



ISSN: 1697-090X

Inicio  
Home

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
/ Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;1:1-61.

Enero - Abril 2018 / January - April 2018

## EDITORIAL / EDITORIAL

3-5.- IN SUPPORT OF VACCINATION. ([pdf](#))

6-8.- LA APUESTA POR LA VACUNACIÓN. ([pdf](#))

María Jesús Coma del Corral MD, PhD.

Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España

## ORIGINALS / ORIGINALES

9-16.- INTERVALOS Y TÉCNICAS PARA LA DETECCIÓN DE RETINOPATÍA  
DIABÉTICA. ([pdf](#))

M<sup>a</sup> Mercedes Tabares Sánchez, Patricia Pontón Méndez, Ian Roberts Martínez-Aguirre, Francisco  
Javier Jiménez Benito.

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Burgos Burgos. España

17-23.- LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN VACUNAS: EL FUTURO. ([pdf](#))

José María Eiros, A Pérez Rubio, María Rosario Bachiller

Hospital Universitario "Río Hortega" y Area de Microbiología de la Facultad de Medicina de  
Valladolid. Dirección Médica. Hospital Clínico Universitario. Centro de Salud Pilarica-Circular y Area  
de Pediatría de la Facultad de Medicina de Valladolid. Valladolid, España

## CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

24-29.- LENTIGO MALIGNO E IMIQUIMOD ([pdf](#))

Roberts M, Rodríguez Kowalczuk MV, Bollea Garlatti ML, Brau GF, Mazzuocolo LD  
Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

## INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

30-48.- BASIC EPILEPSY MECHANISMS AND ALTRUP'S MEMBRANE POLLUTION  
HYPOTHESIS. ([pdf](#))

Suria Valdés García, José Luis Hernández Cáceres.

Facultad de Ciencias Médicas "Diez de Octubre", Universidad de Ciencias Médicas de La Habana;  
Centro de Neurociencias de Cuba, La Habana. Cuba

49-57.- LA UTILIDAD DE LA TERAPIA PUENTE EN LA ANTICOAGULACIÓN ORAL ([pdf](#))

M<sup>a</sup> Victoria Cuevas-Ruiz, Beatriz Cuevas, Covadonga García-Díaz

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España

**LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR**

58-61.-ONICOGRIFOSIS: UN TRASTORNO UNGUEAL ([pdf](#))

Ramos-Villegas Yancarlos, Quintana Pájaro Loraine, Rodríguez-Cantillo Jonathan, Caamaño-Villafañe Paola, Moscote-Salazar Luis Rafael

Universidad de Cartagena, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), línea Cartagena Neurotrauma Research Group. Neurocirugía. Red Latino Organización Latinoamericana de Trauma y cuidado Neurointensivo. Cartagena de Indias. Colombia



ISSN: 1697-090X

Inicio  
Home

Indice del  
volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:3-5.

## Editorial:

### IN SUPPORT OF VACCINATION

María Jesús Coma del Corral MD, PhD

Research Unit. Hospital Universitario de Burgos.  
Burgos. España

[mjcoma @ hubu.es](mailto:mjcoma@hubu.es)

#### [Version en español](#)

It is clear that the field of vaccinology has been one of the most dynamic in contemporary scientific production during the last two decades, and this is supported by Eiros et al in this current issue<sup>1</sup>. The WHO Global Vaccine Action Plan, approved by the 194 Member States of the World Health Assembly in May 2012, has the ambitious aim of achieving universal vaccination worldwide by 2020<sup>2</sup>.

The availability of new vaccines in the recommended calendars is a matter with unquestionable ethical implications that exceed the scope of the health-patient relationship. It demands an exercise of prudence and critical positioning, similar to that adopted with drug innovations or new technologies<sup>3</sup>. It must be regulated by the criteria of effectiveness, safety, and efficiency, based on scientific evidence and by solid post-marketing surveillance systems<sup>4</sup>. The opportunity cost analysis is essential in this process, as well as in the approach to possible conflicts of interests.

On carrying out vaccination programming strategies, account must be taken of the major needs and problems of disadvantaged, socially excluded groups with low resources, where it is more common to find deficiencies in vaccination, either due to difficulties of access or due to other causes<sup>5</sup>. In a society where the dynamics of the information is vertiginous, they lack clear content that may support the benefits of vaccination. Few measures such as this, in public health, have contributed to the control of infectious diseases and to the improvement in the quality of life all over the world, and to the reduction in child mortality and morbidity<sup>6</sup>.

When a new vaccine is included in the calendar, the information that is provided to the population by the health administrations, the pharmaceutical companies, and by the health professionals is of special relevance, as well as that echoed in the communication media and their appropriate political evaluations<sup>7</sup>.

As regards children, the paediatricians and other health professionals play a fundamental role in the decision by the parents about the vaccine. When a parent decides not to vaccinate, mention is usually made of the health professionals of their area as the main and most direct source of information.

The widespread use of the internet with a huge amount of non-contrasted information contributes to spreading erroneous ideas and myths about vaccines<sup>8</sup>.

The anti-vaccination movements put forward arguments that are in many cases refuted by science,

as well as the supposed relationship of autism with the measles, mumps, and rubella vaccine that is prescribed to children during their second year of life. The frivolous management of the risks of vaccination, being supported in the arguments with a limited scientific basis, generates uncertainty and loss of confidence in the recommendations by the professionals. The same happens in the vaccination of the adult and the elderly, or in situations such as the pregnant women or the traveller, where the doctors, from those dedicated to family medicine to the geriatricians or obstetricians, as well as a wide range of specialties must maintain an active and ruthless posture<sup>9</sup>.

It is important to note that, unlike other countries, vaccination is not obligatory in Spain, but is recommended. Everybody, as users and health personnel, must be aware of the importance of this for the benefit of the individual as well as for the Autonomous Community. The vaccinations in the Spanish National Health Service, in the paediatrics field, form part of the list of services approved by the Interterritorial Council<sup>10</sup>. An agreement has been reached for a common calendar for paediatrics, although there are Autonomous Communities that offer this service and have the ability to establish specifications, for which a substantial part is funded by the public health system.

Although there are still challenges, vaccine cover in Spain, despite not being obligatory, is superior to some countries where vaccination is mandatory. This must be due, among other reasons, to the involvement of the health professionals, promotion campaigns by the institutions, and to the training and informative role of the scientific societies<sup>11</sup>, as well as to the vaccines of the official calendar being free. But, in our opinion, it is the general acceptance of the vaccines and the weakness of the movements against them that substantially strengthens its implementation<sup>12</sup>.

We must not relinquish our responsibilities of understanding the motivations of the patients, their preferences, their values, or their limitations. Empathy is essential when facing confrontation. This enables us to examine perceptions of the people that entrust us with their health, and assess their feelings, although we may not agree with their point of view. To understand and not to judge are the mainstays. For this, it is essential to improve our communication skills, and acquire deliberation abilities in order to achieve the desired objectives in a climate of respect. All of this requires dedicating time for clinical care and for health education of the population.

## REFERENCES

1. Eiros JM, Pérez Rubio A, Bachiller MR. La Investigación Clínica en Vacunas: El Futuro. *Electronic J Biomed* 2018;1
2. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85398/9789243504988\\_spa.pdf;jsessionid=4126A4D055EB15020B2E64B741624BFE?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85398/9789243504988_spa.pdf;jsessionid=4126A4D055EB15020B2E64B741624BFE?sequence=1) [consultado el 15 de mayo de 2018]
- 3.- Rappuoli R, Hanon E. Sustainable vaccine development: a vaccine manufacturer's perspective. *Curr Opin Immunol.* 2018; 53:111-118.
- 4.- Patel PK, Al-Rawahi B, Al-Jawari A, Al-Abaidani I, Al-Abri S. Surveillance of adverse events following immunization in Oman, 2006-2015. *East Mediterr Health J.* 2018 ; 24: 119-126.
- 5.- Riumallo-Herl C, Chang AY, Clark S, Constenla D, Clark A, Brenzel L, Verguet S. Poverty reduction and equity benefits of introducing or scaling up measles, rotavirus and pneumococcal vaccines in low-income and middle-income countries: a modelling study. *BMJ Glob Health.* 2018; 3: e000613.
- 6.- Aaby P, Mogensen SW, Rodrigues A, Benn CS. Evidence of Increase in Mortality After the Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine to Children Aged 6-35?Months in Guinea-Bissau: A Time for Reflection? *Front Public Health.* 2018; 6:79.

- 7.- [https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/es/Documents/sanidad/Deloitte\\_ES\\_Sanidad\\_el-valor-social-de-las-vacunas-informe-completo.pdf](https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/es/Documents/sanidad/Deloitte_ES_Sanidad_el-valor-social-de-las-vacunas-informe-completo.pdf) [consultado el 15 de mayo de 2018]
- 8.- <http://pediatrica.org/6-ideas-falsas-sobre-las-vacunas/>[consultado el 15 de mayo de 2018]
- 9.- <https://www.vaccines.gov/translated/0-18.html> [consultado el 14 de mayo de 2018]
- 10.- <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2018.pdf> [consultado el 15 de mayo de 2018].
11. Signorelli C, Odone A. Advocacy communication, vaccines and the role of scientific societies. *Ann Ig.* 2015; 27: 737-747.
12. <https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/historia-de-los-movimientos-en-contra-de-la-vacunaci%C3%B3n> [consultado el 15 de mayo de 2018].

#### **CORRESPONDENCE**

María Jesús Coma del Corral, MD, PhD.  
Unidad de Investigación.  
Hospital Universitario de Burgos.  
Avda. Islas Baleares 3,  
09006 Burgos. España  
Email: [mjcoma @ hubu.es](mailto:mjcoma@hubu.es)

---



ISSN: 1697-090X

Inicio  
HomeÍndice del  
volumen  
Volume indexComité Editorial  
Editorial BoardComité Científico  
Scientific  
CommitteeNormas para los  
autores  
Instruction to  
AuthorsDerechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;1:6-8.

### Editorial:

## LA APUESTA POR LA VACUNACIÓN

María Jesús Coma del Corral MD, PhD

Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Burgos.  
Burgos. España

[mjcoma@hubu.es](mailto:mjcoma@hubu.es)

### [English Version](#)

Resulta un hecho patente que durante las dos últimas décadas el campo de la vacunología ha sido uno de los más dinámicos de la producción científica contemporánea y así lo atestiguan Eiros et al en este mismo número<sup>1</sup>. El Plan de Acción Mundial de Vacunas de la OMS, aprobado por los 194 Estados Miembros de la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2012, tiene el ambicioso objetivo de alcanzar la vacunación universal en todo el mundo para 2020<sup>2</sup>.

La disponibilidad de nuevas vacunas en los calendarios recomendados es una cuestión con indudables implicaciones éticas, que supera el ámbito de relación sanitario-paciente. Exige un ejercicio de prudencia y un posicionamiento crítico, semejante al que se adopta con innovaciones de fármacos o nuevas tecnologías<sup>3</sup>. Debe regirse por criterios de efectividad, seguridad y eficiencia, basados en evidencias científicas y en sólidos sistemas de vigilancia postcomercialización<sup>4</sup>. El análisis coste-oportunidad resulta clave en este proceso así como en el abordaje de los posibles conflictos de intereses.

Al efectuar la programación de estrategias vacunales cabe tener en cuenta las mayores necesidades y problemas de vacunación de grupos desfavorecidos, excluidos socialmente, con bajos recursos en los que es más frecuente encontrar deficiencias en la vacunación, bien por dificultades de acceso o por otras causas<sup>5</sup>. En una sociedad donde la dinámica de la información es vertiginosa faltan contenidos claros que avalen los beneficios de la vacunación. Pocas medidas como ésta, en salud pública, han contribuido al control de las enfermedades infecciosas y a la mejora de la calidad de vida en todo el mundo y a la reducción de la morbimortalidad infantil<sup>6</sup>.

Cuando se incorpora una nueva vacuna al calendario es de especial relevancia la información, que tanto las administraciones sanitarias como las compañías farmacéuticas y los profesionales proporcionan a la población, así como el eco de la misma en los medios de comunicación incluyendo la publicidad y la propia valoración política de las mismas<sup>7</sup>.

En el ámbito de la infancia los pediatras y otros profesionales sanitarios, especialmente la enfermería, desempeñan un papel fundamental en la decisión de los padres acerca de la vacuna. Cuando un padre decide no vacunar suele hacer referencia a los profesionales sanitarios de su entorno como fuente de información principal y más directa. La generalización del uso de internet con ingente cantidad de información no contrastada contribuye a difundir ideas erróneas y mitos sobre las vacunas<sup>8</sup>. Los movimientos antivacunales esgrimen argumentos en muchos casos desmentidos por la ciencia, como la supuesta relación del autismo con la vacunación del sarampión-rubeola-parotiditis que se pautan a los niños durante su segundo año de vida.

El manejo frívolo de los riesgos de la vacunación apoyándose en los argumentos con escasa base científica, genera desconcierto y pérdida de confianza en las recomendaciones de los profesionales. Igual ocurre en la vacunación del adulto y del anciano o en situaciones como la de la mujer gestante o el viajero, donde los médicos desde los dedicados a la medicina de familia hasta los geriatras u obstetras pasando por una amplia gama de especialidades deben mantener una postura activa y veraz<sup>9</sup>.

En nuestro país la vacunación no es obligatoria, hecho importante que nos diferencia de otros países; es recomendada, pero todos, usuarios y sanitarios, debemos ser conscientes de la importancia de la misma tanto para beneficio propio como para el de la Comunidad. Las vacunaciones en nuestro Sistema Nacional de Salud forman parte, en el ámbito pediátrico, de la cartera de servicios que se aprueba por el Consejo Interterritorial<sup>10</sup>. Se ha logrado un acuerdo en un calendario común para pediatría si bien son las Comunidades Autónomas las que ofertan esta prestación y las que poseen la competencia para establecer especificaciones, que se financian en una parte sustancial mediante el sistema sanitario público.

Aunque todavía existen retos pendientes la cobertura vacunal en España, a pesar de la no obligatoriedad, es superior a la de algunos países en los que la vacunación sí es obligatoria. Ello se debe entre otras razones a la implicación de los profesionales sanitarios, a las campañas institucionales de promoción, al papel difusor, formativo e informativo de las sociedades científicas<sup>11</sup> y a la gratuidad de las vacunas del calendario oficial. Pero en nuestro criterio es la generalizada aceptación de las vacunas y la debilidad de los movimientos frente a las mismas lo que matiza de manera sustancial su implantación<sup>12</sup>.

No cabe renunciar a nuestra responsabilidad de entender las motivaciones de los pacientes, de sus preferencias, sus valores o sus limitaciones. Frente a la confrontación es fundamental la empatía, que nos permite explorar las percepciones de las personas que nos confían su salud y validar sus sentimientos, aunque no estemos de acuerdo con su punto de vista. Comprender y no juzgar son las bases. Para ello resulta imprescindible mejorar nuestras habilidades en comunicación y adquirir hábitos deliberativos para así lograr los objetivos deseados en un clima de respeto. Todo ello precisa dedicar tiempo para a atención clínica y para la educación sanitaria de la población.

## REFERENCIAS

1. Eiros JM, Pérez Rubio A, Bachiller MR. La Investigación Clínica en Vacunas: El Futuro. *Electronic J Biomed* 2018;1
2. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85398/9789243504988\\_spa.pdf;jsessionid=4126A4D055EB15020B2E64B741624BFE?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85398/9789243504988_spa.pdf;jsessionid=4126A4D055EB15020B2E64B741624BFE?sequence=1) [consultado el 15 de mayo de 2018]
- 3.- Rappuoli R, Hanon E. Sustainable vaccine development: a vaccine manufacturer's perspective. *Curr Opin Immunol.* 2018; 53:111-118.
- 4.- Patel PK, Al-Rawahi B, Al-Jawari A, Al-Abaidani I, Al-Abri S. Surveillance of adverse events following immunization in Oman, 2006-2015. *East Mediterr Health J.* 2018 ; 24: 119-126.
- 5.- Riumallo-Herl C, Chang AY, Clark S, Constenla D, Clark A, Brenzel L, Verguet S. Poverty reduction and equity benefits of introducing or scaling up measles, rotavirus and pneumococcal vaccines in low-income and middle-income countries: a modelling study. *BMJ Glob Health.* 2018; 3: e000613.
- 6.- Aaby P, Mogensen SW, Rodrigues A, Benn CS. Evidence of Increase in Mortality After the Introduction of Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine to Children Aged 6-35?Months in Guinea-Bissau: A Time for Reflection? *Front Public Health.* 2018; 6:79.

- 7.- [https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/es/Documents/sanidad/Deloitte\\_ES\\_Sanidad\\_el-valor-social-de-las-vacunas-informe-completo.pdf](https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/es/Documents/sanidad/Deloitte_ES_Sanidad_el-valor-social-de-las-vacunas-informe-completo.pdf) [consultado el 15 de mayo de 2018]
- 8.- <http://pediatrica.org/6-ideas-falsas-sobre-las-vacunas/> [consultado el 15 de mayo de 2018]
- 9.- <https://www.vaccines.gov/translated/0-18.html> [consultado el 14 de mayo de 2018]
- 10.- <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2018.pdf> [consultado el 15 de mayo de 2018].
11. Signorelli C, Odone A. Advocacy communication, vaccines and the role of scientific societies. *Ann Ig.* 2015; 27: 737-747.
12. <https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/historia-de-los-movimientos-en-contra-de-la-vacunaci%C3%B3n> [consultado el 15 de mayo de 2018].

### **CORRESPONDENCIA**

Dra. María Jesús Coma del Corral  
Unidad de Investigación.  
Hospital Universitario de Burgos.  
Avda. Islas Baleares 3,  
09006 Burgos. España  
Email: [mjcoma @ hubu.es](mailto:mjcoma@hubu.es)

---





ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific Committee

Normas para los  
autores Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:

## INTERVALOS Y TÉCNICAS PARA LA DETECCIÓN DE RETINOPATÍA DIABÉTICA

**M<sup>a</sup> Mercedes Tabares Sánchez MD., Patricia Pontón Méndez MD., Ian Roberts Martínez-Aguirre MD., Francisco Javier Jiménez Benito MD., PhD.**

**<sup>1</sup>Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Burgos  
Burgos. España**

Email: [i.roberts.ma@gmail.com](mailto:i.roberts.ma@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;1:9-16.

---

[Comentario del revisor Dr. Eduardo Mayorga.](#) Jefe Honorario del Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

[Comentario de la revisora Betty Giselle Arteaga, MD.](#) Médica de Planta, Servicio de Oftalmología, Hospital Italiano de Buenos Aires; Secretaria Académica, Carrera de Especialización en Oftalmología; Profesora Asistente, Departamento de Clínica Quirúrgica, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

---

### RESUMEN

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrinológica más frecuente. Afecta al 13% de la población en España y la retinopatía diabética es su complicación más habitual, afectando a casi el 30% de los pacientes.

La detección temprana y un tratamiento rápido de la retinopatía diabética permiten la prevención del deterioro visual relacionado con la diabetes. Por lo tanto, es imprescindible establecer un sistema de cribado eficaz.

Se recomiendan revisiones oculares anuales o bianuales para detectar la retinopatía diabética en pacientes con diabetes. El escaso cumplimiento de estas recomendaciones por parte de los pacientes y la gran carga asistencial, hacen que la telemedicina basada en la fotografía digital del fondo de ojo sea una solución eficaz para este problema;

reservándose pruebas más específicas como la tomografía de coherencia óptica (OCT) para el diagnóstico y cuantificación del edema macular diabético (EMD).

Posiblemente, en el futuro, el uso de retinógrafos asociados a smartphone podrán ser utilizados para el cribado de la retinopatía diabética.

### **PALABRAS CLAVE:**

Retinopatía diabética; Cribado; Técnicas de imagen retiniana, Telemedicina; Smartphone.

### **ABREVIATURAS:**

Tomografía de coherencia óptica (OCT)  
Diabetes mellitus (DM)  
Retinopatía diabética (RD)  
Edema macular diabético (EMD).

### **ABSTRACT**

Diabetes mellitus is the most prevalent endocrinological disease. It affects the 13% of the population in Spain and its main complication, diabetic retinopathy, affects the 30% of the diabetic patients.

An early diagnosis and treatment allow the prevention of the visual impairment related to Diabetes. Therefore, it is vital to set up an efficient screening program.

It is recommended an annual or biennial review to detect Diabetic Retinopathy in diabetic patients. The poor compliance of these recommendations by the patients and the huge healthcare burden make telemedicine fundus photography an efficient solution for this problem; OCT and other more specific test would be reserved for diagnosis and quantitative measurement of cystic macular edema (CME).

Probably, the use of Smartphone Based Retinography will be available for the screening of Diabetic Retinopathy in the future.

**KEY WORDS:** Diabetic retinopathy. Screening. Retinal image techniques. Telemedicine. Smartphone.

---

## **INTRODUCCIÓN**

Se estima que 592 millones de personas padecerán diabetes mellitus (DM) en el 2035 y que la morbilidad secundaria a las complicaciones de la DM, como es la retinopatía diabética (RD), aumentará progresivamente y con ello los costes para el sistema sanitario<sup>1</sup>.

La DM es una enfermedad crónica cuya morbilidad viene dada por las complicaciones a nivel de los grandes vasos, que se traducen en un mayor riesgo de infarto de miocardio y de accidente vascular cerebral; y la afectación de los pequeños vasos (microangiopatía) en forma de nefropatía o de RD<sup>2</sup>.

La RD, incluida la maculopatía, es una complicación microvascular de la diabetes que afecta a una tercera parte de los pacientes y es la principal causa de discapacidad visual y ceguera entre los adultos en edad laboral en el mundo<sup>3</sup>. Sabemos que un 75% de los casos se evitaría con una detección temprana<sup>2</sup>.

La RD se presenta del 5 al 20% de los pacientes en el momento del diagnóstico de la DM (sobre todo en DM tipo 2) y en la mayoría de pacientes con DM de más de 20 años de evolución (más del 60% de los DM tipo 2 y aproximadamente el 100% de los DM tipo 1)<sup>3</sup>. Además, los pacientes con acceso limitado a los recursos sanitarios presentan tasas más altas de RD<sup>45</sup>.

El EMD se presenta del 2 al 10% de los diabéticos, puede desarrollarse en cualquier estadio de la RD y es la principal causa de disminución de la agudeza visual<sup>1</sup>.

La presencia y severidad de la RD se relaciona con un mayor tiempo de evolución de la DM (este es el factor de riesgo más importante, sobre todo si excede los 10 años de evolución), el mal control metabólico, los niveles de HbA1c elevados, la presión arterial sistólica alta, la hiperlipidemia, la insulino-dependencia, la pertenencia a etnias hispana y/o afroamericana y la presencia de proteinuria<sup>3</sup>. En cambio, el buen control metabólico y el control estricto de la presión arterial evitarán o retrasarán su evolución<sup>3</sup>.

La detección temprana de la RD y el tratamiento precoz de las formas más avanzadas como la RD proliferativa o el EMD, pueden reducir el riesgo de ceguera. Por tanto, es indispensable establecer sistemas eficaces de cribado para la detección temprana de RD y establecer protocolos de seguimiento en los pacientes diabéticos<sup>2</sup>.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se ha procedido a realizar una búsqueda sistemática en los buscadores PubMed y Google utilizando los siguientes términos de búsqueda: diabetic retinopathy, screening, intervals, retinal imaging techniques, telemedicine, smartphone imaging. La revisión se ha basado en los artículos y revisiones más relevantes de los últimos 6 años escritos en inglés y castellano.

## **RESULTADOS**

### **Periodicidad de revisiones para la detección de RD:**

Ante la existencia de múltiples protocolos, recomendamos un algoritmo de consenso para unificar criterios a nivel de Atención Primaria y especializada presentado por el Dr. Barrot et al.<sup>3</sup>.

El cribado debe realizarse en el momento del diagnóstico en todo paciente con DM<sup>2</sup> y puede repetirse de forma segura a los 2 años en cualquier paciente con diabetes tipo 1 o 2, sin retinopatía y buen control metabólico, con un 95% de probabilidad de permanecer libre de lesiones<sup>6</sup>.

### **Según el grado de RD:**

- En los pacientes con RD leve, se recomiendan controles cada año (en estos pacientes es muy importante insistir en el buen control metabólico)<sup>2</sup>.
- Los pacientes con RD moderada, la recomendación general sería hacer controles cada 6 meses, pero se pueden adelantar a 4 meses dependiendo de la afectación retiniana<sup>2</sup>.
- La RD severa: los pacientes DM tipo 1 tienen un mayor riesgo de desarrollar RD proliferativa, recomendándose un control cada 3 meses en caso de pacientes con DM tipo 2 y cada 2 meses en pacientes con DM tipo 1<sup>2</sup>.

### **Según el tipo de DM:**

- En la DM tipo 1, se recomienda cribado anual a partir del 5º año del diagnóstico<sup>3</sup>. En niños y adolescentes puede comenzarse a los 12 años<sup>2</sup>.
- En la DM tipo 2, se recomienda el cribado en el momento del diagnóstico y después cada 2 años si la enfermedad tiene menos de 10 años de evolución conocida, y anual si la enfermedad tiene más de 10 años de evolución<sup>3</sup>.
- En las pacientes diabéticas embarazadas se debe hacer una exploración de fondo de ojo inicial y cada tres meses, hasta completar una última revisión tras el parto, ya que el embarazo es un factor de riesgo en la aparición de RD<sup>2</sup>.
- En pacientes con DM que comienzan tratamiento con insulina: se recomienda un control de fondo de ojo en el momento de la insulinización y a los tres meses de la misma<sup>2</sup>.

Las visitas de cribado y la exploración las realizan los médicos de atención primaria en los centros de salud. Cuando la prueba de cribado resulta patológica, debe establecerse si la derivación a oftalmología es inmediata (antes de 3 meses) o no (revisión en 6-12 meses). En caso de detectar un EMD, se programa una visita urgente en menos de 30 días. Cuando no se puede valorar adecuadamente la prueba de cribado, se comenta el caso con el coordinador del programa (habitualmente un oftalmólogo)<sup>3</sup>.

Debe tenerse en cuenta que ningún protocolo puede sustituir al juicio clínico del profesional que atiende al paciente, por lo que en determinadas ocasiones es posible modificar la periodicidad y los criterios de derivación para que sea valorado por el oftalmólogo.

### **Tecnología actualmente disponible para el cribado de RD:**

Previamente los oftalmólogos realizaban el cribado de RD por oftalmoscopia (directa e indirecta), pero el sistema resultó ineficaz por la baja asistencia de los diabéticos y por la sobrecarga asistencial<sup>2</sup>.

La introducción de las cámaras no midriáticas o retinógrafos en la década de los

noventa, supuso un gran avance en el control de los pacientes diabéticos. Las fotografías obtenidas del fondo del ojo permitían por primera vez la detección y el diagnóstico de enfermedades de la retina, pero las primeras cámaras implicaban la realización en 7 campos de 30°, esto suponía una técnica larga e incómoda para el paciente, limitando su utilidad<sup>2</sup>.

La introducción posterior de cámaras digitales y de diafragmas más amplios permitieron obtener fotografías de mejor calidad y de campos de 45° y 50°, aunque un 20-30% de los pacientes precisaban dilatación pupilar. La instilación de una gota de colirio de tropicamida al 1% suele obtener una midriasis suficiente para obtener imágenes de calidad<sup>2</sup>.

La realización de una 1 o 2 retinografías en un solo campo de 45° o 50°<sup>1</sup>, leídas por expertos entrenados, sirve de método de cribado para identificar pacientes con RD y derivarlos a oftalmología para su posterior evaluación y manejo<sup>2</sup>. Pese a los grandes esfuerzos que se están realizando, sólo entre un 32% y un 41% de los pacientes diabéticos pasa anualmente por el cribado mediante cámara no midriática<sup>1</sup>.

La telemedicina basada en la fotografía digital del fondo en el entorno de atención primaria y enviadas a un oftalmólogo electrónicamente para el análisis de las mismas, está siendo cada vez más usado para el cribado de la RD<sup>7</sup>. Presenta una sensibilidad que supera el 80% y una especificidad igual o mayor al 90% y es también altamente costo-efectiva. Constituye además una herramienta imprescindible para romper las barreras geográficas que impiden que gran parte de la población rural reciba una atención oftalmológica especializada<sup>1</sup>.

A pesar de todas las ventajas que ofrece, la telemedicina también presenta limitaciones. Además de requerir lectores altamente capacitados, se basa en fotografías bidimensionales, que dificultan la evaluación de ciertas anomalías morfológicas como el EMD y la opacidad de medios (tales como catarata) o pupilas pequeñas también juegan un papel importante aumentando la tasa de fracaso<sup>8</sup>.

El desarrollo de nuevas tecnologías de procesamiento de imagen puede proporcionar soluciones para detectar RD y EMD de una manera más eficiente<sup>8</sup>. Si bien la OCT es reconocida como la técnica estándar para detectar el EMD, por cuantificar el grado y grosor de la retina, no queda claro que su aplicación sea costo-efectiva debido al alto coste de los equipos<sup>1</sup>. Por ello, el papel de la OCT en el cribado de la RD todavía no queda claro<sup>8</sup>. La detección de lesiones de RD mediante el análisis automatizado de imágenes, técnicas que usan luz láser y láser confocal, OCT de alta resolución, angio-OCT, Doppler-OCT y la oximetría de la retina empiezan a posicionarse como futuros medios de detección y cribado de RD<sup>8</sup>.

La ubicuidad y la accesibilidad de teléfonos inteligentes (smartphones) con cámaras de alta resolución integradas, permiten la adquisición de imágenes de alta resolución, facilitando la interpretación y transmisión de las mismas<sup>4</sup>. Con un entrenamiento adecuado, un smartphone y una lente portátil de 20 dioptrías pueden capturarse imágenes de fondo aceptables con un coste relativamente bajo<sup>9</sup>. Además, facilitarían el cribado en entornos de ingresos bajos y medios, donde el costo y la disponibilidad de personal capacitado constituyen barreras claves<sup>10</sup>.

Algunos autores han reportado alta sensibilidad (91%) y especificidad (99%) con el uso de smartphones para el cribado de RD con resultados prometedores<sup>1</sup>. Aunque los smartphones son capaces de detectar RD, la sensibilidad es más baja en comparación con la fotografía del fondo no midriática, por lo tanto, presentan aún limitaciones para su utilización en el cribado de la RD en países desarrollados<sup>4</sup>. La tecnología de detección ideal debe ser portátil, no invasiva, confiable y fácil de usar por personas relativamente poco cualificadas<sup>4</sup>.

## DISCUSIÓN

A pesar de tener varios programas de detección de RD, ésta sigue siendo la principal causa de ceguera entre adultos en edad de trabajar en el mundo. Afecta a entre 3-7% de población en los países en desarrollo y hasta 15-17% en los países desarrollados.

Para prevenir la DM y la RD, es fundamental la educación pública sobre la dieta y el estilo de vida, factores de riesgo vascular, mejorar el conocimiento sobre la diabetes y las complicaciones asociadas. Estas estrategias van dirigidas a aumentar la consciencia de las personas que padecen esta enfermedad y así mejorar el seguimiento y el cumplimiento terapéutico.

A pesar de estos esfuerzos por educar a médicos y pacientes sobre la importancia de la rutina de cribado de RD, se necesitan nuevas estrategias para mejorar la accesibilidad a la atención oftalmológica, aumentar la participación de los médicos de atención primaria en el cribado y alentar a las personas en riesgo a que soliciten revisiones periódicas<sup>3</sup>. En éste aspecto, la telemedicina mediante fotografía digital, ha demostrado ser un método rentable para mejorar el acceso a poblaciones rurales, remotas y de difícil acceso<sup>5</sup>, pero su alto coste puede limitar la extensión de su utilización. Por ello, el futuro empieza a encaminarse hacia la captación de imágenes con smartphones, que presentan resultados prometedores como técnica costo-efectiva para el cribado de RD.

## REFERENCIAS

- 1.- Arcos G, Zapata MA La telemedicina en el cribado de la retinopatía diabética. *Annals d'Oftalmologia* 2016; 24(4):190-196.
- 2.- Romero-Aroca P. Pautas de seguimiento del paciente con retinopatía diabética: recomendaciones y coordinación. *Annals d'Oftalmologia* 2013;21(1).
- 3.- Barrot Puente J, Franch Nadal J. Cribado oftalmológico y derivación del paciente diabético en Atención Primaria. *Annals d'Oftalmologia* 2013;21(1).
- 4.- Pasquel FJ, Hendrick AM, Ryan M, Cason E, Ali MK, Venkat Narayan KM. Cost-effectiveness of Different Diabetic Retinopathy Screening Modalities. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2016; 10(2): 301-307.
- 5.- Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016;44:260-277.

- 6.- Porta M, Maurino M, Severini S, Lamarmora E, Trento M, Sitia E, et al. Clinical characteristics influence screening intervals for diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2013;56(10):2147-52.
- 7.- Shi L, Wu H, Dong J, Jiang K, Lu X, Shi J. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis *Br J Ophthalmol* 2015;99: 823-831.
- 8.- Goh JK, Cheung CY, Sim SS, Tan PC, Tan GS, Wong TY. Retinal Imaging Techniques for Diabetic Retinopathy Screening. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Feb 1;10(2):282-94.
- 9.- Micheletti JM, Hendrick AM, Khan FN, Ziemer DC, Pasquel FJ. Current and Next Generation Portable Screening Devices for Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Feb 16;10(2):295-300.
- 10.- Bolster NM, Giardini ME, Bastawrous A. The Diabetic Retinopathy Screening Workflow: Potential for Smartphone Imaging. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Nov 23;10(2):318-24.

#### **CORRESPONDENCIA:**

Dr. Ian Roberts Martínez-Aguirre  
Servicio de Oftalmología  
Hospital Universitario de Burgos. Planta 0, Bloque C  
Avda. Baleares nº 3  
09006 Burgos. España  
Email: [i.roberts.ma@gmail.com](mailto:i.roberts.ma@gmail.com)

---

**Comentario del revisor Dr. Eduardo Mayorga.** Jefe Honorario del Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Sin lugar a dudas la evidencia en la bibliografía presentada por los autores soporta la afirmación de que un sistema de cribado, basado en fotografías del fondo de ojo a través de retinógrafos puede ser un método costo efectivo y eficaz para detectar la retinopatía diabética en forma lo suficientemente temprana como para instituir a tiempo y con éxito los tratamientos que correspondan.

Ya que la detección temprana no solo depende de la eficacia del método diagnóstico si no también de la consulta oportuna y periódica del paciente, los planes de detección precoz deben considerar todos los posibles componentes que puedan ayudar al éxito del programa.

Entre los muchos componentes de un programa efectivo de detección de retinopatía diabética creo vale la pena resaltar

- La concientización de la población a través de sus médicos de atención primaria utilizando folletos informativos y medios de difusión pública.
- El registro electrónico de los pacientes diabéticos con el envío periódico de recordatorios por vía de correo electrónico o SMS de acuerdo a las preferencias del paciente. En algunos casos estos recordatorios podrán ser enviados a familiares o responsables del paciente.
- La elección adecuada de la instalación de los equipos en lugares donde el acceso sea fácil para la población y la posibilidad de ocupación del tiempo del equipo sea alta.
- La selección y capacitación del personal que tomará las fotografías. En general considero que técnicos, especialmente entrenados y dedicados a tiempo completo a esta función pueden ser una mejor opción que médicos de atención primaria que lo hacen en forma intermitente y muchas veces por obligación sin tener interés especial en hacer los estudios
- Un centro de lectura con personal capacitado y tecnología para recibir, analizar, responder con recomendaciones y archivar para comparar con los exámenes posteriores que siguen, todas las imágenes que reciban.

---

**Comentario de la revisora Betty Giselle Arteaga, MD.** Médica de Planta, Servicio de Oftalmología, Hospital Italiano de Buenos Aires; Secretaria Académica, Carrera de Especialización en Oftalmología; Profesora Asistente, Departamento de Clínica Quirúrgica, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Es indiscutible que el uso de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones aportan innumerables ventajas para la mejora de los servicios sociosanitarios. Su aplicación optimiza la comunicación entre atención primaria y especializada, reduciendo el tiempo entre diagnóstico y tratamiento en beneficio del paciente.

Colateralmente tiene un impacto económico positivo en el sistema de salud descongestionando la atención ambulatoria. Lo interesante de esta revisión es que destaca el uso de dispositivos cotidianos como un smartphone y una lupa de 20 dioptrías como método de cribado de retinopatía diabética; con un entrenamiento adecuado fotos del fondo de ojo podrían ser llevadas a cabo por agentes sanitarios en cualquier ubicación y a un bajo costo, dando acceso a atención de calidad a sectores de ingresos medios y bajos.

---





ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores Instruction  
to Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN VACUNAS: EL FUTURO.

José María Eiros<sup>1</sup>, A Pérez Rubio<sup>2</sup>, María Rosario Bachiller<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario "Río Hortega" y Area de Microbiología de la Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

<sup>2</sup>Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Dirección Médica. Hospital Clínico Universitario.

<sup>3</sup>Centro de Salud Pilarica-Circular y Area de Pediatría de la Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España

Email: [eiros@med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;1:17-23

---

[Comentario la revisora Dra Inés Staneloni](#). Comité de Control de Infecciones de la Sección Infectología del Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

[Comentario la revisora Dra. Astrid Smud](#). Sección Infectología del Servicio de Medicina Interna del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

---

### RESUMEN:

El ámbito de las enfermedades infecciosas engloba vacunas frente a bacterias, virus, hongos y parásitos, que emplean variadas estrategias y técnicas de producción. Se dirigen a identificación de nuevos antígenos protectores (vacunología inversa, la vacunología estructural y la inmunómica), a la adquisición o potenciación de la inmunogenicidad (vacunómica, vacunología de sistemas) y a la utilización de nuevos adyuvantes y modalidades de entrega, vacunación heteróloga, conjugación de polisacáridos a proteínas y la adversómica.

Entre las vías de administración innovadoras: las comestibles, mucosas, y transcutáneas. Y como nuevos tipos de vacunas: las recombinantes (con o sin vectores), de ácidos nucleicos, peptídicas, atenuadas e inactivadas molecularmente, virus reordenados (reasortados) y adaptadas al frío.

Los criterios que deben imperar de cara a implantar estrategias de vacunación "útiles" en nuestro medio deben valorar el Impacto económico y social de los programas de

prevención.

**PALABRAS CLAVE:** Investigación, Vacunas, Futuro.

---

### **SUMMARY:**

The field of infectious diseases includes vaccines against bacteria, viruses, fungi and parasites, which employ various strategies and production techniques. They are aimed at the identification of new protective antigens (reverse vaccinology, structural vaccinology and immunomunology), the acquisition or enhancement of immunogenicity (vaccination, system vaccinology) and the use of new adjuvants and delivery modalities, heterologous vaccination, conjugation from polysaccharides to proteins and the adversomic.

Among the innovative administration routes: the digestive, mucous, and transcutaneous. And as new types of vaccines: recombinants (with or without vectors), nucleic acids, peptide, attenuated and molecularly inactivated, rearranged viruses (rearranged) and adapted to cold.

The criteria that should prevail in order to implement "useful" vaccination strategies in our environment must assess the economic and social impact of prevention programs.

**KEY WORDS:** Research, Vaccines, Future.

---

## **INTRODUCCIÓN**

Según un informe emitido por un prestigioso consorcio de fabricantes e investigadores se encuentran en fase de desarrollo casi tres centenares vacunas, la mitad dirigidas a enfermedades infecciosas<sup>1</sup>. Del dinamismo de este campo de conocimiento da una idea el hecho de que el acceso a PubMed mediante los términos "vaccines research" oferta actualmente cientotrece mil referencias<sup>2</sup>. Para ofertar una visión estructurada del tema estableceremos el texto desarrollando escuetamente cuatro apartados.

### **Vacunas en ensayos clínicos fase 3**

El ámbito de las enfermedades infecciosas engloba vacunas frente a bacterias, virus, hongos y parásitos, que emplean variadas estrategias y técnicas de producción. Las dirigidas a la identificación de nuevos antígenos protectores incluyen la vacunología inversa, la vacunología estructural y la inmunómica; las orientadas a la adquisición o potenciación de la inmunogenicidad abarcan la vacunómica, la vacunología de sistemas, utilización de nuevos adyuvantes y modalidades de entrega, vacunación heteróloga, conjugación de polisacáridos a proteínas y la adversómica. Entre las vías de administración innovadoras: las comestibles, mucosas, y transcutáneas. Y como nuevos tipos de vacunas: las recombinantes (con o sin vectores), de ácidos nucleicos, peptídicas, atenuadas e

inactivadas molecularmente, virus reordenados (reasortados) y adaptadas al frío<sup>3</sup>.

Las vacunas antivíricas que se encuentran en un nivel de desarrollo de investigación más avanzado, incluyen las destinadas a la prevención de infección por Citomegalovirus en trasplante de células madre, Infección recurrente Herpes Simple y por Herpesvirus Varicela-Zoster. En el mismo nivel de desarrollo se encuadran distintas vacunas antigripales, frente a Virus Respiratorio Sincitial, nuevas modalidades de triple vírica (Sarampión-Rubeola-Parotiditis) y las destinadas a la prevención de Papilomavirus y de VIH, cuya búsqueda es un reto relevante, con elevados presupuestos y gran atención mediática<sup>4</sup>. De los "emergentes" parece apropiado citar a Dengue, Ebola y Zika. En Dengue se parte de otro flavivirus (fiebre amarilla), que se atenúa y recombina con genes de la premembrana y la envuelta de cepas salvajes de los diferentes serotipos<sup>5</sup>. El brote de Ebola de 2014 ha permitido acelerar el desarrollo de vacunas, siendo un adenovirus derivado de chimpancé (ChiAd3) que codifica la glucoproteína de la especie Zaire (GP EBOV) el que se ha convertido en el vector de las mismas en fase avanzada<sup>6</sup>. En Zika se trabaja en vacunas que permitan activar la respuesta B y T conjuntamente y abarcar también a Dengue<sup>7</sup>.

Entre las antibacterianas destacan aquellas frente a infección estafilocócica (debida a *S aureus* que incluyen varios antígenos, dado sus sistemas de adaptación al huésped que le permiten colonizar numerosos nichos y eludir al sistema inmunitario)<sup>8</sup>, infección Neumocócica (Vacunas recombinantes), Vacunas antimeningocócicas conjugadas, frente a *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, y *Clostridium difficile*<sup>9</sup>.

De las enfermedades parasitarias que presentan una fuerte inversión investigadora destacan el Paludismo, Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis, autóctona en nuestro país. Se desarrollan vacunas con antígenos recombinantes, por vectores (adenovirus o vaccinia), vacunas ADN y una estrategia de vacunación heteróloga mediante inducción por ADN plasmídico y un posterior refuerzo con un vector viral (adenovirus) o con proteínas recombinantes adyuvadas con IL-2 y citoquinas<sup>10</sup>.

### **Relación de las Vacunas que serán de mayor utilidad en España**

La acepción convencional de "utilidad" alude a la capacidad que tiene una medida (en este supuesto una vacuna) de servir o de ser aprovechada para un fin determinado.

Los criterios que deben imperar de cara a implantar estrategias de vacunación "útiles" en nuestro medio deben valorar el Impacto económico y social de los programas de prevención. Para ello intervienen al menos dos entes que combinan la actividad asistencial y preventiva en cada Gerencia Regional del sistema sanitario: las Direcciones Generales de Asistencia y Salud Pública de las diferentes CCAA. Entre otras cabría considerar desde la asistencia tanto la valoración la carga real de cada enfermedad, identificada por el Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria y la literatura científica; como disponer de un sistema de acceso a "big-data" que permita efectuar una cuantificación de las enfermedades infecciosas más prevalentes. Desde Salud Pública y Medicina Preventiva cabría definir prioridades de vacunación por segmentos etarios y por grupos de pacientes. Desde el ámbito gestor resulta pertinente implementar estudios de evaluación económica con modelos robustos y consolidados que permitan avalar las decisiones adoptadas y rendir cuentas con transparencia.

En nuestro país resultarían prioritarias, además de las comentadas por los autores precedentes, aquellas frente a Virus Respiratorio Sincitial, Citomegalovirus y otros Herpesvirus. Entre las bacterianas sería deseable impulsar las dirigidas frente a *Staphylococcus aureus* y *Clostridium difficile*.

Algunas cuestiones que se deben abordar para su futura aplicación La definición de prioridades sanitarias representa un reto en el que se presuponen la equidad, el acceso al sistema y la disponibilidad presupuestaria. Entre los Actores que incidirán de modo conjunto en su aplicación y en consecuencia en la reducción de los problemas para su aplicación cabe citar:

En primer término las Farmacéuticas que con sus estrategias de I+D+I desarrollan y fabrican vacunas eficaces y seguras y contribuyen a su implantación/vigilancia postcomercialización. En segundo lugar los investigadores básicos aportando nuevos conceptos y tecnologías y conectando con grupos que aplican sus hallazgos. En tercera instancia los profesionales sanitarios que asesoran a la población sobre sus beneficios y desarrollan los programas de vacunación. La inversión dedicada a formación continuada nunca será suficientemente ponderada. En España la Atención Primaria exhibe un comportamiento ejemplar en la consecución de recomendaciones y coberturas que nos sitúan en pediatría entre los países más avanzados<sup>11</sup>, hecho que debe ser aprovechado en la vacunología del Adulto y de los pacientes con indicaciones especiales. En cuarto lugar cabe destacar la necesaria implicación de los Medios de comunicación con la difusión de información veraz y responsable como apoyo a las campañas vacunales. Finalmente es oportuno señalar el papel de las Autoridades sanitarias, quienes definen las condiciones de uso y aseguran el acceso a las vacunas y su implementación, dotan presupuestariamente, respaldan y promocionan políticas vacunales. De igual modo deben preservar el protagonismo e independencia de las Entidades reguladoras, que evalúan y controlan su eficacia, seguridad y calidad.

### **Potencial impacto en los problemas que pretender reducir**

Resulta evidente que la finalidad ante cualquier estrategia vacunal es medir su capacidad para reducir la carga de enfermedad que se pretende prevenir, aminorar su morbilidad y evitar su potencial mortalidad.

Cabe afrontar la introducción de nuevas vacunas desde las modalidades de evaluación económica en el ámbito de la salud. Estas pueden resumirse en dos tipos de técnicas: análisis donde la medida del efecto viene recogida en unidades monetarias (Análisis Coste Beneficio-ACB) y análisis donde la medida del efecto viene recogida en unidades no monetarias, donde se inscribe el Análisis Coste Utilidad (ACU). En puridad en un ACU (al que aludía la segunda pregunta) comparamos dos o más alternativas con relación a sus costes y sus resultados, expresados en términos de unidades de utilidad o calidad de vida, según la percepción del usuario. La unidad de medida puede ser el QALY (Quality Adjusted Life Year) o AVAC (Años de Vida Ajustados por Calidad); dicha medida relaciona los años de vida que disfrutaría el individuo (gracias a una intervención sanitaria) con la calidad de vida de ese periodo extra<sup>12</sup>.

Un campo especialmente atractivo será aplicar estos modelos de evaluación desde la vacunómica, estudiando fenotipos y genotipos individuales, correlacionando los polimorfismos genéticos con una determinada predisposición a sufrir la infección, una

respuesta inmunitaria singular, una dosificación vacunal ajustada, una adecuada vía de administración o cuantificando la probabilidad de sufrir un efecto adverso<sup>3</sup>. Ello conducirá a la posibilidad de diseñar vacunas para cada individuo o grupo más seguras, baratas, fáciles de conservar/administrar, frente a patógenos prevalentes y emergentes como los que se han citado.

## REFERENCIAS

- 1.- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Biologics 2013 Report [consultado 24 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.phrma.org/sites/default/files/2488/biologics2013.pdf>
- 2.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=vaccines+research> [consultado el 2 de mayo de 2018].
- 3.- González-Romo F, Picazo FJ. El desarrollo de nuevas vacunas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 557-68.
- 4.- Gao Y, McKay PF, Mann JFS. Advances in HIV-1 Vaccine Development. *Viruses* 2018; 10 pii: E167.
- 5.- Tian YS, Zhou Y, Takagi T, Kameoka M, Kawashita N. Dengue Virus and Its Inhibitors: A Brief Review. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2018; 66: 191-206.
- 6.- Ewer K, Sebastian S, Spencer AJ, Gilbert S, Hill AVS, Lambe T. Chimpanzee adenoviral vectors as vaccines for outbreak pathogens. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13: 3020-3032.
- 7.- Roth C, Delgado FG, Simon-Lorière E, Sakuntabhai A. Immune Responses to Dengue and Zika Viruses-Guidance for T Cell Vaccine Development. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15, pii: E385,
- 8.- Goldmann O, Medina E. Staphylococcus aureus strategies to evade the host acquired immune response. *Int J Med Microbiol*. 2017. pii: S1438-4221(17)30330-30332.
- 9.- Bruxelle JF, Péchiné S, Collignon A. Immunization Strategies Against Clostridium difficile. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1050: 197-225.
- 10.- Zucca M, Scutera S, Savoia D. New chemotherapeutic strategies against malaria, leishmaniasis and trypanosomiasis. *Curr Med Chem*. 2013; 20: 502-6.
- 11.- Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al . [Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2018 recommendations]. *An Pediatr (Barc)* 2018 ; 88: 53.e1-53.e9.
- 12.- Cabezas Pascual CF, Pérez Rubio A, Eiros Bouza JM, Cortés Lorenzo I. Cien cuestiones básicas de Economía de la Salud y Evaluaciones Económicas. Eirba Analistas (ed). Iglesias Comunicación. ISBN 978-84-9463131-3-7. DL VA774 -

2017. Valladolid, 2017: 84 pags.

**CORRESPONDENCIA:**

Dr. JM Eiros Bouza.  
Area de Microbiología.  
Facultad de Medicina.  
Avda Ramón y Cajal 7.  
47005 Valladolid. España  
Email: [eiros@med.uva.es](mailto:eiros@med.uva.es)

---

**Comentario la revisora Dra. Inés Staneloni.** Comité de Control de Infecciones de la Sección Infectología del Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

El crecimiento en el desarrollo en vacunas es el crecimiento en la prevención de enfermedades infecciosas, las cuales siguen afectando hoy en día principalmente a las poblaciones mas vulnerables con gran impacto. Es por esta razón que, como expresa este articulo es imperioso realizar un análisis integral económico, epidemiológico y social a fin de encausar el desarrollo de las vacunas hacia la protección de esta población.

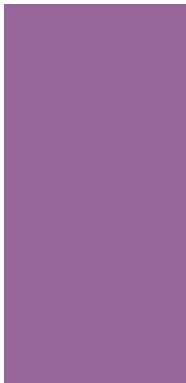
Al mismo tiempo nos encontramos con el desafío de alejar los mitos negativos en torno a las vacunas y reforzar el concepto de que los beneficios de las vacunas han demostrado en la historia de la humanidad superar en forma significativa sus posibles efectos adversos.

---

**Comentario la revisora Dra. Astrid Smud.** Sección Infectología del Servicio de Medicina Interna del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Existen dos medidas en Salud Pública que han tenido un fuerte impacto en la salud a lo largo de los años: la potabilización del agua y la vacunación. Las vacunas constituyen una manera eficaz, segura y económica de prevenir un gran número de enfermedades, algunas de ellas mortales. De acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud, las vacunas evitan entre dos a tres millones de muertes al año al proveer protección contra enfermedades como la difteria, sarampión, neumonía, rotavirus, rubéola, tétanos y polio. Esto se debe a que las mismas benefician tanto a las personas vacunadas como a las personas no vacunadas y susceptibles que viven en su entorno (inmunidad de rebaño).

Son especialmente necesarias en aquellas zonas del mundo en donde se produce una gran incidencia de enfermedades infecciosas transmisibles y en lugares en los que no existen medios adecuados para atender debidamente a toda la población, tal como ocurre en los países del tercer mundo. Se estima que cerca de 22 millones de niños en todo el mundo no están vacunados y los retos por una mayor cobertura persisten, con sus diferencias entre países en desarrollo y países desarrollados y es un punto importante en el que se debe



seguir trabajando

Por otro lado, están en desarrollo, un gran número de nuevas vacunas que intentan ampliar el abanico de cobertura. Muchas de ellas son esperadas con ansias por los beneficios que estarían relacionados con su uso. Para que la efectividad sea mayor debería plantearse estrategias para que los costos de las mismas no sean tan elevados y puedan estar disponibles para las poblaciones más vulnerables.

---



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen  
Volume indexComité Editorial  
Editorial BoardComité Científico  
Scientific  
CommitteeNormas para los  
autores Instruction  
to AuthorsDerechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## LENTIGO MALIGNO E IMIQUIMOD

Roberts M, Rodríguez Kowalczyk MV, Bollea Garlatti ML,  
Brau GF, Mazzuocolo LD

Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Email: [michelle.roberts @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:michelle.roberts@hospitalitaliano.org.ar)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;1:24-29

### RESUMEN:

El lentigo maligno (LM) es un melanoma cutáneo in situ de crecimiento lento con capacidad de invasión dérmica y metastásica que varía entre el 5 y 50%. El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica con control histológico de márgenes (técnica de slow Mohs). Sin embargo, no todos los pacientes pueden ser sometidos a este procedimiento debido a la localización o extensión de la lesión, o por presentar comorbilidades. Por este motivo existen tratamientos alternativos como son la radioterapia y el tratamiento tópico con imiquimod al 5%.

Se presenta una paciente de 88 años de edad con antecedente de melanoma desmoplásico no metastásico en la región malar derecha tratado quirúrgicamente, que 4 años más tarde presentó una mácula pigmentada en la punta del colgajo que se extendía hasta el canto interno del ojo homolateral. Se realizó una biopsia incisional del área más pigmentada que informó LM. Se presentó en el comité de tumores, y por sus antecedentes, comorbilidades y extensión de la lesión, se decidió realizar tratamiento tópico con imiquimod al 5%. La paciente presentó eritema en el sitio tratado y finalizado los 6 meses de tratamiento, se obtuvo remisión clínica completa. A la fecha actual, no presentó recidiva, luego de 12 meses de seguimiento.

El imiquimod es un inmunomodulador que actúa mediante la estimulación de los receptores toll-like 7 y 8 que aumentan la respuesta inmune. Como consecuencia se activan las células CD8+ que se constituyen en células T citotóxicas, cuyas células diana son las neoplásicas. Si bien no existen en la literatura grandes estudios randomizados a largo plazo sobre el uso de imiquimod en LM, y no se puede realizar un control histológico de márgenes, constituye una opción incruenta para casos inoperables pudiendo alcanzar incluso, como en nuestro caso, una remisión clínica completa.

**PALABRAS CLAVE:** Lentigo Maligno. Imiquimod



**SUMMARY:**

Lentigo Maligna (LM) is an in situ melanoma in sun-damaged skin, which may progress to an invasive phase in 5-50% of the cases, also known as Lentigo Maligna Melanoma (LMM). Surgical excision with histological control of margins is the first line of treatment. However, sometimes it is not feasible to go through with it because of the characteristics, functional implications of the lesion, or comorbidities of the patient. For this reason alternative treatments are being considered, such as radiotherapy and topical imiquimod.

We present an 88 year-old woman, with a medical history of desmoplastic melanoma on the right malar with no metastasis and surgically treated, that 4 years later consulted about a pigmented lesion in contact with the scar of the previous melanoma which extended to the inner canthus of the right eye. Skin biopsy informed LM. After interdisciplinary evaluation, the patient started treatment with topical imiquimod, and 6 months later presented complete remission.

Imiquimod is an immunomodulator that increases immune response through stimulation of toll-like receptors 7 and 8, generating conversion of CD8+ T cells to cytotoxic, which target neoplastic cells. Although current studies and guidelines warn about the lack of long-term large randomized and comparative studies for the treatment of topical imiquimod for LM, there are case reports, including this one, in which this therapy can be an option.

**KEY WORDS:** Lentigo maligna. imiquimod

---

**INTRODUCCIÓN**

El lentigo maligno (LM), también conocido como peca melanótica de Hutchinson, es un melanoma in situ en piel con fotodaño<sup>1</sup>. Tiene una incidencia que varía entre 0.5-2 cada 100.000 personas<sup>2</sup> y mayor prevalencia en pacientes mayores, entre los 65 y 80 años; no obstante, en los últimos años se han comunicado casos en personas menores a 40 años<sup>3</sup>. Histológicamente corresponde a una neoplasia confinada a la epidermis, de crecimiento lento y con capacidad de invasión dérmica y metástasis (lentigo maligno melanoma) en un 5-50% según la literatura<sup>4</sup>.

Es por este riesgo que el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica. Existen diferentes métodos: losange con márgenes oncológicos, cirugía de Mohs y Slow Mohs. Se ha demostrado que las dos últimas técnicas han controlado la enfermedad con mayor eficacia con respecto al primero, dado que permite evaluar el 100% de los márgenes, con bajas tasas de recidiva local. Sin embargo, no siempre puede realizarse este tratamiento, ya sea por el área que afecta la lesión, la implicancia funcional, o las comorbilidades del paciente<sup>5</sup>.

Históricamente se han propuesto tratamientos incruentos, como son la criocirugía, ácido azelaico, láser con dióxido de carbono, radioterapia e imiquimod<sup>3</sup>. Las primeras dos opciones no han demostrado eficacia en el tratamiento de LM. Las guías actuales proponen

la radioterapia y el imiquimod como tratamiento alternativos, y a continuación presentaremos un caso tratado con uno de ellos:

## CASO CLÍNICO

Se presenta una paciente de sexo femenino de 88 años de edad con antecedente de queratosis actínicas, un carcinoma espinocelular in situ y un melanoma desmoplásico con Breslow de 1.75mm en la región malar derecha, con presencia de neurotropismo y ulceración, diagnosticado en el 2012. Se realizó biopsia del ganglio centinela que resultó negativo y ampliación con márgenes libres con colgajo de avance.

La paciente continuó seguimiento semestral con su dermatólogo de cabecera hasta que luego de 4 años presentó una mácula de coloración variable (áreas parduzcas, amarronadas, eritematosas y de regresión) con contorno irregular, de 6 centímetros en su diámetro mayor, en región malar y canto interno derecho, en contacto con la punta del colgajo y compromiso del párpado inferior (Figura 1). Se realizó una biopsia del área más pigmentada que informó LM.

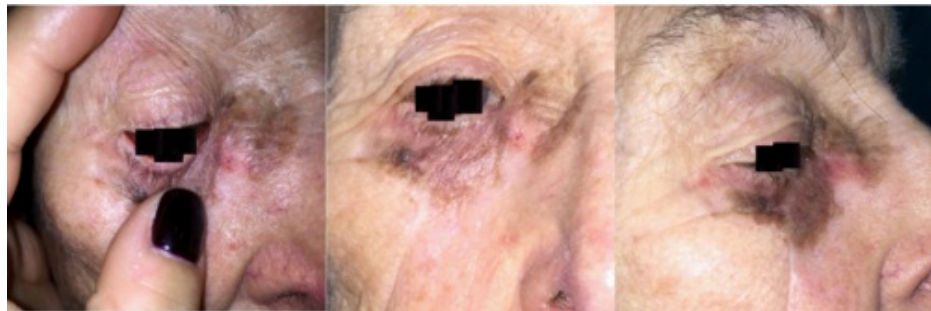


Figura 1. LM en región malar derecha

El caso fue presentado en el comité de tumores del hospital, compuesto por los Servicios de Cirugía de Cabeza y Cuello, Oncología, Radioterapia, Anatomía Patológica y Dermatología. Se evaluó la posibilidad de iniciar tratamiento con imiquimod tópico en contexto de la localización de la lesión, la edad de la paciente y la ausencia de enfermedad a distancia. Se descartó la radioterapia por los efectos adversos relacionados a la irradiación del área afectada y el requerimiento de traslado diario al nosocomio. La paciente inició tratamiento con imiquimod crema 5% de forma diaria e ininterrumpida sobre la lesión con 1 centímetro de margen de piel sana, durante dos meses con controles quincenales. A los dos meses de iniciar el tratamiento se observó regresión de la lesión pigmentada, con áreas eritematosas y amarronadas, con fina descamación (Figura 2), y como efecto adverso presentó eritema y edema local, y un síndrome seudogripal, que no interrumpió la terapia. La paciente continuó el tratamiento con remisión completa de la lesión pigmentada tras cumplir los 6 meses. Luego de este periodo fue reevaluada nuevamente por el comité de tumores y por su evolución se decidió suspender el tratamiento tópico y continuar con seguimiento dermatológico y dermatoscópico estricto.

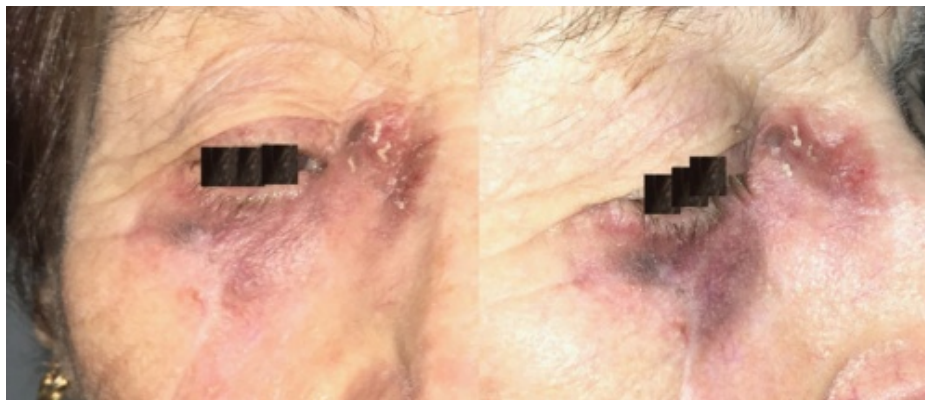


Figura 2. Evolución del LM posterior a 2 meses de tratamiento con imiquimod crema 5%.

Dos meses finalizado el tratamiento, la paciente presentó reepitelización completa al examen clínico y dermatoscópico (Figura 3). A la fecha actual, no presentó recidiva, luego de 12 meses de seguimiento concluída la terapia.

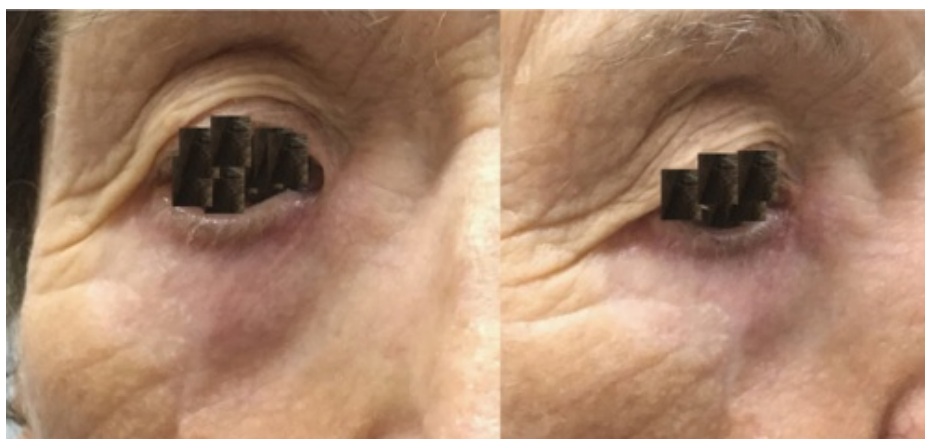


Figura 3. Remisión completa del LM posterior a 6 meses de tratamiento.

## DISCUSIÓN

El imiquimod es un inmunomodulador aprobado para el tratamiento de carcinoma basocelular, queratosis actínica y verrugas virales. Actúa mediante la estimulación de los receptores toll-like 7 y 8 que aumentan la respuesta inmune. Como consecuencia se activan las células CD8+ que se constituyen en células T citotóxicas, cuyas células diana son las neoplásicas<sup>2</sup>, motivo por el cual se propuso como tratamiento para el LM.

En la actualidad existen publicaciones de casos de pacientes con LM que han sido tratados con imiquimod tras la exclusión para recibir tratamiento quirúrgico<sup>6-91</sup>. La población varió entre 6 y 48 pacientes. El modo y frecuencia de uso no estuvo predeterminado, dado que la colocación fue sobre la lesión únicamente o con 1 o 2 centímetros de margen, 5 a 7 veces por semana durante 1 a 4 meses. El seguimiento durante el tratamiento varió según el profesional, pudiendo no presentar efecto o tener síntomas de inflamación local (eritema y/o edema), disestesia, síndrome gripal o hiperpigmentación - siendo estos los efectos adversos del uso del imiquimod. No obstante, los signos de inflamación local fueron asociados a mayor respuesta al tratamiento.

La tasa de respuesta en base a los estudios realizados y en base a la histopatología realizada finalizado el tratamiento, vario entre el 53 y 100%. Para tomar esta biopsia, se

dejó pasar entre 3 y 12 meses luego de finalizado el tratamiento dado que se observó acción terapéutica posterior a la finalización de la aplicación. El seguimiento posterior vario entre 1 mes y 3 años.

No existen estudios que comparen el imiquimod con otros tratamientos. Por lo tanto esto evidencia que se requieren grandes estudios randomizados y con seguimiento a largo plazo para determinar la efectividad del imiquimod para el tratamiento de LM. A pesar de esto, la última guía de melanoma del National Comprehensive Cancer Network (versión 1.2018) lo propone como tratamiento de primera línea, junto con la radioterapia en aquellos pacientes que no pueden recibir tratamiento quirúrgico por las características y localización del tumor, y las comorbilidades asociadas, o mismo para disminuir el tamaño de la lesión y luego realizar la escisión.

Nuestro caso clinico obtuvo una respuesta inflamatoria local posterior a dos meses de uso diario del imiquimod tópico con 1 centímetro de margen, y también presentó un cuadro pseudogripal como parte de los efectos adversos descritos. No se realizó un estudio histopatológico control por ausencia de lesión clínica.

## CONCLUSIONES

El tratamiento para el LM es la escisión quirúrgica, con menor tasa de recurrencia cuando es realizada por la técnica de slow Mohs. Sin embargo, es necesario evaluar de forma interdisciplinaria la localización de la lesión y las comorbilidades del paciente, debido a que no siempre es posible realizar una cirugía. Para estos casos las guías actuales sugieren el tratamiento con imiquimod o radioterapia, teniendo en cuenta la dificultad para corroborar la erradicación completa del tumor.

## REFERENCIAS

- 1.- Garbe C, Bauer J. Melanoma, en Bologna JL, Jorizzo JL, JV Schaffer, Third Edition Dermatology. Elsevier Saunders, Estados Unidos, 2012: 1885 - 1906.
- 2.- Nagore E, Botella-Estrada R. Imiquimod para el tratamiento del lentigo maligno. Actas Dermosifiliogr. 2011; 102(8): 559-562
- 3.- Stevenson O, Ahmed I. Lentigo maligna: prognosis and treatment options. Am. J. Clin. Dermatol. 2005; 6(3): 151-164
- 4.- Fitzpatrick TB, Wolff K, et ál. Dermatología en medicina general. Ed Paramericana, Buenos Aires, 2009.
- 5.- Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Algazi A, Andtbacka R, Bichakjian CK, Carson WE, Daniels GA, DiMaio D, Riels RC, Fleming MD, Gastman B, Gonzalez R, Guild V, Johnson D, Joseph RW, Lange JR, Margolin K, Nath S, Olszanski AJ, Ott P, Gupta AP, Ross MI, Salama AK, Skitzki J, Sosman J, Swetter SM, Tanabe KK, Torres-Roca JF, Urist MM. Melanoma (versión 1.2018) National Comprehensive Cancer Network (Octubre 2017). Tomado de [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)

- 6.- Powell AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Topical imiquimod immunotherapy in the management of lentigo maligna. *Clin Exp Dermatol*. 2004 Jan; 29(1):15-21
- 7.- Kirtschig G, Van Meurs T, Van Doorn R. Twelve-week Treatment of Lentigo Maligna with Imiquimod Results in a High and Sustained Clearance Rate. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 83-85
- 8.- O'Neill J, Ayers D, Kenealy J. Periocular lentigo maligna treated with imiquimod. *J Dermatolog Treat*. 2011; 22(2): 109-112
- 9.- Powell AM, Robson AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Imiquimod and lentigo maligna: a search for prognostic features in a clinicopathological study with long-term follow-up. *Br J Dermatol*. 2009; 160(5): 994-948

**CORRESPONDENCIA:**

Dr. Michelle Roberts

Servicio de Dermatología.

Hospital Italiano de Buenos Aires

Buenos Aires, Argentina

Email: [michelle.roberts @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:michelle.roberts@hospitalitaliano.org.ar)

---



## BASIC EPILEPSY MECHANISMS AND ALTRUP'S MEMBRANE POLLUTION HYPOTHESIS.

Suria Valdés García<sup>1</sup>, José Luis Hernández Cáceres<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas "Diez de Octubre", Universidad de Ciencias  
Médicas de La Habana. <sup>2</sup>Centro de Neurociencias de Cuba.  
La Habana. Cuba

Email: [cacerjlh @ yahoo.com](mailto:cacerjlh@yahoo.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;1:30-48

---

[Comment of the reviewer Guillermo Videla MD.](#) Profesor Adjunto de Neurofisiología.  
Instituto Universitario del HIBA. Jefe de Sección de Trastornos de Marcha y Equilibrio.  
Servicio de Neurología Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

[Comment of the reviewer Dra. Fiorella Martin Bertuzzi.](#) Unidad de Estimulación Magnética  
Transcraneana (UnEMaT). Neuróloga del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

---

### RESUMEN:

Se revisan las evidencias que apoyan la "Hipótesis de Contaminación de Membrana" (HCM) propuesta por Ulrich Altrup (1943-2007).

Altrup centró sus estudios en los mecanismos celulares de la principal manifestación electrofisiológica de la actividad epiléptica-las Despolarizaciones Paroxísticas (DPs). Sus estudios mostraron que: i) aun cuando la epilepsia se manifiesta en una intrincada red de neuronas y glías, una DP puede inducirse en una neurona aislada; ii) las DPs se acompañan de un aumento en la resistencia de membrana; iii) las DPs no son potenciales post sinápticos excitatorios gigantes, sino potenciales marcapasos gigantes; iv) la maquinaria sináptica no necesariamente está afectada durante la epileptogénesis, pero las entradas sinápticas a las neuronas marcapasos epileptizadas pueden modular el desarrollo de las DPs.

Respecto a los mecanismos básicos, la HCM asume que: i) la actividad epiléptica resulta de la inserción descontrolada de sustancias anfifílicas en la membrana celular, conduciendo a un incremento en la presión lateral que daña mecánicamente diferentes canales iónicos, conduciendo a DPs; ii) las células gliales desempeñan una función de "descontaminación";

iii) las neuronas epilépticamente activas liberan sustancias intracelulares desde sus dendritas activando inespecíficamente las neuronas circundantes; iv) la sincronización neuronal aparece después de la despolarización epiléptica y pudiera ser la base de un foco epiléptico.

La HCM contraviene algunos puntos de vista generalmente aceptados que conciben la epilepsia como un fenómeno a nivel de red neuronal con la DP como un potencial postsináptico gigante. Al mismo tiempo, es capaz de explicar la mayoría de los hechos conocidos acerca del desarrollo de la epilepsia y concuerda con las opiniones recientemente expresadas respecto a las insuficiencias de la concepción generalmente aceptada de la epilepsia como un desbalance excitación/inhibición. Lamentablemente, esta hipótesis es poco conocida entre los investigadores.

## **PALABRAS CLAVE:**

---

## **SUMMARY:**

Evidences supporting the "Membrane Pollution Hypothesis" (MPH) for epileptogenesis - proposed by Ulrich Altrup (1943-2007)- are reviewed.

Altrup centered his research on cellular mechanisms for the electrophysiological hallmark of epileptic activity: Paroxysmal Depolarization Shifts (PDS). His research led to the following observations: i) Even when epilepsy takes part in an intricate neuronal-glia network, a PDS can be elicited in an isolated neuron; ii) PDS is accompanied by membrane resistance increase; iii) PDSs are not gigantic excitatory postsynaptic potentials, instead, they are gigantic pacemaker potentials; iv) Synaptic machinery not necessarily is modified during epileptogenesis, but synaptic inputs to epileptized pacemaker neurons might modulate PDS development.

Regarding basic mechanisms, the MPH assumes that: i) Epileptic activity results from uncontrolled insertion of amphiphilic substances into the cell membrane leading to an increased lateral pressure in the membrane and thus to mechanical damage to different ionic channels, which leads to PDSs; ii) Glial cells play a "housekeeping" role in this process; iii) The pacemaker neuron when epileptically active releases intracellular substances from its dendritic surface on to neighboring neurons which are unspecifically activated; iv) Neuronal synchronization follows the epileptic depolarization and this might be the basis for an epileptic focus.

MPH counters commonly held views about epilepsy as a network phenomenon with the PDS as a gigantic postsynaptic potential. At the same time, it can explain most known facts about epilepsy development and it is congruent with recently expressed views about drawbacks in the usually accepted hypothesis of epilepsy as an excitation/inhibition misbalance. Unfortunately this hypothesis is rather unknown among researchers.

## **KEY WORDS:**

---

## INTRODUCCIÓN

About 0.5% of humankind suffers from epilepsy<sup>1</sup>. Fortunately, available treatments are capable of keeping most of persons with epilepsy free from seizures, but still little is known about the basic mechanisms involved in epileptogenesis.

Theories about epilepsy are as old as philosophical thought. Worth of notice is the treatise about Epilepsy by Hippocrates (c. 460 BC-c. 370 BC) who denied any supernatural origin to the disease<sup>2</sup>:

*"It appears to me to be nowise more divine nor more sacred than other diseases, but has a natural cause from where it originates, like other affections."... "The brain is the cause of this affection"..."In this disease as in all others, [the doctor] must strive not to feed the disease, but endeavor to wear it out by administering whatever is most opposed to each disease, and not that which favors and is allied to it...without minding purifications, spells, and all other illiberal practices of a like kind."*

It seems obvious that for understanding epilepsy, the basic functioning of the brain needs to be apprehended, and the way for it was paved only after the advent of the scientific method during the so called Scientific Revolution of the 17th Century. Still, the main heroes of that revolution were quite "naive" in their ideas about brain function. Thus Descartes, the genial creator of the orthogonal coordinate system, did not consider it necessary to make any observation or experimentation to discover how does the brain work, he simply knew how the brain must work. This passage from "Passions of the Soul" (1649), illustrates how the imagination of a genius can distort reality<sup>3</sup>:

*"...and that this new blood that has just been formed from the alimentary juice, being driven to the heart with greater force than the blood from other parts of the body, enters the heart in greater abundance and produces a stronger heat there because it is coarser than the blood that has been rarefied many times in passing repeatedly through the heart. This makes it send to the brain spirits with unusually coarse and agitated parts; and these spirits, by strengthening the impression formed by the first thought of the loved object, compel the soul to dwell on that thought. This is what the passion of love consists in."*

Newton, "the greatest genius of all times" developed a speculative scenario for nerve conduction. In "Opticks" (1704), Newton stated<sup>4</sup>:

*"...Vibrations, being propagated along the solid Fibres of the optick Nerves into the Brain, cause the Sense of seeing. For because dense Bodies conserve their Heat a long time, and the densest Bodies conserve their Heat the longest, the Vibrations of their parts are of a lasting nature, and therefore may be propagated along solid Fibres of uniform dense Matter to a great distance, for conveying into the Brain the impressions made upon all the Organs of Sense...I suppose that the Capillamenta of the Nerves are each of them solid and uniform, that the vibrating Motion of the Æthereal Medium may be propagated along them from one end to the other uniformly, and without interruption".*

On the other hand, Isaac Newton suggested that the speed of propagation of nerve activity is very high (like that of light<sup>5</sup>).



These views, expressed by the greatest knights of the scientific realm, influenced, and perhaps hindered, the advance toward a better understanding of nervous function.

Thus, when Hermann Helmholtz tried in 1850 to measure the speed of nervous impulse, he found himself discouraged by those who claimed that a process moving at the speed of light and manifested at the centimeter range, lays in the nano-second time scale and it would be practically impossible to detect using the technology available in middle of 19th century.

Helmholtz decided to challenge the infallible Newton, and found experimentally that the velocity of a nerve impulse is 27 m/s, (surprisingly agreeing with modern estimations). This value is even one order of magnitude lower than the speed of sound. This implied, that nerve impulse conduction was based on an unknown for that moment mechanism<sup>5</sup>.

Second part of 19<sup>th</sup> century marked important advances in clinical description and cataloguing of epilepsy modalities, but little was clarified regarding putative neurophysiological bases, besides Huggins Jackson's view that epilepsy "represents a sudden, excessive, disordered and recurrent discharge of cortical neurons"

Advances in understanding the bio-physical bases of nerve conduction allowed the proposal of physiologically sound hypotheses about epileptogenesis<sup>6</sup>.

In particular, thanks to a better understanding of synaptic mechanisms as well as the important role of inhibitory processes in brain function, the hypothesis of epileptic activity as a misbalance between excitation and inhibition had loomed. Nowadays, among a great diversity of proposed mechanisms, the idea of excitation/inhibition misbalance appears as the first-choice hypothesis for epileptogenesis.

What follows is a brief summary of prevailing ideas about epilepsy mechanisms as suggested by Maya Entenza (2010) in his excellent treatise<sup>6</sup>:

*Epileptogenesis is the process whereby a normal structure becomes hyper-excitabile up to spontaneously elicit an epileptic seizure.*

*The normal functioning of the brain can be viewed as the result of the interaction of a high number of neuronal circuits where millions of neurons are interwoven. Neuronal networks, both in cortex, in hippocampus and the thalamus arise from the interaction of excitatory and inhibitory neurons, acting in a shrewdly established arrangement. Such balance is kept because the circuits are organized in such a way that excitatory and inhibitory inputs develop collateral connections with local interneurons, whereby inhibitory circuits -both anterograde and retrograde-are established that locally limit the excitation level. This way of functioning warrantees that networks are self-regulated, since an increment or a reduction in excitation is accompanied by an increase or a decrease in inhibition. At the cellular level a fine balance is also kept between excitation and inhibition, and each individual neuron is endowed with calcium and sodium- dependent membrane currents, especially at the level of dendrites, whose goal is to potentiate low amplitude synaptic inputs. These depolarizing currents are countered by voltage-dependent potassium currents activated by calcium, thus controlling the membrane potential, which prevents an exaggerated depolarization of the nerve cell.*

*According to the prevailing conceptions, the basic problem of epilepsy consists in understanding how and why a sudden and transient impairment of brain activity is*

*produced, triggered by the rhythmic and synchronous discharge of a neuronal population, the pathogenic substrate of the epileptic event. This abnormal and paroxysmal discharge is clinically expressed in different ways, originating a wide repertory of clinical manifestations of the epileptic seizures. It is important to determine in each case, what caused such misbalance.*

*Most of the hypotheses and models of mechanisms for epileptogenesis arise from animal experimental models, where the mechanisms of paroxysmal discharges appear at the hippocampus after the injection of GABA-antagonists.*

*Since 1960's epileptologists are trying to understand cellular mechanisms for epilepsy. High amplitude intracellular depolarizations, known as paroxystic depolarization shifts (PDSs), are followed by a hyperpolarization whose EEG counterpart is the wave following a peak discharge. In most of the studied neuronal groups, the PDS corresponds to a huge excitatory post synaptic potential mediated by glutamate and/or aspartate. To the depolarization resulting from the excitatory post synaptic potential the activation of voltage dependent ionic currents is added, mainly carried by sodium and calcium. The hyperpolarization following afterwards is originated by GABA-dependent currents as well as by intrinsic currents from the neuron, mainly potassium and potassium-calcium dependent.*

*Epilepsies are characterized by the capability of certain neurons to produce (PDSs). PDSs are initiated with a depolarization of the neuron that reacts with a high-frequency burst of action potentials, accompanied by a sustained depolarization, usually followed by a hyperpolarization of the neuron, finally returning to the resting potential. The initial phase of this burst is attributed to the activation of sodium channels associated to Kainate- or AMPA-type glutamatergic receptors, this leads to a fast inflow of sodium ions, depolarizing the cell. The sustained depolarization and the high-frequency burst are attributed to the activation of NMDA receptors, which produce a slow influx of calcium ions, as well as voltage-dependent calcium currents. The following sustained hyperpolarization has a fast component associated to the activation of GABA-A receptor associated chlorine channels, and a slow component due to the activation of GABA-B receptor associated potassium channels; under normal conditions, these prevent the spread of the discharges into other brain areas.*

*Neuronal synchronization during inter-ictal spikes as well as during the seizure are due to the existence of recurrent excitatory connections. However, other mechanisms may also be involved, among them: i) Electric coupling between neurons; ii) Extracellular ions concentration shifts; iii) Diffuse release of neuro-modulators; iv) Ephaptic interactions. Among the inhibitory mechanisms that might be impaired during epileptogenesis, there are: i) Blocking by  $Mg^{++}$  of NMDA-receptor-associated channels; ii) Na,K-ATPase activation with subsequent calcium outflow and after-discharge hyperpolarization; iii) Clearance of excess potassium and neurotransmitters by glial cells.*

*Hyperactivity of the excitatory system might lead to calcium inflow, dysfunction of the mitochondrial chain, lowered ATP production, lipases- and proteases activation, fatty acids release (which are substrates to synthesis of prostaglandins, leucotrienes, free radicals, and others). The activation of fast response genes might lead to apoptosis.*

The above described picture is the result of intense research in brain mechanisms, observations made on persons with epilepsy as well as animal model research by many





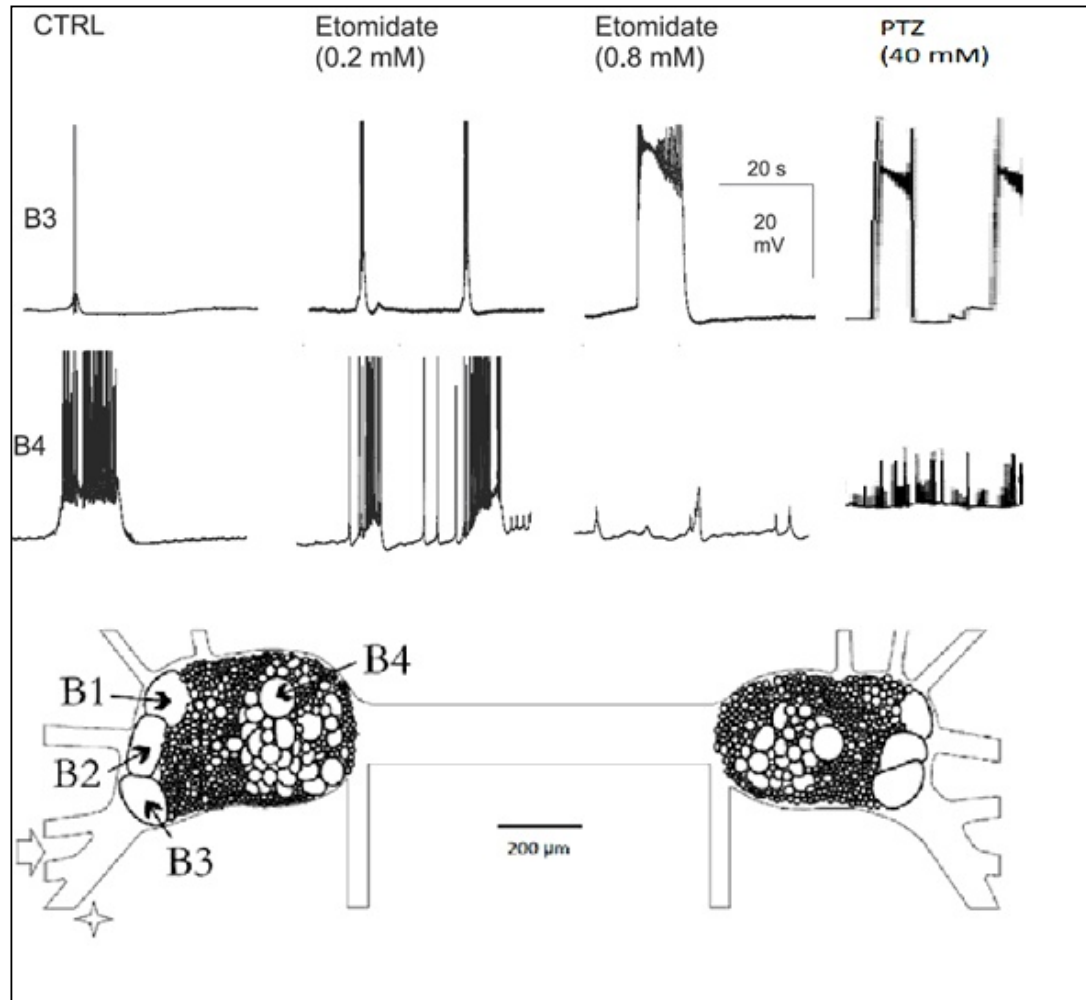


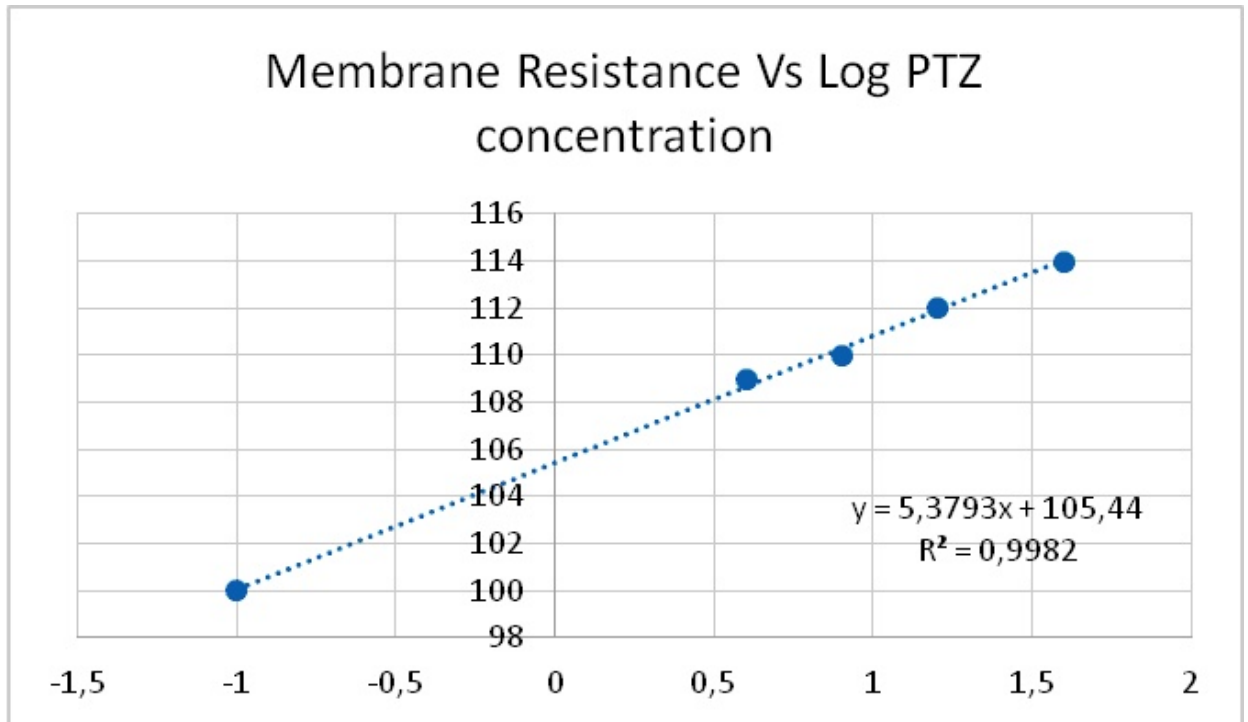
Figure 2. PDS developed at neuron B3 upon the application of PTZ and ETO. Compare to the absence of PDS at Neuron B4. Position of giant neurons B1-B4 are indicated in the scheme at the bottom.

After systemic application of Etomidate (ETO) and Pentylene-tetrazol (PTZ), mammalian as well as molluscan neurons generate epileptic paroxysmal depolarization shifts.

Both ETO and PTZ elicits PDs in a dose-dependent manner. Full PDSs appear at a ETO- and PTZ- concentrations of 0.8 mM and 40 mM respectively.

Altrup adhered to the working hypothesis that essential parts of the mechanisms underlying epileptic activity are constant irrespective of the considered type of human seizure and irrespective of the studied nervous system. Several observations demonstrate that the epileptiform activities of neurons in the buccal ganglia of *Helix pomatia* correspond to epileptiform activities recorded in vertebrate preparations and in the human nervous system. As an example, the buccal ganglia of *Helix pomatia* have been used to develop new antiepileptic substances and it was subsequently shown that the substances which proved antiepileptic in the invertebrate system were also antiepileptic in vertebrate nervous systems.

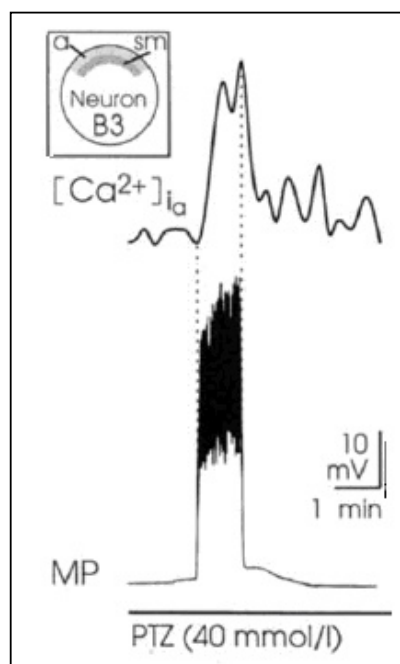
As expected, PDSs were found to be associated to a long-lasting inward current. However, unlike most of the classically described inward currents, PDS-associated inward current was accompanied by a paradoxical increase in membrane resistance (Figure 3). In particular, this counters to the mainstream idea that the depolarization during a PDS is due to a "fast inflow of sodium ions"



**Figure 3.** Increase in membrane resistance of Neuron B3 upon the application of PTZ. Abscissa: logarithm of PTZ concentration. Ordinates: relative increase in membrane resistance. Note the dose-dependent increase in membrane resistance. Values were computed from data provided in reference<sup>36</sup>.

Indeed, the ionic mechanisms of this inward current were not clear<sup>37</sup>, even when it was initially postulated as being due to "a decreased potassium conductance."

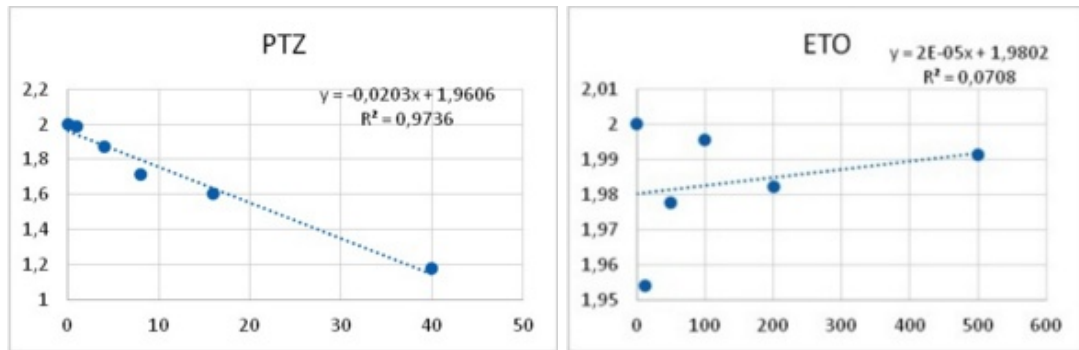
At the same time, PDSs are paralleled by increases in the intracellular concentration of calcium (Figure 4).



**Figure 4.** Intracellular calcium increases in neuron B3 parallel the time course of a PTZ-induced PDS. Drawing based on data from<sup>25</sup>.

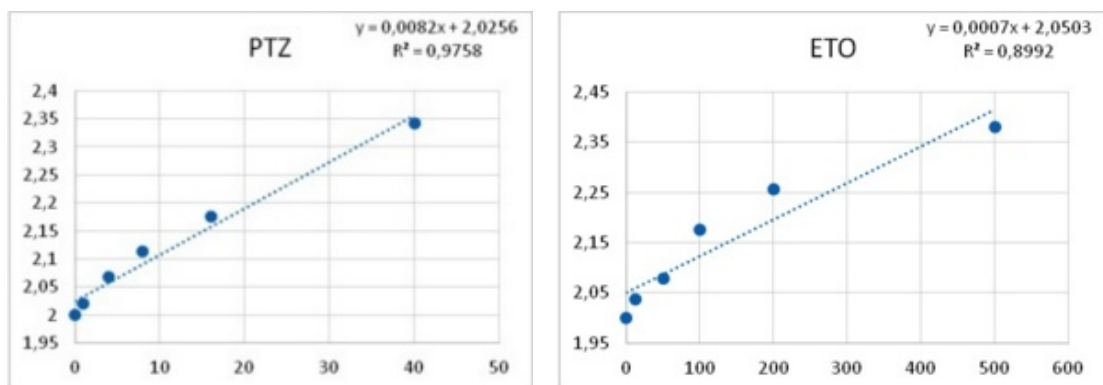
The possible synaptic nature of PDSs was ruled out through different means, in particular, PTZ is capable of eliciting PD in isolated *Helix* neurons<sup>38</sup>.

It was obtained that the effect of both PTZ and ETO upon postsynaptic potentials is completely uncorrelated with respect to their PDS-eliciting actions: ETO does not change the amplitude of excitatory post synaptic potentials whereas PTZ reduces them in a dose-dependent manner (Figure 6). Therefore, an explanation for epileptic actions of these two substances based on their effects upon postsynaptic potentials does not seem to be uncontroverted.



**Figure 5.** Reduction of Excitatory post synaptic potentials amplitude upon application of PTZ (left), and lack of any apparent effect from ETO (right). Abscissas: PTZ concentration in mM, and ETO concentration in  $\mu$ M; ordinates: logarithm of percent change in PSP amplitude. Values were computed from data provided in<sup>36</sup>.

Among neurons B1-B4, only neuron B3 is capable to develop pacemaker potentials. Reports from other labs showed that PTZ is capable of inducing phase-shifting in circadian pacemaker neurons<sup>39</sup>. Altrup explored the effect of PTZ and ETO upon action potential parameters. It was found that PTZ increased the duration of action potentials in a dose-dependent manner (Figure 6).



**Figure 6.** Increase in duration of action potentials upon the application of both PTZ (left), and ETO (right). Abscissas: PTZ concentration in mM, and ETO concentration in  $\mu$ M; ordinates: logarithm of percent change in AP duration. Values were computed from data provided in<sup>36</sup>.

Further, Altrup studied the effect of convulsant substances upon pacemaker potentials. It was obtained that with the application of an epileptogenic drug, endogenous pacemaker potentials develop into PDSs. With increasing concentration of the drug, both the amplitude of pacemaker-depolarizations and delay of pacemaker-repolarization increased progressively finally resulting in PDSs. Only neurons which generated pacemaker potentials under control conditions could generate PDSs under epileptic conditions (Figure 7).

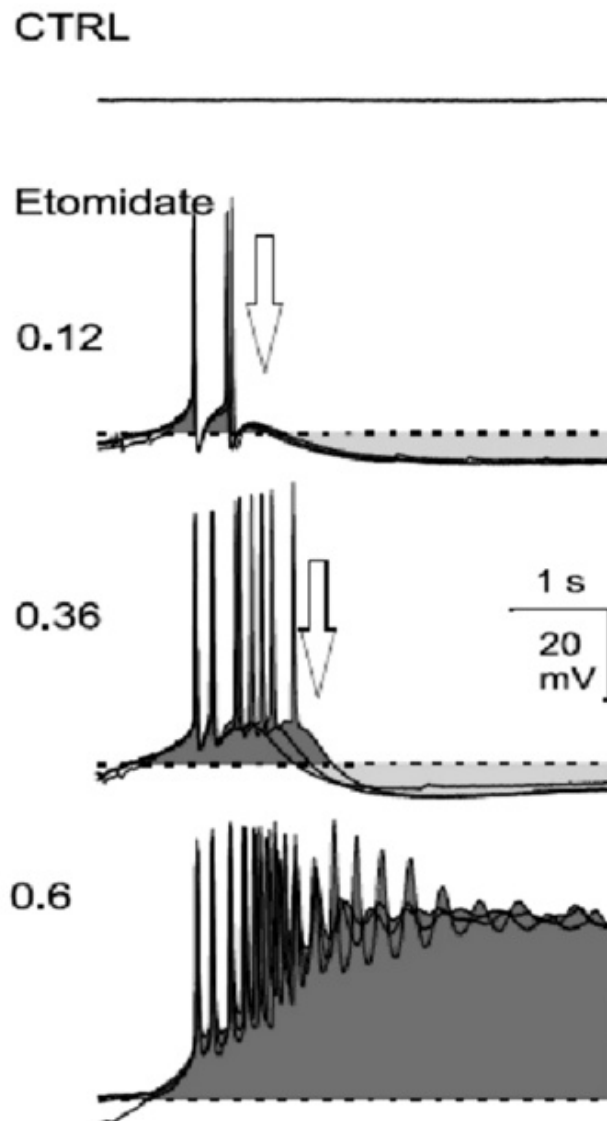


Figure 7. Progression of pacemaker potentials towards PDSs under ETO application. Drawing based on results from reference<sup>33</sup>.

Synaptic input into neuron B3 could enhance or abolish the development of PDs. Specifically, synaptically induced potentials (induced via the stimulation of a nerve or from intra-ganglionic central pattern generators) did not participate in the generation of epileptiform activity but they can trigger both pacemaker potentials and PDSs.

Thus, the wealth of data collected by Altrup and his colleagues significantly modified prevailing ideas about epilepsy.

1. Even when epilepsy takes part in the intricate neuronal-glia network of the brain, the hallmark of epileptic activity -the PDS-can be elicited in an isolated neuron.
2. Unlike the common situation for excitatory processes, PDS are accompanied by an increase in membrane resistance.
3. PDSs are not gigantic excitatory postsynaptic potentials, as usually assumed, instead, they are gigantic pacemaker potentials.
4. Synaptic machinery not necessarily is modified during epileptogenesis. However,



synaptic inputs to epileptized pacemaker neurons might exacerbate or diminish PDS development.

These facts, taken from the detailed study of epileptogenesis in a simple nervous system, on one hand, radically change some of the prevailing views about epilepsy mechanisms. At the same time, it can give a rational explanation to many known facts about epilepsy in humans.

### The membrane pollution hypothesis

As it has been shown, processes -such as membrane resistance, action potential duration, pacemaker potential amplitude and duration- are altered by the tested epileptogenic drugs. Some processes showed a threshold concentration of 1 mM for PTZ and 12.5  $\mu$ M for ETO. A 40-fold increase in concentration of both drugs induced PDSs, i.e., 40 mM of PTZ and 500  $\mu$ M of ETO. The similarity in the dose dependency for several different neuronal mechanisms (leakage channels, voltage dependent potassium channels, pacemaker potentials to develop into PDS, membrane resistance) led Altrup to the idea that they resulted from an unspecific effect.

A possible explanation for such unspecific action could be through unspecific incorporation of epileptogenic substances into the cell membrane. To test this hypothesis, experiments were carried out on the air/water interface of a Wilhelmy film balance<sup>40</sup>. After forming the phospholipid monolayer on the saline subphase, the surface pressure in the layer was adjusted to 10 mN/m. At this pressure, all phospholipids molecules are in the liquid-condensed state and packed in a way that reasonably mimics the physical state of a biological membrane and still allows a certain rate of lateral diffusion.

Using a push-pull pump, the epileptogenic drugs were added to the saline beneath the phospholipid layer. During injection of the respective drug, pressure in the membrane rose exponentially. With an epileptogenic concentration of PTZ, the pressure increase was  $6.9 \pm 0.9$  mN/m and the epileptogenic concentration of ETO increased pressure by  $6.3 \pm 0.9$  mN/m<sup>36</sup>. Threshold effects of both drugs were 1/40th of their respective epileptogenic concentration. Dose-effect characteristics of incorporation in a phospholipid membrane thus corresponded to dose-effect characteristics of several different neuronal properties (Figure 8).

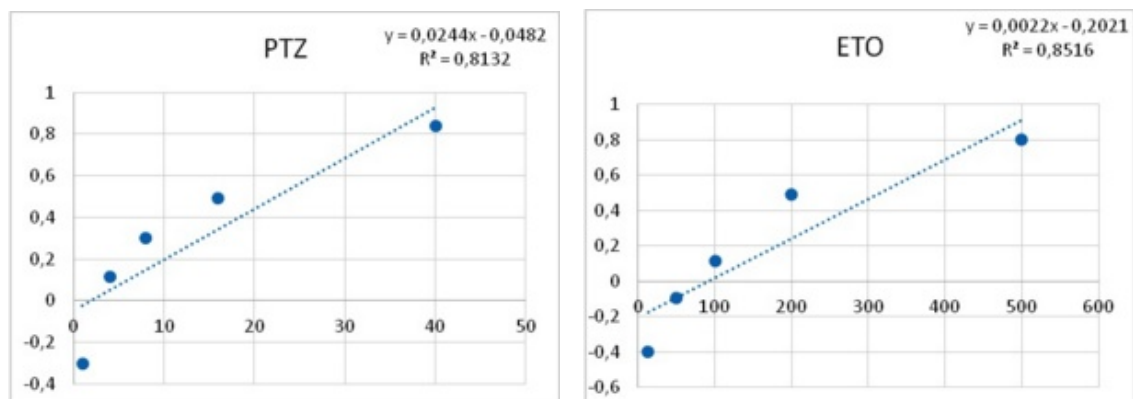
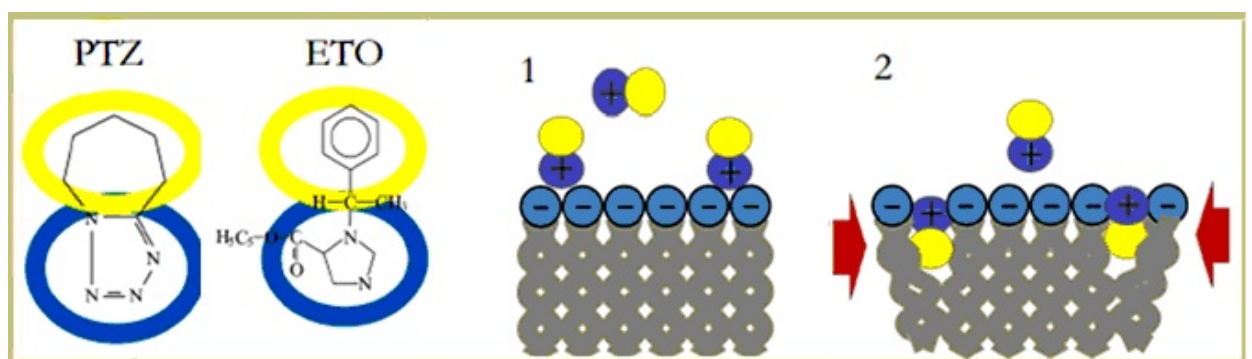


Figure 8. Increase in lateral pressure in an artificial membrane upon the application of both PTZ (left), and ETO (right). Abscissas: PTZ concentration in mM, and ETO concentration in  $\mu$ M; ordinates: logarithm of percent change in measured lateral pressure. Values were computed from data provided in<sup>36</sup>.

This body of results led Altrup to a revolutionary hypothesis for basic epilepsy mechanisms.

For Altrup, all these results together, did not directly show that epileptogenic drugs enter the neuronal membrane and that their incorporation increased membrane pressure and induced PDSs in neurons, which have expressed the membrane mechanisms of pacemaker potentials. At the same time, taking into account the bulk of observations here summarized strongly suggests that the key mechanism of epileptiform activity evoked by PTZ and Etomidate is their incorporation into the neuronal lipid bilayer, increasing membrane pressure and affecting conformational movements of membrane proteins. The amphiphilic drugs PTZ and Etomidate could attach to the external side of the membrane and then incorporate their lipophilic part into the lipid layer. This should increase membrane pressure and reduce membrane fluidity. Correspondingly, there were effects on membrane mechanisms in all studied neurons (B1, B2, B3, and B4). Epileptiform activity, however, was found in neuron B3 which can generate pacemaker potentials (Figure 9).



**Figure 9. Summary of Altrup's Membrane Pollution Hypothesis for epileptogenesis. Amphiphilic drugs like PTZ and ETO (A) -or byproducts of abnormal brain cells metabolism- are postulated to adhere to the membrane surface (1) and incorporate the lipophilic part thus increasing membrane pressure (2, red arrows). Mechanical effects on the membrane pacemaker machinery are suggested to induce PDS development, and subsequently epileptic activity.**

Summarizing, the key-points of Altrup's membrane pollution Hypothesis are:

- i) Epileptic activity is the result of uncontrolled insertion of substances into the cell membrane leading to an increased lateral pressure in the membrane and by this a mechanical damage to different channels, which leads to PDS.
- ii) Glial cells play a role in this context since they make "housekeeping" and when they cannot do this (e. g. destroyed by Pronase) epileptogenicity increases<sup>28</sup>.
- iii) The pacemaker neuron when epileptically active liberates intracellular substances from its dendritic surface on to neighboring neurons which are unspecifically activated.
- iv) Neuronal synchronization follows the epileptic depolarization and not (as is generally believed) neurons synchronize and from this generate PDs. This might be the basis for an epileptic focus.

### Aftermath

Professor Ulrich Altrup passed away in 2007, at the age of 63. It seemed that with him faded the idea of using mollusk neurons to study epilepsy mechanisms, and the membrane pollution hypothesis has not been yet quoted in scientific literature.

On one hand, ideas about epilepsy mechanisms continue to be centered on the assumption of network and synaptically based processes.

On the other hand, Altrup hypothesis has been capable of explaining the bulk of known facts about epilepsy, both clinical and in experimental, and -unlike mainstream views- can provide a reasonable explanation to some well-known facts as the paradox of the favorable effects of ketogenic diet<sup>41</sup>.

In recent years mounting evidence is accumulating that reveals the unsustainability of the traditional scenario and claim for the need of alternative hypotheses.

Thus Kaila et al<sup>42</sup> concluded that "*Changes in excitation-inhibition (E/I) balance are often used to explain epileptogenesis and seizure generation but, as should be obvious from the work reviewed above, the explanatory value of the E/I balance in the context of epilepsy is limited.*"

With the advent of Genomic Era, a group of genes associated to epilepsy has been identified. Paradoxically<sup>43</sup>, "*The bulk of the mutations associated with epilepsy are not in inhibitory or excitatory ion channels, so the mechanisms by which mutations lead to seizures and epilepsy need to be broadened. It is possible that entirely new mechanisms of epilepsy will be discovered as a consequence of investigations into the cell biology of these newly-discovered gene defects.*"

Recently, the study of epilepsy mechanisms based on isolated snail neurons has been retaken<sup>38</sup>.

According to Erick Kandel<sup>44</sup>, a good hypothesis is the one that is capable of setting new, experimentally testable questions. In that sense, the membrane pollution hypothesis can pave the way for several questions, such as:

- How can the duration of individual action potentials be increased on the background of an increase of membrane resistance?
- Given a parsimonious mathematical model for pacemaker potential, is it possible to increase its amplitude via manipulating membrane input resistance?
- Which mechanisms is the cell membrane equipped with, in order to fight membrane pollution, and which consequences are expected from weakening or invigorating such mechanisms?
- How does the ketogenic diet influence the physicochemical properties of the lipid bilayer? Is there an alternative antiepileptic diet that can be proposed on the basis of the membrane-pollution hypothesis?
- Are electroshock-induced seizures related to the release of membrane-polluting amphiphilic substances? What about insulin shock-induced seizures?
- Can the membrane pollution hypothesis provide a rational explanation to the wealth of epilepsy-associated genes that do not fit into the mainstream excitation-inhibition imbalance idea?
- Is it possible to find an isolate vertebrate neuron capable of producing PDS?

For now, the authors would like the scientific community to be aware of this nearly forgotten hypothesis that was promoted by a humble researcher who regarded that "*We increasingly know more about smaller items even sub-quark particles or conditions, but this appears not to help with the fundamental problems of how the brain is working.*"

## REFERENCIAS

- 1.- Ulrich A, Christian E, Markus R. Epilepsy Explained - A book for people who want to know more about epilepsy (Special edition for Epilepsy Action). Editorial: Medicine Explained. 2005. 368 p. ISBN 10: 3980963810 / ISBN 13: 9783980963817
- 2.- Hippocrates. On the Sacred Disease. Library of Alexandria (Publisher). 2007 ISBN 1465528040, 9781465528049
- 3.- Blom J. The Passions of the Soul. Descartes R. His moral philosophy and psychology. New York Univ Press. 1978. ISBN 0-8147-0999-0.
- 4.- Newton I. Opticks or a treatise of the reflections, refractions, inflections & colours of light. Cour Corp. 1952. P. 353
- 5.- Scott C. "Nerve Pulses and Reaction-Diffusion Systems. The Nonlinear Universe: Chaos, Emergence, Life (2007): 63-77.
- 6.- Maya C. Epilepsia. ECIMED. La Habana. 2010. 484 p. Available at: <https://www.scribd.com/document/315905274/Epilepsia-Maya>
- 7.- Hernández J L, Castellanos M, Hernández N. "Posible mecanismo de generación de la espiga epiléptica". Neuroc de Cuba. 1978; 1: 36-42.
- 8.- Ethan M, Goldberg E, Douglas A. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. Nat Rev Neurosci. 2013 May; 14(5): 337-349.
- 9.- LaSarge A, Candi L., Steve C. Mechanisms regulating neuronal excitability and seizure development following mTOR pathway hyperactivation. Front in Mol Neurosc (2014);18 (7):1-15.
- 10.- Wladyslaw L, Malgorzata C, Konrad R. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. Pharmacol Rep 2013, 65: 787-801
- 11.- Gilles H, Le Duigou C, Le Van Quyen M, Navarro V, Michel Baulac M, Miles R. The Paradox of the Paroxysm: Can Seizure Precipitants Help Explain Human Ictogenesis? Neuroscientist. 2013; 19(5): 523-540
- 12.- Walden J, Straub H, and Speckmann E. Epileptogenesis: Contributions of calcium ions and antiepileptic calcium antagonists. Acta Neuro Scan. 1992; 86.S140: 41-46.
- 13.- Altrup U, Speckmann E, Caspers H. Axonal pathways and synaptic inputs of three identified neurons in the buccal ganglia of *Helix pomatia*. Malac. 1979: 473-476.
- 14.- Altrup U, Speckmann E. Responses of identified neurons in the buccal ganglia of *Helix pomatia* to stimulation of ganglionic nerves. Comp. Bioch. Physiol. 1982; 72: 643-657.
- 15.- Peters M, Altrup U. Motor organization in pharynx of *Helix pomatia*. J Neuroph. 1984; 52: 389-409.
- 16.- Altrup U. Inputs and outputs of giant neurons B1 and B2 in the buccal ganglia of *Helix pomatia*: an electrophysiological and morphological study. Brain Res. 1987; 414:

271-284.

17.- Altrup U, Speckmann E. Epileptic discharges induced by pentylenetetrazol: changes of shape of dendrites. *Brain Res.* 1988; 456: 401-405.

18.- Madeja M, Altrup U, Speckmann E. Synchronization of epileptic discharges: temporal coupling of paroxysmal depolarizations in the buccal ganglia of *Helix pomatia*. *Comp Bio Physiol.* 1989; 94C: 585-590.

19.- Altrup U, Lehmenkühler A, Madeja M, Speckmann E. Morphology and function of the identified neuron B3 in the buccal ganglia of *Helix pomatia*. *Comp Bio Physiol.* 1990; 97A: 65-74.

20.- Altrup U, Lehmenkühler A, Speckmann E. Effects of the hypnotic drug etomidate in a model nervous system (buccal ganglia, *Helix pomatia*). *Comp Bio Physiol.* 1991; 99C: 579-587.

21.- Haarmeier T, Altrup U, Speckmann J. Attenuation of a voltage-sensitive sodium current by GABA (identified neurons, buccal ganglia, *Helix pomatia*). *Brain Res.* 1994; 663 :131-639.

22.- Schulze-Bonhage A, Wiemann M, Altrup U, Wittkowski W, Speckmann E. Epileptic discharges induced by pentylenetetrazol: ultrastructural alterations in identified neurons and glial cells (*Helix pomatia*). *Epile Res.* 1995; 22 : 23-34.

23.- Hernández J, Altrup U, Speckmann E. Experimenten zu differenzierung switchen Epileptogenitat und epileptische Aktivitat . *Epil -Blatter. Suppl.* 1995; 26(8); 6

24.- Wiemann M, Wittkowski W, Altrup U, Speckmann E. Alterations of neuronal fibers after epileptic activity induced by pentylenetetrazol: fine structure investigated by calcium cytochemistry and neurobiotin labeling (buccal ganglia, *Helix pomatia*). *Cell Tissue Res.* 1996; 286: 43-53.

25.- Altrup, U, Peters M. Procedure of intracellular staining of neurons in the snail *Helix pomatia*. *J Neurosci Methods.* 1992; 5.(2): 161-165.

26.- Altrup, U, Haedder M, Hernández J, Malc Harek M, Meyer M, Galla H. Does epileptic activity follow membrane pollution with amphiphilic substances. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 105-105.

27.- Wiemann M, Altrup U and Speckmann E. A method to study the effects of an epileptic focus on non-epileptic nervous tissue. *J. Neur. Meth.* 1996; 68 :137-41.

28.- Wiemann M, Jones D, Straub H, Altrup U, Speckmann, E. Simultaneous blockade of intracellular calcium increases and of neuronal epileptiform depolarizations by verapamil. *Brain Res.* 1996; 734:49-54.

29.- Altrup U, Hernandez J, Speckmann E. Vergleich zwischen zero-Mg<sup>2+</sup> und Pentylenetetrazol-induzierter epileptischer Aktivität in einem Modellnervensystem (Buccalganglien, *Helix pomatia*). *Ep Blätt.*1997;10 (27): 8

30.- Ulrich A. Informationstafeln Epilepsie (3rd Edition) Broschüre, 41 Pages, Published in Nov Pharm. 2006. ISBN-13: 978-3-933185-66-2, ISBN: 3-933185-66-1

- 31.- Redecker C, Altrup U, Hoppe D, Düsing R, Speckmann E. Effects of valproate derivatives. I. Antiepileptic efficacy of amides, structural analogs and esters. *Neuroph*. 2000; 39: 254-66.
- 32.- Redecker C, Altrup U, Hoppe D, Hense T, Kreie Ar, Rabe A et al. Effects of valproate derivatives. II. Antiepileptic efficacy in relation to chemical structures of valproate sugar esters. *Neuropharm*. 2000; 39: 267-81.
- 33.- Altrup U, Häder M, Storz, U. Endogenous pacemaker potentials develop into paroxysmal depolarization shifts (PDS) with application of an epileptogenic drug. *Brain Res*. 2003; 1975: 73-84.
- 34.- Altrup U, Üre A, Joschko A. Continuous Increase of Epileptogenic Effects Following Application of Proteolytic Enzymes (Buccal Ganglia of *Helix Pomatia*). *Acta Biol Hung*. 2004; 55 (1-4):269-72.
- 35.- Altrup, U. Pacemaker potentials are the physiologic basis of epileptiform activity in the buccal ganglia of *Helix pomatia*. *Acta Biol Hung*. 2004; 55 (4)): 261-68.
- 36.- Altrup U, Häde M, Hernández J, Malcharek S, Michaela M, Hans-Joachim G. Epileptogenic drugs in a model nervous system. Electrophysiological effects and incorporation into a phospholipid layer. *Brain Res*. 2006 ;1122: 65-77.
- 37.- Walden J, Speckmann E, Witte O. Membrane currents induced by pentylenetetrazol in identified neurons of *Helix pomatia* *Brain Res*. 1998; 473 (2):294-305.
- 38.- Brenes O, Carabelli V, Gosso S, Romero A, Carbone E, Montarolo P et al. Subconvulsant doses of pentylenetetrazol uncover the epileptic phenotype of cultured synapsin-deficient *Helix* serotonergic neurons in the absence of excitatory and inhibitory inputs. *Epilep Res*. 2016; 127,10.1016/ j.eplepsyres.09.008.
- 39.- Bir S, Khalsa S, Gene B. Phase-shifting of a neuronal circadian pacemaker in *Bulla gouldiana* by pentylenetetrazol. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 1992; 101(3): 557-560
- 40.- Rhoderick E, Howard L. Using Monomolecular Films to Characterize Lipid Lateral Interactions. *Meth Mol Biol*. 2007 ; 398: 41-58.
- 41.- Kossoff E, McGrogan J. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilep*. 2005; 46(2): 280-289
- 42.- Kai K, Ruusuvoori E, Seja P, Voipio J, Puskarjov M. GABA actions and ionic plasticity in epilepsy. *Current Opinion in Neurobiology*. 2014; 26:34-41
- 43.- Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. *Nat Neur*. 2015; 18(3): 367-372.
- 44.- Kandel E. *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Biology* (Freeman, San Francisco, 1976).727 p.

## **CORRESPONDENCE:**

Dr. Jose Luis Hernández Cáceres  
Investigador Titular Centro de Neurociencias de Cuba  
La Habana  
Cuba  
Email: [cacerjlh @ yahoo.com](mailto:cacerjlh@yahoo.com)

---

**Comment of the reviewer Guillermo Videla MD.** Profesor Adjunto de Neurofisiología. Instituto Universitario del HIBA. Jefe de Sección de Trastornos de Marcha y Equilibrio. Servicio de Neurología Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

Este artículo describe principalmente la hipótesis de contaminación de membrana de Ulrich Altrup como mecanismo epileptogénico y la confronta con lo que hoy está más aceptado.

En la actualidad se piensa que la epilepsia se origina por un desbalance a nivel de los circuitos neuronales entre la actividad excitatoria e inhibitoria. En condiciones fisiológicas, un incremento en el nivel de la excitación de las redes neuronales desencadena mecanismos de autorregulación aumentando la actividad inhibitoria de otras redes con las que se interconecta. Las investigaciones a nivel celular se han focalizado en determinar las neuronas capaces de generar paroxismos de despolarización, que no son otra cosa que grandes ondas de despolarización seguidas de una hiperpolarización reactiva. Aunque la aceptación más universal es que el mecanismo epileptogénico es a nivel de una red neuronal y no intracelular.

Altrup mediante sus investigaciones desarrolla su "hipótesis de contaminación de membrana", en la cual postula que ciertas sustancias actuarían a nivel interno de la membrana celular provocando una modificación en su resistencia y generando cambios a nivel de la presión intracelular lateral, lo que finalmente llevaría a una afectación de los canales iónicos ubicados en ella y generarían así una onda despolarizante.

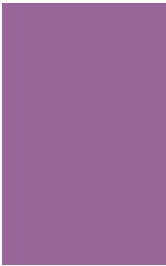
En mi opinión personal ambas teorías pueden complementarse y no son necesariamente excluyentes, es probable que en los próximos años y con las actuales líneas de investigación encontremos una nueva teoría más general y unificadora.

---

**Comment of the reviewer Dra. Fiorella Martin Bertuzzi .** Unidad de Estimulación Magnética Transcraneana (UnEMaT). Neuróloga del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

La epileptogénesis es un tema de fundamental interés para los neurólogos. Las convulsiones son uno de los trastornos más impactantes en nuestra práctica y en el imaginario social. Desde la antigüedad y la edad media, en donde a las crisis se le atribuía un carácter divino o demoníaco, estos eventos paroxísticos resultan fascinantes para quienes estudian el campo de la salud y su origen es territorio de grandes controversias.

Como bien revelan los autores, existen múltiples explicaciones, que se basan en la premisa



del desequilibrio entre influencias excitatorias e inhibitorias, ya sea por exceso de las primeras o por falla de las segundas. La "hipótesis de la contaminación de membrana", de Ulrich Altrup, explica varios mecanismos celulares que podrían estar involucrados en el inicio de la actividad epiléptica a nivel neuronal.

---





ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific Committee

Normas para los  
autores Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:

## LA UTILIDAD DE LA TERAPIA PUENTE EN LA ANTICOAGULACIÓN ORAL

M<sup>a</sup> Victoria Cuevas-Ruiz, Beatriz Cuevas, Covadonga García-Díaz

Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Hospital Universitario de Burgos.  
Burgos. España

Email: [mvcuevas @ hubu.es](mailto:mvcuevas@hubu.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;1:49-56

---

[Comentario de la revisora Lcda. Blanca de la Nogal](#). Farmacéutica del Hospital el Bierzo. Ponferada. León. España

[Comentario del revisor Lcdo. Ángel Albarrán](#). Farmacéutico. Técnico de calidad. Laboratorios farmaceuticos. Burgos

---

### RESUMEN:

El tratamiento anticoagulante oral es un tratamiento indicado para la prevención de las complicaciones tromboembólicas, debiendo ser retirado ante cualquier procedimiento invasivo o intervención quirúrgica.

El manejo perioperatorio de los pacientes que reciben tratamiento antitrombótico está basado en la valoración de riesgo de trombembolismo y de hemorragia perioperatorios.

La suspensión de este tratamiento previo a la cirugía y el uso o no de terapia puente con heparina de bajo peso molecular debe valorarse individualmente según las características del paciente y el tipo de procedimiento o cirugía.

**PALABRAS CLAVE:** Warfarina. Heparina de bajo peso molecular. Terapia puente. Perioperatorio.

---

## SUMMARY:

Oral anticoagulant treatment is a treatment indicated for the prevention of thromboembolic complications, and should be withdrawn before any invasive procedure or surgical intervention.

The perioperative management of patients receiving antithrombotic treatment is based on the risk assessment of thromboembolism and perioperative hemorrhage.

The suspension of this treatment prior to surgery and the use or not of bridging therapy with low molecular weight heparin should be assessed individually according to the characteristics of the patient and the type of procedure or surgery.

**KEY WORDS:** Warfarin. Low molecular weight heparin. Bridge therapy. Perioperative.

---

## INTRODUCCIÓN

<sup>1</sup>.El tratamiento anticoagulante oral es un tratamiento indicado para la prevención de las complicaciones tromboembólicas en pacientes diagnosticados de fibrilación auricular, valvulopatías o prótesis valvulares cardíacas así como, para el tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa.

Desde la síntesis de los dicumarínicos en la década de los años 50 del siglo pasado, su uso se ha generalizado en la población de pacientes con los diagnósticos expuestos arriba. En España, a diferencia de los Estados Unidos y de otros países europeos se ha utilizado el acenocumarol como anticoagulante oral en vez de la warfarina. El motivo se debe a que el acenocumarol tiene una farmacocinética más predecible que la warfarina y su manejo perioperatorio resulta más sencillo.

El tratamiento anticoagulante oral debe ser retirado ante cualquier procedimiento invasivo o intervención quirúrgica programada, durante un corto período de tiempo (habitualmente unos 10-14 días); si el paciente debe ser sometido a un procedimiento urgente, deberá recibir uno de los antídotos habituales, la vitamina k o los concentrados de factores del complejo protrombínico.

Se calcula que anualmente el 10 % de los pacientes que toman anticoagulantes orales van a ser sometidos a cirugía o técnicas que requieran la discontinuación del tratamiento<sup>1</sup>.

La valoración del riesgo de tromboembolismo durante la interrupción de la anticoagulación del periodo perioperatorio es diferente del riesgo de presentar una enfermedad tromboembólica venosa en el postoperatorio. Son escenarios diferentes: en el primer caso el tratamiento anticoagulante oral que lleva el paciente pretende evitar un episodio tromboembólico mientras que en el segundo caso se intenta prevenir una complicación tromboembólica con el uso de novo de fármacos antitrombóticos.

El manejo perioperatorio de los pacientes que reciben tratamiento antitrombótico está basado en la valoración de riesgo de tromboembolismo y de hemorragia perioperatorios.

Sin embargo, no hay escalas específicas para estratificar de riesgo en pacientes en tratamiento con acenocumarol que permitan clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo; se han propuesto diferentes guías a lo largo de los años, basadas en evidencias indirectas y en la experiencia clínica.

Así Douketis et al, en su análisis de la bibliografía de estudios fuera del ámbito perioperatorio en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas<sup>2</sup>, fibrilación auricular crónica<sup>3</sup>. o trombosis venosa profunda<sup>4</sup> que no habían recibido anticoagulación o que recibieron un tratamiento a dosis no terapéuticas, proponen 3 grupos de riesgo:

### **Alto riesgo:**

Pacientes con válvulas mecánicas cardíaca:

- cualquier prótesis mitral
- Cualquier prótesis de válvula aórtica con disco inclinado o bola enjaulada
- Accidente isquémico transitorio reciente (dentro de los 6 meses) o accidente transitorio

Pacientes con FA:

- CHADS 2 escore 5 o 6
- Ictus reciente (en los 3 meses) o accidente isquémico transitorio
- Valvulopatía reumática

Pacientes con trombosis venosa profunda:

- Enfermedad tromboembólica venosa dentro de los 3 meses
- Trombofilia severa (déficit de proteína C; proteína S o antitrombina; anticuerpos antifosfolípidos, múltiples déficits)

### **Riesgo moderado:**

- Pacientes con válvulas mecánicas cardíaca:
- Prótesis valvular Bileaflet aórtica y uno o más de los siguientes factores de riesgo: fibrilación auricular, accidente cerebrovascular previo o accidente isquémico transitorio, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, edad > 75 años

Pacientes con FA:

- CHADS2 escore 3 o 4

Pacientes con trombosis venosa profunda:

- Enfermedad tromboembólica venosa dentro de los 3<sup>a</sup> los 12 meses
- Trombofilia moderada (factor V Leiden heterocigoto o mutación del gen de la protrombina)
- Trombosis venos profunda recurrente
- Cáncer activo (tratado en los 6 meses anteriores o tratamiento paliativo)

### **Bajo moderado:**

- Prótesis valvular aórtica de Bileaflet sin fibrilación auricular y sin otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular

Pacientes con FA:

- CHADS2 score 0 a 2 (sin ictus previo ni accidente isquémico transitorio)

Pacientes con trombosis venosa profunda:

- Enfermedad tromboembólica venosa de más de 12 meses y sin otros factores de riesgo.

Con esta propuesta de clasificación del riesgo de tromboembolismo, los pacientes de alto riesgo tendrían un 10% anual de riesgo; los de moderado riesgo entre un 5 y 10% anual y los de bajo riesgo un 5% anual.

Esta clasificación tiene varias limitaciones siendo una de ellas que la estimación del riesgo perioperatorio de tromboembolismo se deduce de pacientes con fibrilación auricular y enfermedad tromboembólica que no han recibido heparina como terapia puente. Otra limitación sería que no se valora el tipo de cirugía en el riesgo perioperatorio de tromboembolismo.

Por tanto, en la estimación del riesgo de tromboembolismo perioperatorio de un paciente es muy variable, debiendo considerar tanto la estimación inicial del riesgo y los factores individuales relacionados tanto con paciente, como con el tipo de cirugía o procedimiento invasivo.

Por otro lado, la valoración del riesgo de hemorragia perioperatoria debería considerar 2 aspectos: primero, se podría producir un aumento de riesgo hemorrágico cuando el fármaco anticoagulante es administrado en un período cercano a la cirugía pues el procedimiento en sí, podría no condicionar sangrado apareciendo éste al administrar el anticoagulante.

El segundo aspecto a considerar se debe al uso de terapia puente con heparina usando dosis terapéuticas con lo que el riesgo hemorrágico quirúrgico es alto.

Con respecto al tipo de cirugía, se han identificado un grupo de cirugías que parecen estar asociados a un mayor riesgo de hemorragia en el contexto del tratamiento anticoagulante como son las siguientes:

- Cirugía urológica
- Implantación de marcapos o desfibriladores
- Polipsectomía
- Cirugía en órganos muy vascularizados
- Resección intestinal
- Cirugía mayor
- Cirugía cardíaca, intracraneal o espinal.

No obstante, cada paciente puede requerir un manejo diferente según las características individuales, según el tipo de cirugía o el tipo de procedimiento, así como las preferencias del paciente.

Las guías de las diferentes sociedades científicas proporcionan pautas de retirada y reintroducción posterior del tratamiento anticoagulante durante el perioperatorio.<sup>5-9</sup>.

Es habitual que estas guías, clasifiquen a los pacientes como pertenecientes a diferentes

grupos de riesgo; así, según el grupo asignado se recomienda suspender la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en los 3 o 5 días previos al procedimiento y posteriormente realizar terapia puente o no, en base al grupo de riesgo.

Las recomendaciones del American College of Chest Physicians en su última edición proponen<sup>1</sup>.

- En pacientes con válvula cardíaca mecánica, fibrilación auricular o tromboembolismo venoso con alto riesgo de tromboembolismo; se sugiere realizar terapia puente durante la interrupción del anticoagulante antivitamina k.
- En pacientes de bajo riesgo, se sugiere no realizar terapia puente

Dado que hay un pequeño riesgo de tromboembolismo durante el período de retirada del anticoagulante oral, se propuso la terapia puente con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada para minimizar este riesgo.

La terapia puente consiste en la sustitución del anticoagulante oral por otro anticoagulante, generalmente por heparina de bajo peso molecular (HBPM); estos fármacos se utilizan a dosis fijas y por vía subcutánea, facilitando el uso en el postoperatorio.

Sin embargo, las heparinas de bajo peso molecular son utilizadas a dosis variables ante una misma situación clínica por lo que algunos autores apuntan que no es necesario su uso en el caso de pacientes con bajo riesgo trombótico<sup>8</sup> llegando a postularse que en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular no sería necesaria la terapia puente y que el uso de heparinas de bajo peso molecular solo aportaría un incremento del sangrado.

Para aclarar este tema, Douketis et al diseñaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que, después de la interrupción perioperatoria de la terapia con warfarina, los pacientes fueron asignados al azar para recibir terapia puente con heparina de bajo peso molecular o placebo; se pretendía aclarar la necesidad de la terapia puente en pacientes con fibrilación auricular sometidos a procedimientos invasivos. Los objetivos fueron la analizar la aparición de tromboembolismo arterial (definido como accidente cerebrovascular, embolia sistémica, o accidente isquémico transitorio) y el sangrado mayor con un seguimiento durante 30 días tras el procedimiento.

El reclutamiento incluyó 1884 pacientes: 950 asignados a recibir placebo y 934 asignados para recibir la terapia puente. La incidencia de tromboembolismo fue del 0,4% en el primer grupo y del 0,3% en el que recibió terapia puente. La incidencia de hemorragia mayor fue del 1,3% en el grupo de placebo y el 3,2% en el grupo de terapia puente. Así, con estos datos, los autores concluyen que en los pacientes con fibrilación auricular en tratamiento de warfarina que debe ser interrumpido para un procedimiento invasivo, el grupo que no recibió terapia puente no presentó mayores complicaciones tromboembólicas y además, tuvo un menor riesgo de sangrado<sup>10</sup>.

En la misma línea, en el estudio retrospectivo de Clark et al, en el que analizaron un total de 1.812 procedimientos invasivos en pacientes en tratamiento anticoagulante oral por haber presentado una trombosis venosa, objetivaron una tasa de hemorragia clínicamente significativa en los 30 días posteriores al procedimiento invasivo del 2.7% (15 pacientes) en el grupo de terapia puente frente al 0.2% (2 pacientes) en el grupo sin terapia puente;

en este estudio no se encontraron diferencias significativas en el número de recurrencias de enfermedad tromboembólica entre ambos grupos así tampoco se registraron muertes en ninguno de los 2 grupos. Este estudio permitió a los autores concluir que la terapia puente se asocia con un incremento el riesgo hemorrágico durante la interrupción de warfarina por procedimientos invasivos y que la terapia puente probablemente es innecesaria en la mayoría de estos pacientes. También sugieren la necesidad continuar investigando en la línea de identificar las características tanto del paciente como del procedimiento asociadas a un mayor riesgo de tromboembolismo perioperatorio durante la interrupción del tratamiento con warfarina<sup>11</sup>.

Aunque hay numerosas guías, cada hospital debe implementar su protocolo de actuación en pacientes que están con tratamiento anticoagulante oral y que van a ser sometidos a procedimientos invasivos. Iavecchia et al , miden el impacto de la implementación de un protocolo en el manejo perioperatorio de los pacientes que ingresan por fractura de cadera y que siguen tratamiento anticoagulante oral; se hace un análisis retrospectivo y prospectivo. Los pacientes se clasificaron en alto, moderado o bajo riesgo trombótico acorde con las categorías de la American College of Clinical Pharmacy (ACCP).

Un total de 113 y 101 casos fueron incluidos en la cohorte retrospectiva y prospectiva: no hubo diferencias en edad, género, score de la sociedad americana de anestesiología o categorías trombóticas entre las cohortes. La mayoría de los pacientes estaban tratados con triflusal (55.1% and 48.1% en cada cohorte, respectivamente), clopidogrel (24.5% and 26.6%) o acenocumarol (16.3% and 20.2%). En el estudio se observó que en los pacientes con riesgo tromboembólico de moderado a alto, recibieron en un mayor porcentaje, terapia puente con dosis completas de enoxaparina. Ambas cohortes tuvieron un porcentaje similar de casos con sangrado (68,1% y 68,3%) y eventos trombóticos (11,5% y 13%). Después de la implementación del protocolo se usó más frecuentemente la terapia de puente con dosis terapéuticas de enoxaparina, sin embargo, no se observaron diferencias en el tiempo entre la cirugía y la discontinuación o reanudación posterior de los antitrombóticos<sup>12</sup>.

Sin embargo, a pesar de la existencia de numerosas guías no siempre se aplican estas recomendaciones. Así, Deharo et al realizaron una encuesta europea para conocer el procedimiento habitual seguido en la implantación de dispositivos electrónicos cardíacos; se trató de un encuesta prospectiva con datos recogidos en pacientes adultos sometidos consecutivamente a implantación de dispositivos cardíacos electrónicos o revisión quirúrgica de los mismos; todos ellos con tratamiento anticoagulante crónico (las encuestas se realizaron de marzo a junio de 2015).

El propósito de la encuesta fue investigar cuál era el protocolo seguido con respecto al tratamiento perioperatorio con anticoagulantes orales (tanto warfarina como anticoagulantes orales de acción directa) y antiplaquetarios en la implantación de dispositivos o la revisión quirúrgica de los mismos y, determinar la incidencia de complicaciones, incluyendo los hematomas de bolsillo clínicamente significativos.

Se recogió la información del tratamiento antitrombótico antes y después de la cirugía y las complicaciones hemorrágicas y trombóticas que aparecieron tras la intervención.

El estudio incluyó a 723 pacientes y como resultado se objetivó que el tratamiento antitrombótico no fue interrumpido durante la cirugía en 489 (67.6%) pacientes; en 6 (0.8%), se suspendió el tratamiento definitivamente; 46 (6.4%) recibieron terapia puente

con otros antitrombóticos. La terapia puente con heparina de bajo peso molecular fue usada en 55 de 154 (35.8%) pacientes en sustitución de la warfarina.

Los autores evidenciaron una disparidad entre las recomendaciones de las guías y los patrones de práctica clínica en Europa<sup>13</sup>. Para ayudar en el uso correcto de las recomendaciones se han diseñado programas electrónicos que mejoran la adhesión de los profesionales. La declaración de consenso de la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA) sobre la anestesia regional en el paciente que recibe tratamiento antitrombótico o trombolítico, es el estándar para la evaluación y el manejo de estos pacientes; para su uso se ha diseñado una herramienta electrónica de apoyo a la decisión que permitiría mejorar el rendimiento de la prueba en comparación con el comportamiento del médico en relación con la aplicación de esta guía. Así se realizó un ensayo prospectivo y aleatorizado para valorar esta herramienta frente al conocimiento memorístico de las guías; esta herramienta permitió aumentar las probabilidades de seleccionar respuestas correctas<sup>14</sup>.

Actualmente, tras la publicación de varios estudios se ha producido un cambio en la paradigma de manejo perioperatorio de los pacientes en tratamiento anticoagulante oral con warfarina o acenocumarol. Debido a estos cambios, deben actualizarse las guías de consenso vigentes en cada hospital y la terapia puente debe utilizarse en el contexto adecuado ya que su uso inadecuado puede representar un importante problema de seguridad.

## REFERENCIAS

- 1.- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: 2 Suppl:e326Se350S.
- 2.- Hering D , Piper C , Bergemann R , et al . Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With LowIntensity Anticoagulation Study. *Chest* 2005; 127 (1): 53-59.
- 3.- Gage BF , Waterman AD , Shannon W , Boechler M , Rich MW , Radford MJ . Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285 (22): 2864-2870.
- 4.- Kyrle PA , Eichinger S . Deep vein thrombosis . *Lancet* . 2005 ; 365 (9465): 1163-1174.
- 5.- ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 3.
- 6.- Altenburg A, Haage P. Antiplatelet and anticoagulant drugs in interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 30-42.
- 7.- Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007; 203: 389-393.

8.- Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous imageguided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 7 (Suppl:S240-S249).

9.- Baron T.H.Kamath P.S.McBane R.D. Current Concepts: Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *N Engl J Med* 2013; 368: 2113-2124.

10.- (Douketis JD, Spyropoulos, AC, Scott K et al (for the BRIDGE Investigators). Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823-833.

11.- Clark NP1, Witt DM2, Davies LE3, Saito EM4, McCool KH1, Douketis JD5, Metz KR6, Delate T1. Bleeding, Recurrent Venous Thromboembolism, and Mortality Risks During Warfarin Interruption for Invasive Procedures. *JAMA Intern Med.* 2015 ; 175(7): 1163-1168.

12.- Iavecchia L, Safiya A, Salat D, Sabaté M, Bosch M, Biarnés A, Camps A, Castellà D, Lalueza P, Pons V, Teixidor J, Villar MM, Agustí A. Impact of Implementing a Protocol on the Perioperative Management in Patients Treated with Antithrombotics Admitted for Hip Fracture Surgery: an Observational Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016; 119(5): 476-484.

13.- Deharo JC, Sciaraffia E, Leclercq C, et al. Coordinated by the Scientific Initiatives Committee of the European Heart Rhythm Association Perioperative management of antithrombotic treatment during implantation or revision of cardiac implantable electronic devices: the European Snapshot Survey on Procedural Routines for Electronic Device Implantation (ESS-PREDI). *Europace.* 2016 ;1 8(5): 778-784.

14.- McEvoy MD, Hand WR, Stiegler MP, DiLorenzo AN, Ehrenfeld JM, Moran KR, Lekowski R, Nunnally ME, Manning EL, Shi Y, Shotwell MS, Gupta RK, Corey JM, Schell RM. A Smartphone-based Decision Support Tool Improves Test Performance Concerning Application of the Guidelines for Managing Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. *Anesthesiology* 2016 ; 124(1): 186-198.

#### **CORRESPONDENCIA:**

Dra. María Victoria Cuevas-Ruiz  
Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital Universitario de Burgos  
Islas Baleares 3,  
09006, Burgos. España  
Email: [mvcuevas @ hubu.es](mailto:mvcuevas@hubu.es)



**Comentario de la revisora Lcda. Blanca de la Nogal.** Farmacéutica del Hospital el Bierzo. Ponferada. León. España

Cualquier cambio en el paradigma del tratamiento farmacológico utilizado en una situación médica, debe fundamentarse en ensayos clínicos o estudios observacionales; las recomendaciones de expertos tienen gran valor cuando los ensayos clínicos son difíciles de plantear.

En el momento en que se publica una actualización de cualquier guía médica, todos los profesionales implicados deben aunar esfuerzos para realizar el cambio propuesto ya que esto va a redundar en un beneficio para el paciente disminuyendo el riesgo de complicaciones (hemorrágicas, en este caso).

Así mismo, no hay que olvidar que en ocasiones la incorrecta aplicación de unas recomendaciones puede suponer un aumento del gasto farmacéutico y, por tanto una inadecuada gestión del gasto sanitario.

---

**Comentario del revisor Lcdo. Ángel Albarrán.** Farmacéutico. Técnico de calidad. Laboratorios farmacéuticos. Burgos

La aplicación de los protocolos y recomendaciones elaboradas por las sociedades científicas o por grupos de expertos deben implementarse en la práctica clínica inmediatamente, pues cualquier demora en su puesta en marcha supone una desactualización del acto médico, pudiendo el paciente ser sometido a un riesgo innecesario.

Es imprescindible que la formación en este ámbito sea reglada para que los cambios aconsejados por las guías se instauren en el menor plazo de tiempo posible, por tanto, es deseable hacer partícipe a todo el personal sanitario de esta necesidad.

Sería recomendable un seguimiento y valoración posterior de la puesta en vigor de las recomendaciones.

---



ISSN: 1697-090X

**Letters to the Editor / Cartas al Editor**

Inicio Home

Índice del volumen  
Volume index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores Instruction  
to Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



## **ONICOGRIFOSIS: UN TRASTORNO UNGUEAL**

**Ramos-Villegas Yancarlos, Quintana Pájaro Loraine, Rodríguez-Cantillo Jonathan, Caamaño-Villafaña Paola, Moscote-Salazar Luis Rafael**

**Universidad de Cartagena, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB),  
línea Cartagena Neurotrauma Research Group.  
Cartagena de Indias. Colombia**

Email: [rafaelmoscote21 @ gmail.com](mailto:rafaelmoscote21@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;1:58-61

### **Señor Editor:**

La onicogrifosis es un trastorno de la lámina ungueal que produce una deformidad en las uñas, más a menudo en el primer dedo del pie<sup>1,2</sup>. Se caracteriza por una lámina ungueal con hiperqueratosis<sup>3</sup>, que es opaca, de color marrón amarillento, sesgada, engrosada, y parcialmente curvada, que le da la apariencia de "uña del cuero del carnero" o que tiene un aspecto parecido a una "ostra"<sup>2,4,5</sup>.

La incidencia y prevalencia son mayores en la población geriátrica y la explicación más aceptada se relaciona con la higiene regular, debido a comorbilidades como alteración visuales o limitación en el movimiento que dificultan un correcto aseo. Otras causan asociadas son los traumatismos repetidos, calzado inapropiado y negligencia en el corte de la uña<sup>1</sup>. Las estadísticas son variables, en un estudio asiático<sup>6</sup> se reportó una prevalencia de onicogrifosis del 17,9%, mientras que en otros lugares<sup>7</sup> se reportan prevalencias de hasta el 38%.

Por otro lado, es importante la evaluación completa de los pacientes con este trastorno ungueal. Existen múltiples síndromes en los que está presente la onicogrifosis, como el síndrome de Hanim-Munk o el síndrome de Papillon-Lefevre, además se ha reportado un caso de esclerosis tuberosa con este trastorno<sup>5,8</sup>. En este sentido, la detección de onicogrifosis también debe alertar al clínico en la búsqueda de otras manifestaciones que sugieran la presencia de algún síndrome, esto significa que en el algoritmo diagnóstico y terapéutico es fundamental determinar la clasificación de la onicogrifosis: Congénita o adquirida.

El primer paso es identificar factores desencadenantes como higiene deficiente,

antecedentes microtraumáticos persistentes, enfermedad vascular periférica o patologías como psoriasis o sífilis que se han relacionado con casos de onicogriposis, lo anterior nos permite establecer si fue adquirida <sup>6</sup>. El tiempo de aparición también es importante, el diagnóstico en los primeros años de vida sugiere un componente genético de herencia autosómica o recesiva<sup>8</sup>. El diagnóstico de la onicogriposis es sencillo, y se basa en la clínica, debido a que los hallazgos morfológicos de la uña son característicos; la lámina ungueal hipertrofiada con crecimiento bajo un patrón curvado por debajo del dedo, con marcada hiperqueratosis y color amarillento o marronácea con surcos trasversales, lo que la asemeja a una concha de caracol, son puntos clave en su identificación<sup>8,9</sup> (Fig. 1 y 2).



Figura 1 y 2a y b. Uñas hipertróficas con desviación lateral o en garra, con presencia de surcos transversales.

Inicialmente su discriminación es difícil porque solo el engrosamiento de la lámina es evidente, sin embargo, en fases posteriores, la clínica es clásica y casi inconfundible. microscópicamente, existe un aumento desorganizado de queratinocitos y excesiva pigmentación nuclear<sup>8</sup>. Lo complicado de la onicogriposis es encontrar la etiología que lo ha provocado y su asociación con otras comorbilidades e infecciones<sup>8,9</sup>.

El manejo de la onicogriposis dependerá de la etiología<sup>8</sup> y se circunscribe en cuidados paliativos e intervenciones quirúrgicas, ya que no hay evidencia de manejo terapéutico para la corrección de la uña afectada<sup>5</sup>. La terapia paliativa se recomienda en pacientes

ancianos, diabéticos<sup>8</sup>, y con desviaciones sutiles de la placa de la uña del eje, cuyo objetivo es la prevención de paroniquia<sup>10</sup> y consiste en el corte transversal apropiado de las uñas, evadiendo las esquinas, remojo en agua tibia 2 veces al día, secado cuidadoso y la colocación de algodón en las esquinas de la placa de la uña, y el uso de calzado apropiado<sup>11</sup>.

El manejo quirúrgico deber instaurarse en pacientes con desviaciones considerables de la placa ungueal<sup>10</sup>, dolor crónico, discapacidad mayor a 2 semanas posterior al manejo paliativo, absceso local o rebrote de la uña<sup>11</sup> que tengan buen suministro vascular<sup>8</sup>. El tratamiento definitivo es la avulsión de la placa con o sin raspado de la uña, en casos severos es necesaria la escisión de la matriz germinal ungueal<sup>8,11,12</sup>. Otro molestia a resolver es la retracción de la piel proximal a la uña, para ello, se debe tener en cuenta el uso de injertos de piel o colgajos locales<sup>12</sup>.

## REFERENCIAS

1. Uva L, Lopes L, Filipe P. Onicogribose Onicogribose Publicado pela Acta Médica Portuguesa, a Revista Científica da Ordem dos Médicos. 2014;27(4).
2. Ko D, Lipner SR. Onychogryphosis: Case Report and Review of the Literature. *Ski Appendage Disord*. 2018;
3. Yang TH, Tsai HH. Performing cryotherapy on onychogryphotic nails before nail trimming. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):e69-70.
4. Han XC, Zheng LQ, Zheng TG. Onychogryphosis in tuberous sclerosis complex: an unusual feature. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):116-118.
5. Gurbuz K, Ozan F, Kayali C, Altay T. Total Matricectomy and V-Y Advancement Flap Technique in the Treatment of Onychogryphosis. *Dermatol Surg*. 2017;43(4):583-586.
6. Nakagami G, Takehara K, Kanazawa T, Miura Y, Nakamura T, Kawashima M, et al. The prevalence of skin eruptions and mycoses of the buttocks and feet in aged care facility residents: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;58(2):201-204.
7. Ebrahim SB, Sainsbury R, Watson S. Foot problems of the elderly: A hospital survey. *Br Med J*. 1981;283:949-950.
8. Ko D, Lipner R. Onychogryphosis?: Case Report and Review of the Literature. *Ski Appendage Disord*. 2018;1-5.
9. Han XC, Zheng LQ, Zheng TG. Onychogryphosis in tuberous sclerosis complex: an unusual feature. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5 suppl 1):116-118.
10. Wagner G, Sachse MM. Congenital malalignment of the big toe nail. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(5):326-330.
11. Freiberg A, Dougherty S. A review of management of ingrown toenails and

onychogryphosis. *Can Fam Physician*. 1988 Dec;34:2675-2681.

12. Oka H, Asakage Y, Inagawa K, Moriguchi T, Hamasaki T. Free vascularized nail grafts for onychogryphosis of bilateral thumbnails after burn injury. *Burns*. 2002;28(3):273-275.

**CORRESPONDENCIA:**

Luis Rafael Moscote-Salazar. MD

Neurosurgery-Critical Care

University of Cartagena,

Cartagena de Indias.

Colombia

Email: [rafaelmoscote21 @ gmail.com](mailto:rafaelmoscote21@gmail.com)