioterapia durante el curso de la enfermedad.

¿Cómo se trata el cáncer mediante la radioterapia?

El cáncer es una enfermedad en la que las células de una zona delimitada del cuerpo se multiplican de manera descontrolada, forman tumores que afectan a los tejidos y órganos circundantes y, en ocasiones, invaden otras partes del cuerpo a las que se desplazan por el torrente sanguíneo o el sistema linfático.



(Infografía: A. Vargas/OIEA)

La radioterapia consiste en emplear dosis precisas de radiación ionizante para dañar el ADN de las células cancerosas y evitar que sigan reproduciéndose. Tras la irradiación, el tumor reduce su tamaño y, en algunos casos, desaparece por completo. Este tratamiento, cuyos orígenes se

remontan a la década de 1890, puede emplearse en casi todos los tipos de cáncer, de manera individual o en combinación con otros tratamientos —como la quimioterapia o la cirugía—, para curar la enfermedad o aliviar sus síntomas.

Tipos de radioterapia

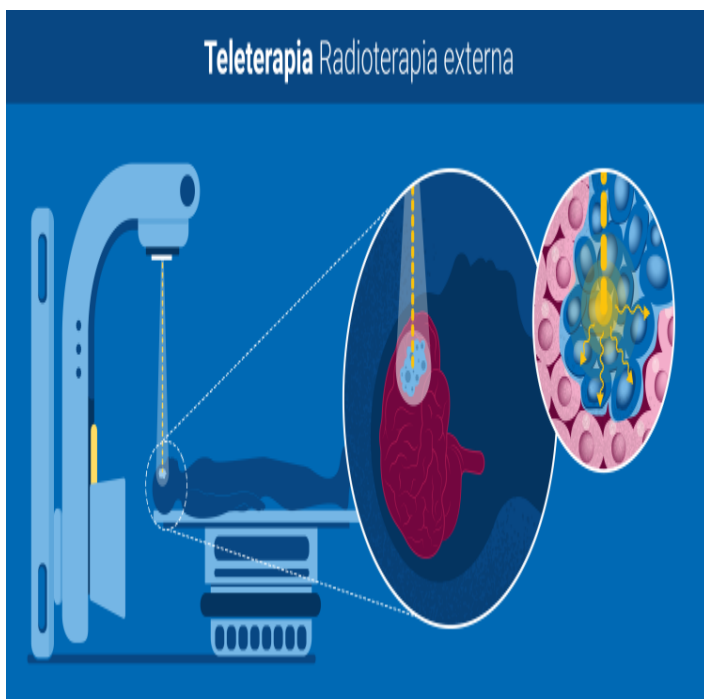
Dependiendo del tipo y la ubicación del cáncer, los radioncólogos tienen dos opciones de radioterapia, que pueden alternarse o emplearse de manera individual: la radioterapia externa —o teleterapia— y la interna —o braquiterapia—.

Una vez seleccionado el tratamiento, se deberá conformar un equipo de expertos, integrado por un radioncólogo, un físico médico y un técnico de radioterapia, que emplearán radiación para destruir el tumor, con una dosis que reduzca al mínimo el daño a las células sanas.

Teleterapia

La teleterapia, o radioterapia externa, es el tipo más común de radioterapia. Mediante esta técnica se irradia la zona donde se encuentra el tumor con una máquina ubicada a cierta distancia del paciente —por ejemplo, una bomba de cobalto o un acelerador lineal— que emite un haz de alta energía.

Durante la teleterapia, el paciente yace inmóvil en una camilla y la máquina se desplaza a su alrededor para administrar dosis precisas de radiación al tumor desde diferentes ángulos. El tamaño y la forma del haz se ajustan cuidadosamente para administrar la dosis adecuada al tumor y reducir al mínimo la exposición de los tejidos sanos a la radiación.



La radioterapia externa, o teleterapia, se emplea para tratar varios tipos de tumores: en la cabeza, el colon, el cuello, el pecho, los pulmones y otras partes del cuerpo. (Infografía: A. Vargas/OIEA)

En esta página encontrará información más detallada sobre la teleterapia.

Braquiterapia

En la braquiterapia, o radioterapia de implantación, se coloca una fuente radiactiva dentro del cuerpo del paciente para administrar una dosis elevada de

radiación que vaya dirigida directamente al tumor y apenas afecte los tejidos circundantes.

Esta fuente puede colocarse de manera temporal o permanente. En caso de irradiación temporal, se implantará en el cuerpo del paciente una cápsula con una fuente radiactiva de cesio, iridio o cobalto, con ayuda de una aguja o un aplicador especial. Según la dosis de radiación emitida por la fuente, se calculará el tiempo que la cápsula permanecerá en esa parte del cuerpo, que podría ser desde pocos minutos a varios días. En caso de implantación permanente, se irradiará el tumor insertando para ello un pequeño implante: el de yodo 125, por ejemplo, es del tamaño de un grano de arroz. Con el tiempo, el implante perderá su radiactividad y podrá dejarse en el cuerpo del paciente.

La braquiterapia se emplea frecuentemente para tratar cánceres de cabeza, cuello, mama, piel y próstata, entre otros. (Infografía: A. Vargas/OIEA)

En esta página encontrará información más detallada sobre la braquiterapia. En esta otra encontrará información para los pacientes que se someten a este tratamiento, y en esta encontrará información más detallada al respecto dirigida a los profesionales de la salud.

¿Qué tan eficaz es la radioterapia?

La radioterapia es un tratamiento muy eficaz que se ha empleado durante decenios para tratar a millones de enfermos de cáncer de cabeza, cerebro, cuello, cuello uterino, mama, piel o próstata, entre otros. Los resultados de la radioterapia se obtienen con el paso del tiempo, y pueden tardar días, semanas o meses en manifestarse tras el fin del tratamiento.

Los últimos avances en este ámbito, como la radioterapia conformada en 3-D, la radioterapia con intensidad modulada y la radioterapia guiada por imágenes, permiten

delimitar con gran exactitud la zona que se ha de tratar, así como administrar una dosis precisa de radiación y reducir al mínimo el daño a células, tejidos y órganos sanos.

¿Cuáles son los efectos secundarios de la radioterapia?

Los efectos secundarios de la radioterapia dependen de la dosis de radiación empleada y de la parte del cuerpo en la que se aplica. El tratamiento puede tener efectos secundarios a corto o largo plazo en algunos pacientes.

¿Qué tan segura es la radioterapia?

La radioterapia externa, administrada por personal sanitario debidamente cualificado y con los equipos adecuados, es segura. Si bien el paciente puede sufrir efectos secundarios, las personas que se encuentran en las inmediaciones durante el tratamiento, como los familiares acompañantes y los profesionales de la salud, no corren riesgo de exposición indebida a la radiación ionizante. La radioterapia externa no vuelve radiactivos a los pacientes.

Los riesgos relacionados con la radioterapia de implantación también son mínimos. En el caso de las fuentes radiactivas que se implantan temporalmente en el cuerpo, el paciente permanece aislado en el hospital para evitar exponer a otras personas a la radiación ionizante. Una vez se le extrae la fuente, no persisten rastros de radiación residual en el lugar de la implantación.

En el caso de los implantes permanentes, la mayoría de la radiación es absorbida por el tumor. Para asegurarse de que la radiación emitida fuera del tumor es suficientemente baja, los profesionales de la salud realizan pruebas al paciente antes de darle el alta.

Imagenología médica y radioterapia

La imagenología médica es fundamental para el manejo de los pacientes. Es necesaria para planificar, administrar y evaluar el tratamiento de radioterapia. La combinación de las técnicas de obtención de imágenes con la radioterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer y ha mejorado los resultados. La imagenología se emplea en los siguientes ámbitos de la radioterapia:

Análisis de la ubicación y el estadio de la enfermedad

Gracias a la imagenología médica, es posible delimitar la ubicación del tumor y sus posibles metástasis en otras partes del cuerpo. Los procedimientos guiados por imágenes, como las biopsias, son mínimamente invasivos y son fundamentales para obtener información sobre los tejidos que se desean analizar.

Los diferentes tipos de imagenología, como la tomografía computarizada, el ultrasonido, la imagenología por resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones, son fundamentales para la estadificación y el diagnóstico del cáncer.

Planificación del tratamiento

La imagenología se emplea para planificar el tratamiento: desde la medicación y la radioterapia hasta la cirugía o, en su caso, el tratamiento paliativo. Durante la planificación de la radioterapia, los especialistas generan imágenes tridimensionales del tumor para que la radiación se dirija principalmente a los tejidos cancerosos y se reduzca al mínimo el daño a los tejidos sanos.

En la radioterapia guiada por imágenes se obtienen imágenes médicas en tiempo real mientras se administra radioterapia con una dosis de radiación precisa y uniforme.

4. 8 Virus y bacterias oncogénicos

Existe relación entre los virus y el cáncer y es que los conocidos como 'virus oncogénicos' favorecen el desarrollo de esta patología en los pacientes. Según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se calcula que aproximadamente un 15-20% de los tumores están relacionados con la infección por estos virus oncogénicos.

El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos recuerda en este sentido que ciertos gérmenes infecciosos, incluso virus, bacterias, y parásitos pueden causar cáncer o aumentar el riesgo de que éste tenga lugar en el paciente.

En concreto, remarca que algunos virus pueden interrumpir las señales que controlan normalmente el crecimiento y la proliferación de las células; al mismo tiempo que señala que también podría ocurrir que algunas infecciones debilitasen el sistema inmunitario, lo que hace que el cuerpo tenga menos capacidad para combatir otras infecciones que causan el cáncer. "Y algunos virus, bacterias, y parásitos causan también inflamación crónica que puede conducir al cáncer", señala la entidad.

Según advierte, la mayor parte de los virus que están relacionados con un mayor riesgo de cáncer pueden pasarse de una persona a otra por la sangre, o bien por otros fluidos del cuerpo, por lo que la prevención es fundamental en estos casos: "Se puede hacer que disminuya el riesgo de infecciones al vacunarse, al no tener relaciones sexuales sin protección, y al no compartir agujas".

Thank you for watching

Para poder entender mejor esta relación entre los virus y el cáncer, en una entrevista con Infosalus, la doctora Isabel Echavarría, secretaria científica de la SEOM, parte de la idea de que la proliferación celular descontrolada es una de las características principales del cáncer.

En condiciones normales, dice que esta proliferación está controlada por mecanismos muy precisos, que impiden un crecimiento y proliferación desmesurados. "Aunque cada virus ejerce su efecto protumoral de diferentes formas, se ha visto que los virus oncogénicos utilizan estrategias comunes que alteran el control de la proliferación celular", advierte la también oncóloga médico del Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

De hecho, señala que hay múltiples factores implicados, genéticos y epigenéticos, por los que los virus oncogénicos y la célula huésped entran en contacto, y se induce esa transformación hacia una célula tumoral.

Además, comenta que los virus pueden promover un microambiente inflamatorio y alterar la repuesta inmunitaria, facilitando así la evasión del sistema inmune, otro "mecanismo clave" para el control antitumoral.

Así con todo, la doctora Echavarría aporta un listado de los 5 virus más conocidos relacionados con el cáncer:

1.- Virus Epstein Barr (VEB): Implicado en alrededor del 40% de linfoma de Hodgkin, en más del 95% del linfoma Burkitt endémico, así como alrededor del 10% de carcinoma gástrico, del carcinoma nasofaríngeo tipo I y II, del Sarcoma Kaposi, y en otros linfomas.

Desde el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos añaden que el VEB es un tipo de virus de herpes, que causa la mononucleosis, así como algunos tipos de linfoma y de cánceres de nariz y de garganta. Se transmite más comúnmente por contacto con la saliva, como por besos, o al compartir cepillos de dientes o vasos para beber. Puede transmitirse también por contacto sexual, por transfusiones de sangre, y por trasplante de órganos. La infección del virus de Epstein-Barr dura toda la vida. Más de 90 % de la gente en el mundo se infectarán con este virus durante su vida, pero la mayoría no presentarán síntomas. No hay una vacuna para proteger contra la infección por el VEB, y no hay un tratamiento específico para la infección por este virus.

2.- Virus Hepatitis B: Implicado en alrededor del 50% de los cánceres de hígado o hepatocarcinomas.

3.- HTLV-I: Responsable de más del 99% de leucemias célula T en adulto.

4.- Virus papiloma humano (VPH): Responsable de más del 95% de casos de carcinoma de cérvix, y del 70% de casos de carcinoma orofaríngeo, y carcinoma anogenital.

Desde el Instituto Nacional del Cáncer estadounidense recuerdan aquí que las infecciones con los tipos de alto riesgo de los VPH causan casi todos los cánceres de cuello uterino, así como la mayor parte de los cánceres de ano y muchos cánceres orofaríngeos, de vagina, de vulva, y de pene. Los VPH de alto riesgo se transmiten fácilmente por contacto sexual directo, incluyendo vaginal, oral y anal, según agrega, al tiempo que recuerda que se han formulado varias vacunas que protegen de la infección por los tipos de VPH que causan la mayoría de los cánceres asociados con los VPH.

5.- Virus Hepatitis C (con los tratamientos curativos; esta cifra será diferente y más reducida con el tiempo): Responsable del 25% carcinoma hepatocelular, y del Linfoma no Hodgkin célula B.

Por otro lado, aunque menos conocidos, la secretaria científica de la SEOM apunta que también son considerados virus oncogénicos:

6.- Virus herpes asociado a sarcoma de Kaposi: >99% sarcoma de Kaposi, >99% primary effusion lymphoma

7.- Poliomavirus célula Merkel: 80% carcinomas de células de Merkel.

¿SE PUEDEN PREVENIR ESTE TIPO DE CÁNCERES?

Con todo ello, la oncóloga médica asegura que la primera forma de prevenir estos cánceres es la prevención de la infección. En el caso del virus del papiloma humano y de la hepatitis B, sostiene que ésta se puede lograr mediante la vacunación. Por otro lado, y una vez esté presente la infección, en el caso del VPH, los programas de cribado de patología cervical uterina permiten la detección de lesiones malignas causadas por VPH y su eliminación, así como una vigilancia más estrecha, pudiendo evitarse así el desarrollo de cáncer de cérvix.

En el caso del virus de la hepatitis C la experta indica que se ha desarrollado un tratamiento altamente eficaz, con un alto porcentaje de pacientes que logran la erradicación del virus. "Al eliminar la carga viral, finaliza el proceso de inflamación crónica inducido por el virus, y se ha objetivado una reducción en el desarrollo de hepatocarcinomas y reducción de la mortalidad", agrega Isabel Echavarría.

En última instancia, la especialista del Hospital Gregorio Marañón de Madrid advierte de que también hay bacterias que pueden producir cáncer, como el caso de la 'Helicobacter Pylori', que se relaciona con el desarrollo del cáncer gástrico y de linfomas asociados a la mucosa gástrica (linfomas MALT).

"El Helicobacter Pylori promueve una inflamación crónica gástrica que puede iniciar el desarrollo tumoral. La proteína cytotoxin-associated gene A (CagA) se libera a las células epiteliales gástricas actuando como una proteína oncogénica alterando funciones de la célula huésped", sentencia la portavoz de la SEOM

Bibliografía

1. Fox, S. I. (2002). Human physiology. McGraw-Hill.
2. Gartner, L. P., & Hiatt, J. L. (2012). Color atlas and text of histology. Lippincott Williams & Wilkins.
3. Lynch, C. F., & Cohen, M. B. (1995). Urinary system. *Cancer*, 75(S1), 316-329.
4. Netter, F. H., & Colacino, S. (1989). Atlas of human anatomy. Ciba-Geigy Corporation.
5. Stanfield, C. L., Germann, W. J., Niles, M. J., & Cannon, J. G. (2011). Principles of human physiology. Benjamin Cummings.
6. Snell, Richard S. (2018) Clinical neuroanatomy (8th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
7. Standring, S. (2016). Gray's Anatomy (41st ed.). Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone.
8. Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2014). Clinically Oriented Anatomy (7th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
9. Michael g. Levitzky, PhD. Pulmonary physiology 7th edition 2007.
10. West MD, PhD, DSC. Fisiología respiratoria 9° edición John B 2012.
11. E. Tardío, E. Sánchez. Bases anatómicas, fisiológicas e inmunológicas del aparato respiratorio. Manual de Neumología Pediátrica, Sociedad Española de Neumología Pediátrica, 2011.
12. P. C. Rimensberger (ed.), The Respiratory System. Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation, DOI 10. 1007/978-3-642-01219-8_4, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015
13. Keith L. Moore, BA, MSc, PhD, DSc, FIAC, FRSM, FAAA. T. V.N. Persaud, MD, PhD, Before we are born, essentials of embryology and birth defects 9th edition. DSc, FRCPath (Lond.), FAAA. Mark G. Torchia, MSc, PhD. Copyright 2016 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.
14. S Kache, MD. Pediatric airway & respiratory physiology. http://peds.stanford.edu/Rotations/picu/pdfs/10_Peds_Airway.pdf
15. Esther Weathers, RRT, RCP. The anatomy of the pediatric airway. RC Educational consulting services, INC. P. O. Box 1930, Brockton, MA 02303-1930. www.RCECS.com
16. Fiona Macfarlane. Paediatric anatomy and physiology and the basics of paediatric anaesthesia. Mater children's hospital, Brisbane Australia.
17. Barber, M. F., Michishita-Kioi, E., Xi, Y., Tasselli, L., Kioi, M., Moqtaderi, Z., Tennen, R. I., Paredes, S., Young, N. L., Chen, K., Struhl, K., Garcia, B. A., Gozani, O., Li, W.

- y Chua, K. F. (2012) SIRT7 links H3K18 deacetylation to maintenance of oncogenic transformation. *Nature* 487, 114-118.
18.] Brown, D.M. y Ruoslahti, E. (2004) Metadherin, a cell surface protein in breast tumors that mediates lung metastasis. *Cancer Cell* 5, 365-374.
19. Caldas C. (2012) Cancer sequencing unravels clonal evolution. *Nat. Biotechnol.* 30, 408-410.
20. Chi, P., Allis, C. D. y Wang, G. G. (2010) Covalent histone modifications — miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. *Nat. Rev. Cancer* 10, 457-469.
21. Feinberg, A. P y Vogelstein, B. (1983) Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature* 301, 89-92