



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;3:1-66. ([pdf](#))

Septiembre - Diciembre 2018 / September - December 2018

EDITORIAL / EDITORIAL

3-5.- ARE CAR-T THE SOLUTION TO THE RECURRENCE OF DIFFUSE B-CELL LYMPHOMA?

6-8.-¿SON LAS CAR-T LA SOLUCIÓN A LA RECIDIVA DEL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES?.

Beatriz Cuevas Ruiz MD. PhD.

Department of Hematology and Hemotherapy. Hospital Univesitario de Burgos. Burgos. España

ORIGINALS / ORIGINALES

9-16.- ANEMIA EN EL ADULTO MAYOR INSTITUCIONALIZADO.

Julieta M. Olandi-Phagouape, Carolina Diaz, Rodrigo Mauna, Moises Schapira

Hirsch Centro de Excelencia para Adultos Mayores y Rehabilitación. Provincia de Buenos Aires. Argentina

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

17-21.- MORDEDURA DE VÍBORA GRADO 2 CON COAGULOPATÍA ASOCIADA Y LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA B INCIDENTAL.

María Victoria Cuevas-Ruiz, Ignacio Martínez-Sancho, Beatriz Cuevas-Ruiz, Verónica Campuzano, Virginia Dueñas, Fe Serra.

Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos y Centro de Salud Gamonal-Antigua. Burgos. España

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

22-43.- DEMENCIAS, II.

Ángela María Benjumea Salgado MD, Sebastián López Velásquez MD, Laura María Cano Méndez MD. Medicina Interna, Geriátría y Cirugía, Universidad de Caldas. Manizales, Caldas, Colombia.

44-56.- ENFOQUES FUNDAMENTALES DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR APLICADA A LA INVESTIGACIÓN DE PROCESOS BIOLÓGICOS

María Eugenia Batsche de Ortiz PGCert, Luis Manuel López Dávila PhD.

Corporación Pharmalat S.A. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

57-61.- UNA RÁPIDA MIRADA A LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO RENAL

Mariana Ciocchini, Carlos G. Musso.

División Oncohematología, Academia Nacional de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Servicio de Nefrología, y Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

62-66.- **¿CUÁL ES LA MEJOR TÉCNICA DE DIÁLISIS PARA EL PACIENTE ANCIANO?**

Fernando Tornero Molina, Serena Gatus-Ríos, Rafael Lucena-Valverde, Fernando Tornero-Romero
Servicio de Nefrología. Unidad de Diálisis Peritoneal. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España



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 2018;3:3-5.

Editorial:

ARE CAR-T THE SOLUTION TO THE RECURRENCE OF DIFFUSE B-CELL LYMPHOMA?

Beatriz Cuevas Ruiz MD. PhD.

**Hematology and Hemotherapy Department.
Hospital Universitario de Burgos.
Burgos. Spain**

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

[Version en español](#)

Patients with diffuse large cell B lymphoma (DLBCL) who have a relapse or are refractory to a first-line chemotherapy treatment may receive different salvage chemotherapy regimens and subsequently an autologous stem cell transplant.

However, a significant percentage of these patients will not reach a sufficient response to access to transplantation or will relapse after it.

These patients have a highly adverse prognosis, and they will need novel treatments such as CARs (Chimeric Antigen Receptor).

CARs are Chimeric Antigen Receptors that redirect specificity and reprogram T cells functions in which they are genetically introduced. CARs targeting CD19 (cell surface molecule found in most B-cell lymphomas) have shown great activity against chemotherapy-refractory lymphomas, inducing long-term, complete remissions for more than 2 years in some patients.

In the prospective, interventional, and multicenter ZUMA-1 study,

treatment with Axicabtagene ciloleucel (autologous anti-chimeric CD 19 receptor T cells) achieved a response in 82% of patients and a complete response rate of 54 %. 101 patients were treated and after a median follow-up of 15.4 months, 42% of patients continued to respond (40% of them with a complete response), with an overall survival at 18 months of 52%¹.

Schuster et al. using CAR-T directed against CD19 (CTL019) in patients with DLBCL describe complete remission in 43% of cases and with a median follow-up of 28.6 months, 86% of patients who had a response maintained it².

High levels of CAR-T cells in blood have been shown to correlate with a better response.

However, CAR-T treatments are associated with hematologic side effects such as neutropenia, anemia, and thrombocytopenia, as well as other potentially fatal ones, including cytokine release syndrome and neurological toxicity that can lead to the death of the patient.

The management of side effects requires that these treatments must be received in specialised centres with experience in hematopoietic transplantation. Another issue that must be debated by the healthcare system is the high price of these treatments, which requires that a multidisciplinary team evaluate the indication in each patient in a careful way.

REFERENCES

1.- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, Hill BT, Smith MR, Deol A, Farooq U, McSweeney P, Munoz J, Avivi I, Castro JE, Westin JR, Chavez JC, Ghobadi A, Komanduri KV, Levy R, Jacobsen ED, Witzig TE, Reagan P, Bot A, Rossi J, Navale L, Jiang Y, Aycock J, Elias M, Chang D, Wieszorek J & Go WY. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2531-2544.

2.- Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, Brogdon JL, Pruteanu-Malinici I, Bhoj V, Landsburg

D, Wasik M, Levine BL, Lacey SF, Melenhorst JJ, Porter DL & June CH. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med. 2017; 377: 2545-2554.

CORRESPONDENCE

Dra. Beatriz Cuevas Ruiz MD. PhD.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Univesitario de Burgos.

Avda. Islas Baleares 3.

09006 Burgos. España

Email: [bcuevas @ hubu.es](mailto:bcuevas@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:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;3:6-8.

Editorial:

¿SON LAS CAR-T LA SOLUCIÓN A LA RECIDIVA DEL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES?.

Beatriz Cuevas Ruiz MD. PhD.

**Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Univesitario de Burgos.
Burgos. España**

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

[English Version](#)

Los pacientes con Linfoma B difuso de células grandes (DLBCL) que presentan una recaída o son refractarios a una primera línea de tratamiento quimioterápico pueden recibir diferentes esquemas de quimioterapia de rescate y posteriormente un trasplante autólogo de células madre.

No obstante, un porcentaje importante de estos pacientes no alcanzará una respuesta suficiente como para acceder al trasplante o recaerá tras el mismo. Estos pacientes presentan un pronóstico muy adverso y necesitarán tratamientos novedosos como las CARs (Chimeric Antigen Receptor).

Las CARs son receptores sintéticos para antígenos que redirigen la especificidad y reprograman la función de las células T en las que se introducen genéticamente. Las CARs que se dirigen contra el CD19 (molécula de la superficie celular que se encuentra en la mayoría de los linfomas de células B) han demostrado gran actividad frente a linfomas refractarios a quimioterapia, induciendo remisiones completas duraderas de hasta más de 2 años en algunos pacientes.

En el estudio ZUMA-1, prospectivo, intervencionista y multicéntrico, el tratamiento con Axicabtagene ciloleucel (células T autólogas anti-receptor de antígeno quimérico CD 19) permitió alcanzar una respuesta en el 82% de los pacientes y una tasa de respuesta completa del 54%. De los 101 pacientes tratados y con una mediana de seguimiento de 15,4 meses, el 42% de los pacientes continuaron con respuesta (de los cuales, un 40% con una respuesta completa) siendo la supervivencia global a los 18 meses del del 52%¹.

Schuster et al. utilizando el CAR-T dirigido contra CD19 (CTL019) en pacientes con DLBCL describen una remisión completa en el 43% de los casos y con una mediana de seguimiento de 28,6 meses, el 86% de los pacientes que habían tenido respuesta la mantuvieron².

Se ha observado que los altos niveles de células CAR-T en sangre se correlacionan con una mejor respuesta.

Sin embargo, los tratamientos con CAR-T están asociados con efectos secundarios hematológicos como neutropenia, anemia y trombocitopenia, así como otros potencialmente fatales, incluido el síndrome de liberación de citoquinas y la toxicidad neurológica que pueden ocasionar el fallecimiento del paciente.

El manejo de los efectos secundarios requiere que estos tratamientos deban recibirse en centros especializados y con experiencia en trasplante hematopoyético. Otra cuestión que debe debatirse por el sistema sanitario es el alto precio de estos tratamientos por lo que se requiere que un equipo multidisciplinar evalúe cuidadosamente la indicación en cada paciente.

REFERENCIAS

- 1.- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, Hill BT, Smith MR, Deol A, Farooq U, McSweeney P, Munoz J, Avivi I, Castro JE, Westin JR, Chavez JC, Ghobadi A, Komanduri KV, Levy R, Jacobsen ED, Witzig TE, Reagan P, Bot A, Rossi J, Navale L, Jiang Y, Aycock J, Elias M, Chang D, Wieszorek J & Go WY. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N

Engl J Med. 2017; 377: 2531-2544.

2.- Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, Brogdon JL, Pruteanu-Malinici I, Bhoj V, Landsburg D, Wasik M, Levine BL, Lacey SF, Melenhorst JJ, Porter DL & June CH. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med. 2017; 377: 2545-2554.

CORRESPONDENCIA

Dra. Beatriz Cuevas Ruiz MD. PhD.

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Univesitario de Burgos.

Avda. Islas Baleares 3.

09006 Burgos. España

Email: [bcuevas @ hubu.es](mailto:bcuevas@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:



ANEMIA EN EL ADULTO MAYOR INSTITUCIONALIZADO.

Julieta M. Olandi-Phagouape, Carolina Diaz, Rodrigo Mauna, Moises Schapira

**Hirsch Centro de Excelencia para Adultos Mayores y Rehabilitación.
Provincia de Buenos Aires. Argentina**

Email: julietaorlandi@yahoo.com.ar

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;3:9-16.

[Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, MD. PhD.](#) Departamento de Fisiología Humana del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

[Comentario de la revisora Dra Paula A. Enz, MD.](#) Geriatra y Dermatóloga. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Objetivos: La prevalencia de anemia es del 36%, afecta por igual a ambos sexos. Diversos estudios asocian su presencia con compromiso cognitivo y funcional. Decidimos estimar la prevalencia de anemia en adultos mayores institucionalizados, establecer su etiología y su relación con el deterioro cognitivo y funcional.

Material y Método: Se estudiaron pacientes ancianos residentes en Centro Hirsch, analizándose variables como sexo, edad, presencia de deterioro cognitivo y funcional. En todos los pacientes se solicitó laboratorio completo con hemograma y a los pacientes anémicos se les solicitó perfil ferrocinético, dosaje de vitamina B 12 y ácido fólico.

Resultados: El subtipo de anemia más frecuente documentado fue la anemia microcítica de origen ferropénico. La presencia de anemia se asoció con mayor deterioro cognitivo y funcional.

Conclusión: La prevalencia de la anemia en los pacientes residentes de Centro Hirsch fue 35%, cifra algo menor en comparación a las cifras reportadas por otras instituciones de cuidados continuos para adultos mayores en la literatura internacional.

Palabras clave: Anemia, anciano, institucionalización.

ABSTRACT

Aim: The prevalence of anemia is 36%, it affects both sexes equally. Various studies

associate their presence with cognitive and functional commitment. Then, we decided to estimate the prevalence of anemia in institutionalized older adults, to establish its etiology and its relationship with cognitive and functional impairment.

Material and Method: Elderly patients residing in the Hirsch Center were studied, analyzing variables such as sex, age, presence of cognitive and functional impairment. In all patients, a complete laboratory with blood count was requested and the anemic patients were asked for a ferrokinetic profile, vitamin B 12 dosing and folic acid.

Results: The most frequent documented anemia subtype was microcytic anemia of iron deficiency origin. The presence of anemia was associated with greater cognitive and functional impairment.

Conclusion: The prevalence of anemia in Hirsch Center resident patients was 35%, somewhat lower compared to the figures reported by other institutions of continuous care for older adults in the international literature.

Keywords: Anemia, older, institutionalization

INTRODUCCIÓN

Se entiende por anemia según definición de la OMS como valores de hemoglobina menores a 14 g/dl en el hombre y a 12 g/dl en la mujer¹. Su prevalencia en pacientes institucionalizados según cifras bibliográficas afecta entre un 48 y 63%,² siendo en Mexico de un 43% y en EEUU un 46%³. Su presencia suele ser mayor en mujeres que en hombres⁴ pero esta diferencia de acorta con la edad⁵ y es el doble que en adultos mayores no institucionalizados⁶. Varirios estudios asocian su presencia con compromiso cognitivo y funcional⁷⁻⁹. La causa más frecuente es la ferropenia¹⁰

Se decidió entonces, estimar la prevalencia de anemia en adultos mayores institucionalizados, comparar los resultados con cifras de otros países, poder aproximarnos a la etiología y establecer su relación con el deterioro cognitivo y funcional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 132 pacientes residentes en Centro Hirsch (centro de cuidados continuos) mayores de 65 años, de los cuales uno fue excluido por no contarse con los estudios correspondientes, se tomaron en cuenta variables como sexo, edad, presencia de deterioro cognitivo y grados del mismo evaluada mediante Minimental Test de Folstein (27 puntos: normal 24-26 sospecha de deterioro cognitivo, 12-23 deterioro menos de 12 demencia) y presencia de deterioro funcional y grados del mismo mediante escala de Lawton (dependiente de 0-11 puntos, semi-dependiente con asistencia moderada 12-17 puntos, con asistencia mínima 18- 23 puntos y autovalido 24 puntos)¹¹.

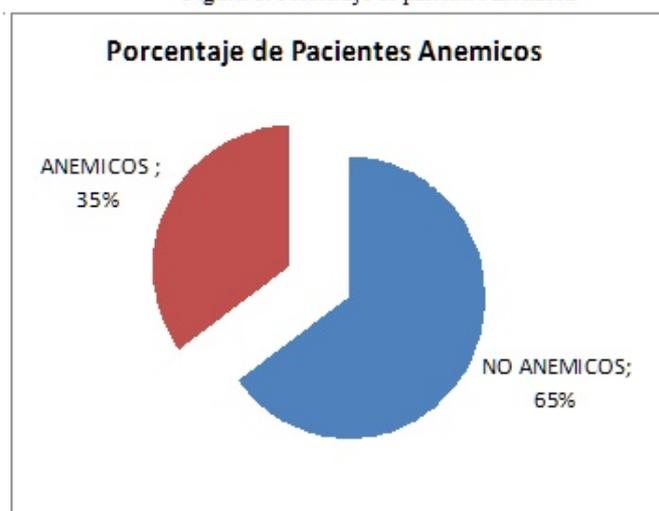
En todos los pacientes se solicitó laboratorio completo con hemograma donde se considero anémicos a aquellos hombres con valores de hemoglobina menores a 14 g/dl y a mujeres con valores menores a 12 g/dl. Se clasificó posteriormente según el volumen corpuscular medio (VCM)¹² a los pacientes anémicos y se solicitó perfil ferrocinético, dosaje de vitamina B 12 y ácido fólico para aproximar la etiología como carencial y no carencial (inflamatoria).

También se evaluó la existencia o no de enfermedades inflamatorias, hipotiroismo, neoplasias, desnutrición (tomando en cuenta parámetros bioquímicos), insuficiencia renal con clearance menor a 30 ml/min según fórmula Crockof-Gault para realizar aproximación etiológica¹³⁻¹⁴.

RESULTADOS:

De un total de 132 pacientes 45 pacientes resultaron anémicos (35%), 15 fueron excluidos por no poderse completar el estudio, dos de ellos fallecieron (Figura 1).

Figura 1: Porcentaje de pacientes anémicos



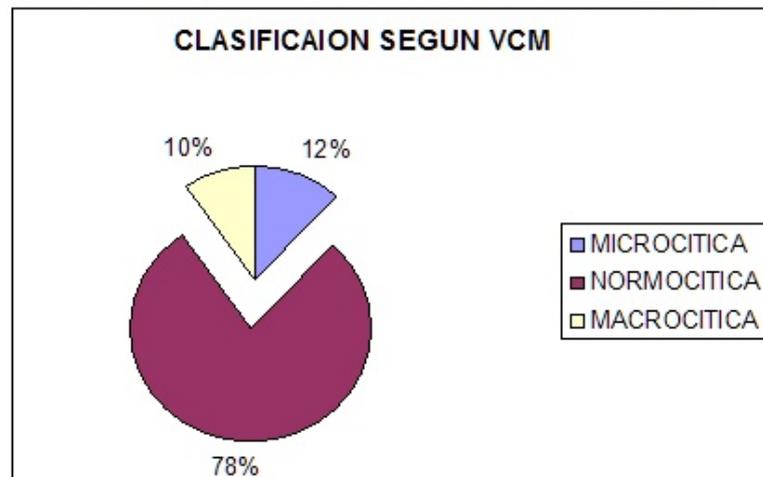
Fueron estudiados en forma completa 30 pacientes. Al comparar la prevalencia de anemia en hombres y mujeres no se documentó en nuestro estudio una diferencia significativa según el sexo (Figura 2).

Figura 2: Prevalencia de anemia según sexo



Al clasificarlos por VCM 5 de ellos presentaron microcitosis (12% del total), presentaron VCM normal (78%) y 4 (10%) de ellos presentaron macrocitosis (Figura 3).

Figura 3: Clasificación según volumen corpuscular medio (VCM)



Según el perfil ferrocínético, dosaje de vitamina B₁₂, ácido fólico y aclaramiento de creatinina calculado, ninguno de ellos presentó como causa déficit de vitamina B₁₂ pero 7 del total de los pacientes se encontraban suplementados con la misma. 4 pacientes presentaban déficit de ácido fólico, 14 pacientes presentaban déficit de hierro (6 de los cuales se encontraban bajo tratamiento), 6 pacientes presentaban anemia de trastornos crónicos (3 de los cuales se encontraban recibiendo algún tipo de tratamiento), 6 pacientes anemia secundaria a enfermedad renal crónica, 4 pacientes con anemia de causa desconocida (2 de ellos en tratamiento previo con algún suplemento), y todos los pacientes desnutridos (n: 3) presentaron anemia (11%) (Figuras 4-5).

Figura 4: Etiología de la anemia

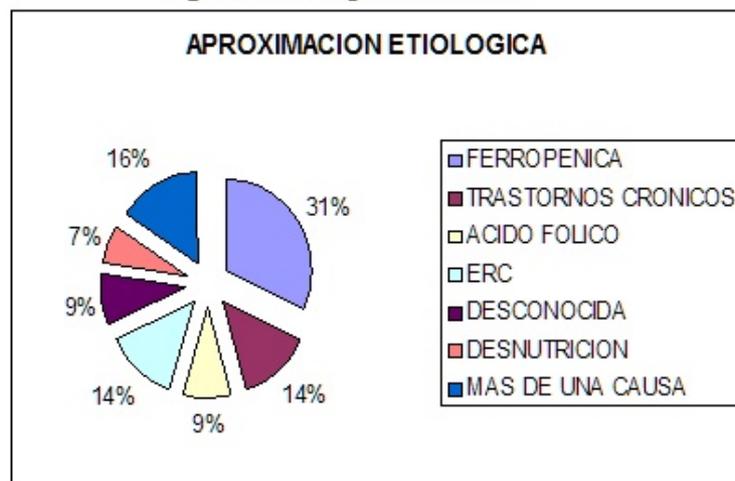
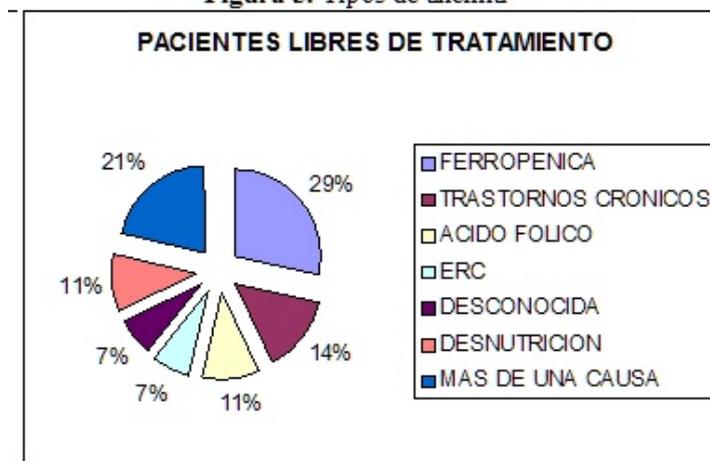


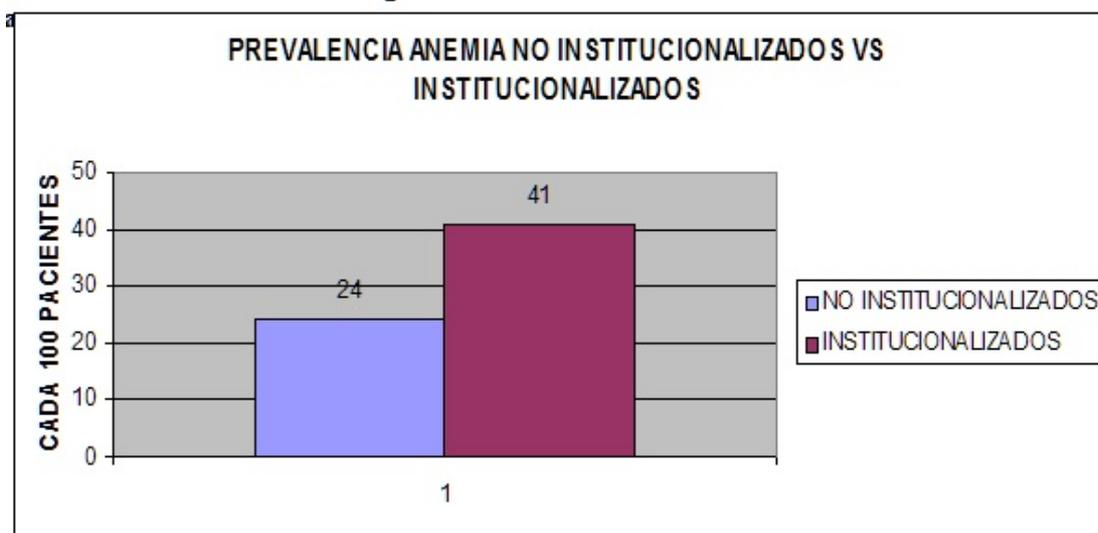
Figura 5: Tipos de anemia



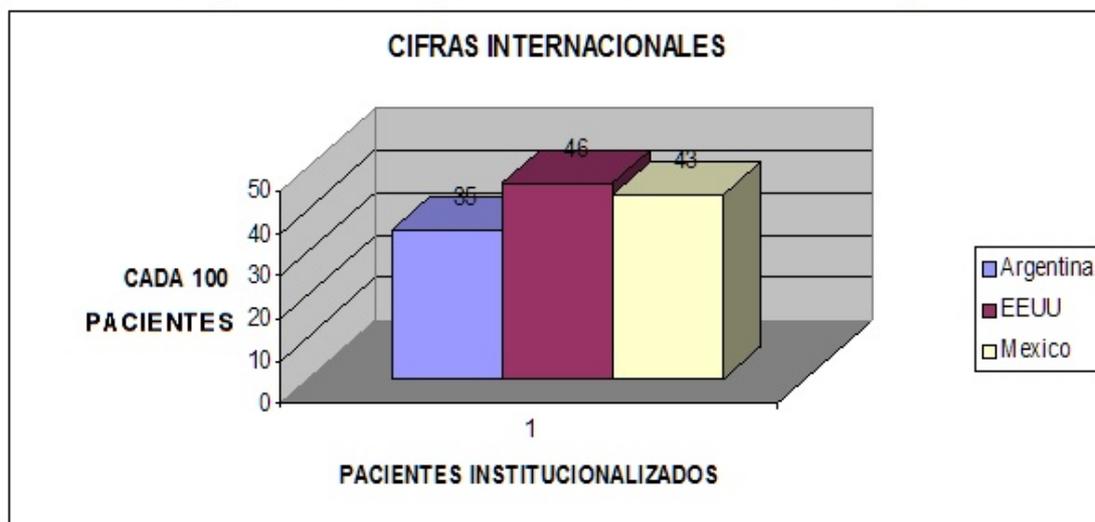
DISCUSIÓN

La prevalencia de anemia en los pacientes institucionalizados fue casi del doble que en pacientes no institucionalizados (cifra aportada por la OMS) (Figura 6).

Figura 6: Prevalencia de anemia



Al comparar con cifras internacionales respecto a prevalencia de anemia en pacientes institucionalizados, las cifras obtenidas en nuestro estudio fueron aproximadamente un 10% menores a las obtenidas en México y EEUU (Figura 7)

Figura 7: Anemia en pacientes institucionalizados en diferentes países

Se observó en nuestro estudio una correlación entre la baja concentración de hemoglobina y el rendimiento en el Minimental Test de Folstein; también se asoció la misma con una mayor dependencia en las actividades de la vida diaria, mientras que la incidencia de anemia no varió entre ambos sexos.

En base a la clasificación morfológica, la anemia normocítica fue el subtipo hallado más frecuente.

En cuanto a la etiología, a diferencia de datos bibliográficos, el subtipo más frecuente fue la anemia ferropénica, seguida de anemia de los procesos crónicos; valores que prácticamente no se modificaron al discriminar a los pacientes libres de tratamiento.

En cuanto a la correlación por VCM, el 100% de los pacientes con anemia ferropénica presentó VCM normal, la presencia de microcitosis se relacionó más con anemia de los procesos crónicos en pacientes libres de tratamiento. En un 14% de los pacientes estudiados la anemia correspondió a más de una causa, aunque en un 9% no se encontró causa aparente.

Finalmente, dada la alta prevalencia de la anemia (35%) y su estrecha asociación con la pérdida de funcionalidad y mayor deterioro cognitivo, podría entonces postularse que la anemia podría ser considerada per se otro de los síndromes geriátricos.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de la anemia en los pacientes residentes de Centro Hirsch fue del 35%, cifra algo menor en comparación a las cifras reportadas por otras instituciones de cuidados continuos para adultos mayores en la literatura internacional.

REFERENCIAS

- 1.- Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011

- 2.- Benoist B et al., eds. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005. Base de datos mundial sobre la anemia de la OMS, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008
- 3.- Pandya, N y col. Study of anemia in long-term care (salt): prevalence of anemia and its relationship with the risk of falls in nursing home residents. Curt Med Res Opin. 2008
- 4.- Aixalá M, Basack N, Deana A, Depaula S y col. Anemias. Sociedad Argentina de Hematología
- 5.- Price EA, Schrier SL. "Anemia in The Older Adult". Up To Date.2015
- 6.- Tangalos EG, Zarowitz B, Gunter D, McClellan W. Management Of Anemia In Long-term Care. Center for Health in Aging Division of Geriatric Medicine and Gerontology 1841 Clifton Road, NE Atlanta, GA 30329
- 7.- Tarqui-Mamani C, Sanchez-Abanto J, Alvarez-Dongo D, Espinoza-Oriundo P, Jordan-Lechuga T. Prevalencia de anemia y factores asociados en adultos mayores peruanos. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. Lima 2015
- 8.- Robert A Bailey y col. Asociation of Anemia UIT Worsener Activities of Daily Living and Health- realted Quality of Life Scores Derived Fron the Minimun Data set in Long Term Care Residents. Medscape 2012.
- 9.- Wendi PJ y col. "Effect of anemia and comorbility on functional status and mortality in old age: results fron the Leiden 85 años plus. CMAJ 2009
- 10.- Feldman, Leonardo. Anemias: Epidemiología, Fisiología, Diagnóstico y Tratamiento. La anemia en el adulto mayor. ¿Una crisis en la salud pública?. Hematologia 2011; 15(2).
- 11.- Kaplan R, Jauregui J, Rubin R. Los Grandes Síndromes Geriátricos. Edimed. Bs As 2009
- 12.- Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. "Manual de Residentes en Geriatria". SEGG. Madrid 2011
- 13.- Stanley L Schrier, MD;" Approach to the adult patient with anemia". Up To Date 2016
- 14.- Harrison, "Principios de Medicina Interna". Edicion 17

CORRESPONDENCIA:

Dra. Julieta M. Olandi-Phagouape

Hirsch Centro de Excelencia para Adultos Mayores y Rehabilitación.

Provincia de Buenos Aires.

Argentina

Email: [julietaorlandi @ yahoo.com.ar](mailto:julietaorlandi@yahoo.com.ar)

Comentario del revisor Dr. Carlos G. Musso, MD. PhD . Departamento de Fisiología Humana del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

En el presente artículo de investigación, los autores postulan en forma original que el síndrome anémico en el paciente anciano institucionalizado, dada su alta prevalencia e impacto negativo sobre la salud del anciano frágil, bien podría ser considerado como otro de los "gigantes geriátricos" a detectar y tratar por parte de los equipos de atención médica del adulto mayor. Esto va en consonancia con la documentada asociación que la anemia posee con las alteraciones en cognición y marcha de los ancianos frágiles.

Referencia: Musso CG, Jauregui JR, Macías Núñez JF. Frailty phenotype and chronic kidney disease: a review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2015;47:1801-1807. doi: 10.1007/s11255-015-1112-z.

Comentario de la revisora Dra Paula A. Enz, MD. Geriatra y Dermatóloga. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

El proceso de envejecimiento normal produce una serie de cambios estructurales y funcionales en el organismo, tales como la caída de filtrado glomerular o la sarcopenia propias de la edad, etc.

Sin embargo, en el caso de la anemia, ésta no pertenece a los cambios propios de la vejez, sino que debe siempre ser interpretada como un cambio patológico (enfermedad) tanto en el individuo joven como en el adulto mayor.

Referencia: Musso CG, Musso CA, Joseph H, De Miguel R, Rendo P, Gonzalez E, Algranati L, dos Ramos Farias E. Plasma erythropoietin levels in the oldest old. *Int Urol Nephrol*. 2004;36:259-262.



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:



MORDEDURA DE VÍBORA GRADO 2 CON COAGULOPATÍA ASOCIADA Y LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA B INCIDENTAL.

**María Victoria Cuevas-Ruiz, Ignacio Martínez-Sancho¹, Beatriz Cuevas-Ruiz,
Verónica Campuzano, Virginia Dueñas, Fe Serra**

**Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Burgos.
¹Centro de Salud Gamonal-Antigua.
Burgos, España**

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;3:17-21.

INTRODUCCIÓN

El accidente ofídico en nuestro medio puede producirse por mordedura de víbora, culebra o una especie exótica importada de otro país. En España viven 3 especies de víboras pertenecientes al género *Vipera*: la víbora áspid, la hocicuda y la cantábrica.

La mordedura de víbora puede tener consecuencias mortales si no se trata inmediatamente.

Presentamos el caso clínico de un paciente que sufrió una mordedura de víbora y desarrolló coagulopatía asociada.

CASO CLINICO

Varón de 73 años, natural de un pueblo de la Sierra de la Demanda en Burgos y agricultor jubilado que acudió al Servicio de Urgencias en agosto tras mordedura de víbora en pierna izquierda a las 12:30 horas de la mañana mientras trabajaba en la huerta.

Presentaba los siguientes antecedentes: hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, artrosis, hipertrofia prostática, gastritis crónica atrófica, estenosis aórtica moderada y hepatopatía alcohólica. Seguía tratamiento con Dutasterida 0,5 mg, Amlodipino 10 mg, Lormetazepam 1 mg, Esomeprazol 40 mg y Fenofibrato 145 mg.

A su llegada al Servicio de Urgencias a las 14:42 horas se efectuó estudio analítico; en el hemograma presentaba una cifra de hemoglobina 13.7 gr/dl, leucocitos $9.2 \times 10^3/\mu\text{l}$ con neutrófilos $2.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, linfocitos $6 \times 10^3/\mu\text{l}$ plaquetas $56 \times 10^3/\mu\text{l}$ y unas cifras de coagulación con tiempo de protrombina (TP) 92%, tiempo de tromboplastina parcial

activado (TTPA) 28 segundos y fibrinógeno 171 mg/dl.

Ante estos hallazgos se solicitó valoración por el Servicio de Hematología para seguimiento de coagulopatía asociada a mordedura de víbora; se realizó un frotis de sangre periférica en el que se confirmó la trombocitopenia y la linfocitosis absoluta por lo que posteriormente se amplió el estudio hematológico ante la sospecha de Síndrome Linfoproliferativo.

En la exploración física, el paciente presentaba buen estado general, con un Glasgow 15 y sin clínica sistémica. Se observaban 2 orificios de entrada en el maléolo interno de pierna izquierda, no se palpaba cordón linfangítico aunque se apreciaba una ligera inflamación de la extremidad siendo muy dolorosa la palpación de la misma. Los pulsos pedios estaban conservados y la exploración neurológica no revelaba ningún déficit en el miembro inferior izquierdo.

Inmediatamente a su llegada al Servicio de Urgencias se pautó analgesia endovenosa con Paracetamol 1g y Dexketoprofeno 50 mg cada 8 horas alternando con Tramadol 50 mg de rescate. La valoración indicó que el paciente presentaba un grado 2 de la clasificación de Audebert por lo que recibió el suero antiofídico Viperfav® a la dosis de 4 ml, iv en 100 ml de suero salino, ingresando posteriormente para vigilancia y curas de la mordedura.

A las 18:41 horas se solicitó un nuevo hemograma para valoración de trombocitopenia observándose una cifra de 26×10^3 μ l plaquetas y se indicó la transfusión de un pool de plaquetas. La bioquímica hepática y renal mostraba unos valores normales.

A las 12 horas de la mordedura, la cifra de plaquetas fue de 114×10^3 μ l y el fibrinógeno de 169 mg/dl. El hemograma a las 36 horas mostraba una cifra de plaquetas de 135×10^3 μ l y un fibrinógeno de 180 mg/dl. A las 48 horas la cifra de plaquetas fue de 114×10^3 μ l y el fibrinógeno de 179 mg/dl con normalización posterior.

El paciente permaneció 4 días hospitalizado por lo que durante el ingreso se amplió el estudio hematológico con citometría de flujo en sangre periférica siendo compatible con Leucemia Linfoide Crónica B atípica (LLC-B). Linfocitos B: 58.6%. 96% clonales Kappa (CD19+, CD20+, CD22+d, CD23+, FMC7+, CD79b+, CD5+, CD81+, CD25+, CD43+, CD10-, CD200+, CD38-, BCL2+d)

El análisis de la clonalidad B reveló una LLC mutada y presencia de delección 13q en el estudio de hibridación in situ. En la ecografía abdominal no se observaron visceromegalias.

DISCUSIÓN

Las mordeduras de víbora son una urgencia vital. En la península ibérica se han detectado 3 tipos de víboras que no comparten hábitat: víbora hocicuda (*Vipera latastei*), Víbora áspid (*Vipera aspis*) y víbora cantábrica (*Vipera seoanei*).

La víbora áspid está presente en los Pirineos, prácticamente en toda la zona prepirenaica, desde Barcelona hasta el norte de Burgos, el valle del Ebro en sus tramos alto y medio, y el sistema Ibérico septentrional.

La víbora hocicuda (*Vipera latastei*) se encuentra en el sur de Galicia y al sur de las

cordilleras Cantábrica y Pirenaica, está ausente en los extremos septentrionales de las provincias de León, Palencia y Burgos, y en la comunidad autónoma del País Vasco.

La víbora cantábrica (*Vipera seoanei*) habita en casi toda Galicia, áreas costeras del Cantábrico, áreas de montaña de clima atlántico del norte de León, Palencia, Burgos, Álava y Navarra, y también en el extremo occidental de Zamora. Sin embargo, en la provincia de Burgos conviven las tres especies¹

La localización más frecuente de la mordedura es la extremidad superior (> 60%) y ocurre durante la primavera y verano (de marzo a octubre) puesto que los ofidios hibernan. En España se producen entre 100 y 150 ingresos anuales por accidente ofídico¹; en Burgos durante el año 2019 se documentaron 9 casos.

La clasificación de Audebert de los síntomas y signos de envenenamiento por mordedura de víbora permite valorar la gravedad de la misma. Consta de 4 estadios que oscilan desde el grado 0 al 3: desde la mordedura seca sin inoculación del veneno hasta el grado 3 con complicaciones graves².

Los síntomas locales o sistémicos pueden aparecer hasta 16 h después de la mordedura, pero normalmente comienzan entre media y 6 horas después de la misma.

Desde el punto de vista analítico puede observarse trombocitopenia, anemia, prolongación del TP y del TTPA, disminución de fibrinógeno y elevación de los dímeros-D, que son alteraciones causadas directamente por el veneno.

La coagulopatía provoca hemorragias locales leves (tales como epistaxis, gingivorragia, hemoptisis y hematuria) o cuadros más graves como hemorragia intracraneal.

El tratamiento de esta coagulopatía requiere en primer lugar la administración del suero antiofídico y posteriormente, transfusión de plaquetas, plasma o de hematíes si fuera necesario.

La variaciones en las cifras del hemograma y de la coagulación permiten estimar la gravedad del envenenamiento, siendo criterios de gravedad³ una leucocitosis mayor de $15 \times 10^3/\mu\text{l}$, una trombocitopenia menor de $150 \times 10^3/\mu\text{l}$, una actividad de protrombina por debajo del 60% y un fibrinógeno menor de 200 mg/dl. Se han descrito alteraciones hematológicas severas en el 18%⁴.

El tratamiento de la mordedura dependerá del grado de envenenamiento según la clasificación de Audebert. (Tabla 1)

Grado 0	Si no hay inoculación de veneno
Grado 1	Edema local sin clínica sistémica
Grado 2	Edema extenso sin rebasar el miembro afecto, equimosis, y síntomas generales moderados (taquicardia, hipotensión, mareo, linfangitis, adenopatías, vómitos, dolor abdominal, leucocitosis, trombocitopenia, hipofibrinogenemia)
Grado 3	Si se extiende más allá de la extremidad afecta con manifestaciones generales muy graves como rabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, alteraciones neurológicas, insuficiencia respiratoria, diátesis hemorrágica o shock anafiláctico

Tabla 1.- Clasificación de Audebert.

En todos los casos es importante la limpieza exhaustiva de la zona con algún antiséptico jabonoso y dado que las mordeduras son muy dolorosas siempre se deben administrar analgésicos endovenosos.

En los envenenamientos leves no es preciso administrar el suero antiofídico sino realizar una vigilancia de las alteraciones analíticas y valorar la presencia de síntomas sistémicos así como de la progresión del edema hacia el resto de la extremidad que nos indicaría un empeoramiento del cuadro.

En los pacientes que presentan un grado 2 de la clasificación de Audebert, el tratamiento consiste en la administración del suero antiofídico. En España, el faboterápico más utilizado es Viperfav®, que contiene fragmentos F (ab') 2 de inmunoglobulina equina específica para el veneno de los ofidios de la familia vipéridos europeos: *Vipera aspis*, *Vipera berus* y *Vipera ammodytes*.

Se considera que una única dosis es suficiente para neutralizar el veneno pues dosis subsiguientes no han demostrado mayor efectividad. Utilizado en las 10 primeras horas reduce el edema, la impotencia funcional y, el tiempo de hospitalización y aunque es menos efectivo, se ha descrito su utilidad administrado tardíamente⁵.

La mordedura de víbora es una urgencia que requiere una valoración física y analítica para estratificar el riesgo de complicaciones y decidir la administración de suero antiofídico así como, para adecuar el tratamiento hematológico en caso de que el paciente presente una coagulopatía.

REFERENCIAS

- 1.- Estefanía Díez M, Alonso Peña D, García Cano P, López Gamero A. Viper bite treatment in Spain. *Semergen*. 2016; 42(5): 320-326.
- 2.- Audebert F, Sorkine M, Robbe-Vincent A, Bon C. Viper bites in France: clinical and biological evaluation; kinetics of envenomations. *Hum Exp Toxicol*. 1994; 13(10): 683-688.
- 3.- Karlson-Stiber C, Salmonson H, Persson H. A nationwide study of *Vipera berus* bites during one year-epidemiology and morbidity of 231 cases. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44(1): 25-30. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40->

[articulo-tratamiento-mordedura-por-vibora-espana-S1138359314003529](#)

4.- Gerardo CJ, Vissoci JRN, Evans CS, Simel DL, Lavonas EJ. Does This Patient Have a Severe Snake Envenomation?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. JAMA Surg. 2019; 154(4): 346-354.

5.- Al-Hashaykeh N, Al Jundi A, Abuhasna S. Delayed administration of antivenin three days after snake bite saves a life. Anaesth Pain & Intensive Care. 2011; 15: 167-169.

CORRESPONDENCIA:

Dra. María Victoria Cuevas
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Burgos.
Burgos. España
Email: [mvcuevas @ hubu.es](mailto:mvcuevas@hubu.es)



DEMENCIAS, II.

¹Ángela María Benjumea Salgado MD, ²Sebastián López Velásquez MD,
²Laura María Cano Méndez MD.

¹Medicina Interna y Geriatria y ²Cirugía, Universidad de Caldas.
Manizales, Caldas, Colombia.

Email: [ambSCO4 @ gmail.com](mailto:ambSCO4@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;3:22-43.-

[Comentario de la revisora Dra. Cynthia Mariñansky](#). Geriatra de planta de la Unidad de Geriatria del Hospital Durand de Buenos Aires Directora de la Especialización en Geriatria Universidad Maimonides.

[Comentario de la revisora Dra Silvina Dahl](#). Geriatra. Hogar Ledor Vador, Buenos Aires. Argentina.

RESUMEN

La demencia es un síndrome adquirido, de naturaleza orgánica, que se caracteriza por un deterioro permanente de la memoria y de otras funciones cognitivas y frecuentemente se presenta acompañado de otras manifestaciones psicopatológicas. Su importancia radica en que se espera que el número de adultos con Alzheimer aumente en los próximos años y, al menos, un 50% para el 2030. Por lo tanto, los médicos nos veremos enfrentados a gran cantidad de pacientes con este complejo síndrome, lo que nos debe hacer encender las alarmas para realizar grandes esfuerzos en la terapéutica y para estar al tanto de los múltiples detalles del mismo.

En este capítulo describimos los diversos tipos de demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia vascular y demencia por cuerpos de Lewy, además ofrecemos recomendaciones para un completo abordaje inicial e integral de los pacientes. Se revisan las diversas características, etiologías, presentaciones clínicas y terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Demencia. Alzheimer. Frontotemporal. Vascular. Cuerpos de Lewy.

ABSTRACT. DEMENTIA

Dementia is an acquired syndrome, of an organic nature, characterized by a permanent deterioration of memory and other cognitive functions and often accompanied by other psychopathological manifestations. Its importance is that it is expected that the number of adults with Alzheimer's will increase in the coming years and at least 50% by 2030. Therefore, physicians will be confronted with a large number of patients with this complex syndrome, which should make us turn on the alarms to make great efforts in therapeutics and to be aware of the multiple details of this syndrome.

In this chapter we describe the different types of dementia, including Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, vascular dementia, body Lewy dementias, as well as recommendations for the initial and general approach of patients. The diverse characteristics, etiologies, clinical and therapeutic presentations are reviewed.

KEY WORDS: Dementia. Alzheimer. Frontotemporal. Vascular. Body Lewy dementias

INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome adquirido, de naturaleza orgánica, que se caracteriza por un deterioro permanente de la

memoria y de otras funciones cognitivas y frecuentemente se presenta acompañado de otras manifestaciones psicopatológicas; ocurre sin alteración del nivel de conciencia y afecta el funcionamiento social y ocupacional. La etimología del término nos lleva a su origen latino demencia = *de* (fuera de) + *mens* (mente) + *ia* (estado de).

La discusión fundamental acerca del concepto de demencia se centra en la necesidad de que exista o no un deterioro de la memoria para diagnosticar demencia, dado que en algunas formas de demencia la afectación de la memoria es tardía y la afectación de otras funciones cognitivas (lenguaje, capacidades visoespaciales, emocionalidad, personalidad y cognición: abstracción, cálculo, juicio, funciones ejecutivas) aparece antes de esta, por lo tanto se propone que bastaría tener compromiso de tres de ellas para hacer el diagnóstico de demencia. Se discute así mismo, si el síndrome demencial debe definirse como un déficit cognoscitivo global, en este sentido hay que señalar que las demencias no afectan a todas las funciones cognitivas con igual gravedad, manifiestan predominantemente la alteración del funcionamiento de ciertas áreas cerebrales y no otros, lo que permite su clasificación y diferenciación clínicas.

Epidemiología

Existen al menos 30 estudios importantes sobre la prevalencia del síndrome demencial en distintos lugares del mundo, y sus resultados son muy dispares. Esta variabilidad se ha atribuido a factores metodológicos, aunque en los últimos años se ha avanzado en el proceso de homogeneización metodológica, con los que los resultados tienden a acercarse. En cuanto a los estudios internacionales, las cifras varían desde el 3,5% hasta el 28%. Además de la mayor edad, los factores de mayor peso a la hora de explicar las variaciones de prevalencia son: procedencia de la muestra (en cuanto a si se incluye o no pacientes ingresados en residencias) y los criterios de inclusión, así como el grado de deterioro cognitivo. Los estudios realizados en residencias de ancianos muestran tasas de prevalencias muy altas y alcanzan hasta el 78%, teniendo en cuenta que la demencia es la causa más frecuente de ingreso a hogares. Estudios de ancianos en la comunidad reportan prevalencias de 3,6% a 4,8%.

La prevalencia de demencia en personas mayores de 65 años es de 8%, cifra que puede doblarse si se incluye a personas con deterioro cognitivo leve o formas leves de demencia. La tasa de conversión de pacientes con demencia leve o DCL a demencia establecida es del 10% a 12% anual.

La forma de demencia más frecuente es la enfermedad de Alzheimer (EA), en Estados Unidos actualmente afecta a 5.2 millones de personas en su mayoría ancianos y la incidencia dobla cada 6 años después de los 50 años. La segunda causa de demencia después de la enfermedad de Alzheimer, con manifestaciones clínicas, neuropatológicas y neuroimágenes variables. Existe de hecho un interés incrementado en la relación entre lesión vascular y desarrollo de patogénesis y manifestaciones clínicas de EA. La demencia fronto temporal (DFT) es la tercera causa de demencia neurodegenerativa, después de EA y demencia por cuerpos de Lewy, es la demencia de comienzo temprano con reportes de rango de edad muy amplio desde 21 años hasta 89. Los datos epidemiológicos de la DFT son escasos, especialmente en la población anciana y los estimativos de prevalencia e incidencia varían ampliamente, esto último en parte a la heterogeneidad clínica de la demencia, a los criterios diagnósticos y a las regiones de estudios con mayor o menor contribución de causas genéticas.

En Colombia se han realizado 4 estudios epidemiológicos de campo (Tabla 1), todos concuerdan en que se afectan más las mujeres y el subtipo de demencia más frecuente es la EA, seguida de la demencia vascular y también en nuestro país como en el resto del mundo la prevalencia de demencia aumenta con la edad.

Estudio	Población	Casos	Prevalencia
Epineuro 1995-1997	8.910	25	13,1pmh**
Piedecuesta 2002	1.586	9	42,7pmh**
Caldas 2004	787	9	42pmh**
Neiva 2003- 2005	643*	152	23,6%*

Tabla 1. Estudios epidemiológicos colombianos sobre demencias. Tomado y adaptado de:
¹Diagnóstico y tratamiento integral de las demencias, cap 1, p5.

Manifestaciones clínicas y diagnósticas

El síndrome demencial adquiere rasgos clínicos característicos tanto en cuanto al tipo de déficit neuropsicológico como a su presentación y evolución según la enfermedad causante subyacente; existen numerosas causas de demencia (Tabla 2).

DEMENCIA PRIMARIA	
NEURODEGENERATIVA PURA O CORTICAL Comprometen la corteza cerebral	Enfermedad de Alzheimer Degeneración Focal: demencia fronto temporal, atrofia cortical posterior.
NEURODEGENERATIVA PLUS O SUBCORTICAL (Parkinsonismo) Corteza cerebral más otras estructuras: ganglios basales y estructuras subcorticales	Parálisis supranuclear progresiva Enfermedad de Huntington Demencia por cuerpos de Lewy Demencia en enfermedad de Parkinson Atrofia de sistemas múltiple Degeneración cortico basal Ataxia espinocerebelosa DFT con motoneurona
DEMENCIA SECUNDARIA	
LESIÓN DIRECTA DE TEJIDO O CORTICO SUBCORTICALES	Causa vascular isquémica: hipóxica, multiinfarto, lacunar, infarto estratégico, angiopatía amiloide, vasculitis primaria del sistema nervioso central, encefalopatía vascular subcortical, CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy). Infecciones: parásitos, hongos, bacterias, virus: Jakob-Creutzfeldt y otros priones, VIH, sífilis, enfermedad de Lyme, encefalitis herpética, tuberculosis meningea. Trauma: pugilística, otros traumas Post radiación Tumores como glioblastoma Errores innatos del metabolismo Trastorno desmielinizante: esclerosis múltiple, encefalitis desmielinizante aguda.
LESIÓN QUE DISTORSIONA ANATOMÍA CEREBRAL	Hidrocefalia de presión normal Hematoma subdural Hemorragia intraparenquimatosa Tumor primario o metastásico
ENFERMEDAD SISTÉMICA QUE AFECTA EL CEREBRO O CORTICOSUBCORTICALES	Metabólico nutricional: vitamina B12, ácido fólico, insuficiencia renal, hepática, cardíaca, pulmonar, porfiria. Endocrinológico: trastornos tiroideos y paratiroideos, síndrome Cushing, enfermedad de Adisson, insulinoma, hipoglucemia prolongada. Tóxico: drogas psicoactivas, uso crónico de alcohol, metales pesados o sustancias orgánicas, monóxido de carbono, diálisis. Inflamatorio: lupus, vasculitis, encefalopatía de Hashimoto, Behcet, sarcoidosis, encefalitis límbica paraneoplásica.

Tabla 2. Clasificación de demencias. Tomado y adaptado de "Classification and diagnosis of dementia: a mechanism- based approach. European Journal of Neurology 2009, 16: 168-173

En cuanto al tipo de déficit neuropsicológico se diferencian dos subsíndromes de acuerdo con las estructuras neuroanatómicas más afectadas en cada caso: demencia cortical, demencia subcortical y cortico subcortical. Las características clínicas de los tipos de demencia se muestran en la tabla 3.

Parámetros	Demencia cortical	Demencia subcortical
Memoria	Afecta aprendizaje	Afecta rememoración
Lenguaje	Afasia inicial	Afasia tardía
Habla	Normal	Disártrico
Capacidad visomotora	Alterada	Alterada
Velocidad psicomotora	Normal hasta fase avanzada	Enlentecimiento inicial
Déficit frontal	Importante	Proporcional a la demencia
Personalidad	Preservada (desinhibición o desinterés)	Apatía
Humor	Normal	Depresivo
Postura	Normal hasta fase avanzada	Alterada

Tabla 3. Características clínicas de la demencia cortical y subcortical. Tomado y adaptado de ³Psiquiatría Geriátrica, Agüera Ortiz, Masson, 2002.

Diagnóstico

El diagnóstico de demencia es fundamentalmente clínico y debe seguir una serie de pasos a mencionar: historia clínica con anamnesis dirigida, exploración psicopatológica y neuropsicológica con pruebas de cribado y exploración complementaria.

El diagnóstico debe de incluir los siguientes aspectos:

1. Diagnóstico de la presencia de deterioro cognitivo
2. Caracterización clínica del deterioro cognitivo como demencia
3. Diagnóstico de presunción de la forma de demencia
4. Grado de repercusión funcional, social, familiar.

La queja de memoria o cognoscitiva debe ser tenida en cuenta y siempre evaluarse con la presencia de un familiar cercano ojalá su cuidador e indagar aspectos incluidos en el cuestionario de neurología para precisar áreas de afectación, los antecedentes familiares y personales relacionados como consumo de alcohol y otras sustancias psicoestimulantes, historia familiar de demencia, antecedentes psiquiátricos.

Es de anotar que el *gold standard* para diagnóstico de demencia es la batería neuropsicológica de lo cual no hay un instrumento estandarizado y validado, pero al menos debe evaluar: orientación global, memorias, pensamiento abstracto y capacidad de juicio, lenguaje oral y escrito, praxias, ejecución y control.

DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia a nivel mundial. Fue descrita por Alois Alzheimer en 1906 en una mujer de 51 años de edad con características claras de demencia⁴. Luego de su muerte le realizó autopsia al cerebro encontrando múltiples placas y ovillos característicos de la patología. Por 60 años se pensó que consistía en una entidad exótica, sin embargo, con el advenimiento de las nuevas tecnologías y la mayor comprensión de sus síntomas, signos y fisiopatología, la llevó al primer lugar en las demencias en los ancianos.

En diciembre del 2013 el G8 estableció que la demencia debe convertirse en una prioridad con la meta de encontrar la cura o un tratamiento que modifique la enfermedad para el 2025.

Epidemiología

Se estima que 40 millones de personas (la mayoría mayores de 60 años) tienen diagnóstico de demencia, un hecho que espera que se duplique cada 20 años, al menos hasta el 2050⁵⁻⁶.

Se trata de una enfermedad principalmente de ancianos (mayores de 65 años), la prevalencia en menores de 50 años es menor a 1 en 4.000, siendo un 30% atribuido a la EA; para la edad de 75 años, la prevalencia es del 15% y para mayores de 85 años del 35% al 50% en Estados Unidos⁵⁻⁶.

En los últimos 5 años, múltiples estudios de cohortes se han realizado, en uno de ellos en el que la incidencia fue directamente comparada entre sub cohortes, la incidencia ajustada a la edad encontró que las personas que nacieron a partir del 2000 tienen 24% menos riesgo de desarrollar la patología que los de los 90; también compararon los factores de riesgo e imágenes cerebrales encontrando menor atrofia cerebral y daño vascular, a pesar del incremento en los factores de riesgo cardiovascular presentes en esta población; estudios en Estados Unidos han hallado similares resultados^{5,6}.

Esta estimación sobre el aumento de la prevalencia será en su mayoría dependiente de países en desarrollo, con población joven.

Factores de riesgo

- Edad: Es sin lugar a duda el factor de riesgo más importante, como ya se mencionó anteriormente, la prevalencia aumenta significativamente al aumentar la edad. 21
- Antecedentes familiares de EA: Aproximadamente el 20% de los pacientes con diagnóstico de EA tiene dos o más familiares de primer grado afectados; el patrón de herencia es por lo general autosómico dominante.

Se han identificado que varias mutaciones familiares principalmente con inicio de la enfermedad en la quinta o sexta década de la vida involucran el gen APP, se piensa que estas mutaciones generan metabolismo anormal de la proteína β amiloide, llevando esto a niveles aumentados de la misma, de manera crónica⁷.

Otras mutaciones también se han encontrado en EA de inicio temprano, localizadas en el gen PS-1 (Presenilina-1) ubicado en el cromosoma 14 y en el de la PS-2 (Presenilina-2) en el cromosoma 1. Las mutaciones de la PS-2 se han encontrado en pocas familias, mientras que de la PS-1 se han encontrado más de 160 mutaciones diferentes⁷⁻⁸

- Apolipoproteína E (ApoE): El polimorfismo ϵ 4 de esta lipoproteína constituye el factor de riesgo genético de mayor relevancia.

La ApoE es uno de los mayores transportadores de colesterol en sangre periférica; en el líquido cerebrospinal, es la principal proteína de transporte lipídico y también realiza función de transportador de β amiloide.

Se conocen 3 polimorfismos: ϵ 2, ϵ 3 y ϵ 4, siendo el alelo ϵ 2 muy poco común, mientras que el ϵ 3 es el más común; el polimorfismo ϵ 4 se encuentra entre el 15% y el 20% de la población, las personas homocigóticas para este polimorfismo tienen 50% de riesgo para generar EA antes de los 60 años y los heterocigóticos tienen un 50% de

riesgo a los 70 años.

Los ratones que expresan ApoE ϵ 4 muestra desinhibición del mecanismo de señalización de la ciclofilina A en los pericitos de las venas cerebrales, resultando en un daño en las mismas, disminución de la barrera hematoencefálica y neurodegeneración independiente de la proteína β amiloide^{7,9-10}. Una vez la cascada fisiopatológica destructiva del tejido neuronal ha iniciado, la ApoE no influye en su progresión.

- Género: Las mujeres están en mayor riesgo, aun cuando se ajusta a su sobrevivida más larga, antes se pensaba que esta predisposición era principalmente en post menopáusicas, sin embargo, la Women's Health Initiative Memory Study comprobó que la utilización de estrógenos aumentaba el riesgo de demencia¹¹
- Nivel educativo: Varios estudios han asociado el mayor nivel educativo con reducción del riesgo de EA y presentación más tardía de los síntomas. Se han realizado hipótesis de que el motivo es el mayor desarrollo de reserva cognitiva; sin embargo, el entrenamiento cognoscitivo y los ejercicios mentales no han demostrado beneficios importantes en el retraso del inicio de los síntomas, al contrario, la actividad física sí ha demostrado que disminuye la atrofia cerebral⁷.
- Factores de riesgo cardiovascular: Múltiples estudios han demostrado que el síndrome metabólico (Diabetes Mellitus en manejo con insulinas o no, hipercolesterolemia, hipertensión y obesidad) aumenta el riesgo de EA^{7, 12,13}.
- Fragilidad: Cada vez es mayor la evidencia que asocia la fragilidad con EA. En un estudio con 823 pacientes, se evidenció que cada punto en las escalas de fragilidad (medida por la fuerza de agarre, índice de masa corporal, velocidad de la marcha y agotamiento) aumentaba el riesgo en un 9%.³⁰

Existen 7 factores de riesgo conocidos como "Los 7 grandes" que son: diabetes, obesidad, inactividad física o mental, depresión, tabaquismo, bajo nivel educativo y la dieta, el estudio Rotterdam demostró que la eliminación de estos factores redujo la incidencia en un 30%. Lo que evidencia el gran potencial que tiene la medicina preventiva, pero también la necesidad de estrategias terapéuticas para el 70% restante^{7, 14}.

Fisiopatología

Existen actualmente miles de artículos sobre este tema, por lo que un abordaje completo requeriría un solo compendio y aun en esas circunstancias sería una tarea titánica. A continuación, expondremos las características más generales para el entendimiento de los procesos que conllevan (al menos los entendidos hasta el momento) a la enfermedad de Alzheimer.

Por 30 años se ha considerado que la acumulación anormal de la proteína β amiloide ($A\beta$) y las proteínas tau en placas y ovillos están asociados directamente con los procesos neurodegenerativos. Pero a través de los diferentes estudios y avances nos hemos dado cuenta de que es mucho más complejo que simplemente asumir la causalidad lineal de la hipótesis amiloide⁵.

Como se mencionó anteriormente, la mayor evidencia de que las proteínas tau y $A\beta$ causan neurodegeneración provienen de estudios en familias con Alzheimer donde se han encontrado mutaciones en la APP, PS-1 y PS-2. La APP es la precursora de los péptidos $A\beta$ y su mutación afecta la escisión y agregación; PS-1 y PS-2 componen la subunidad catalítica de las secretasas γ , las cuales escinden la $A\beta$ ₄₂; las mutaciones en las PS causan alteraciones en el procesamiento de APP lo que conlleva a generación de péptidos $A\beta$ más largos y más hidrófobos^{5,8}

Las proteínas Tau son a su vez requisito para el diagnóstico de EA, sin embargo, las mutaciones del gen tau causa demencia frontotemporal sin formación de placas, lo que indica que las proteínas tau actúan independiente de la $A\beta$ en la neurodegeneración. Es totalmente plausible que ambas proteínas actúen de manera sinérgica potenciando sus efectos tóxicos⁵.

Las conformaciones tóxicas de ambas proteínas que ocurren durante la enfermedad son llamadas "semillas", por su capacidad para inducir mayor acumulación de péptidos anormales contribuyendo a la diseminación de la enfermedad, sin embargo la naturaleza de estas conformaciones (oligomérica o fibrilar, modificaciones post traslacionales) requiere mayores investigaciones; en el momento se conoce que la conformación oligomérica de $A\beta$ se une a varios receptores de membrana incluidos priones, pero la relevancia de esto aún no se ha aclarado⁵.

Por lo anteriormente mencionado, se pensaría que si la proteína $A\beta$ juega un papel central, al interrumpirse su producción se podría contrarrestar la enfermedad, este mismo pensamiento lo han tenido múltiples investigadores y ahora se conoce que la primera estación de escisión para la producción de $A\beta$ es mediada por la β secretasa BACE1, altamente expresada en las neuronas y que hace parte de múltiples procesos biológicos, incluyendo la plasticidad neuronal, la inhibición de la BACE1

produce un procesamiento alternativo de la APP generando péptidos activos diferentes a $A\beta$. Aún se están investigando los inhibidores de la β secretasa. Las investigaciones sobre inhibidores de la β secretasa (segunda fase), fueron interrumpidos por los múltiples efectos adversos^{5,15}

Diagnóstico

Antes de adentrarnos en los criterios diagnósticos, es importante hablar del concepto: "Enfermedad de Alzheimer preclínica"¹⁶, The National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) desarrollo una clasificación para el abordaje preclínico, esta clasificación aplica para población en riesgo genético o por edad y se basa principalmente en biomarcadores (marcadores de $A\beta$ y marcadores de neurodegeneración (ND) incluyendo la medición de proteínas Tau en líquido cerebrospinal y patrones volumétricos de atrofia por resonancia magnética nuclear)¹⁷.

La NIA-AA estableció 3 estadios así: Estadio 1 $A\beta$ +/-ND-; estadio 2 $A\beta$ +/-ND+ y estadio 3 $A\beta$ +/-ND+ con evidencia de alteraciones cognitivas o comportamentales sin cumplir criterios para deterioro cognoscitivo leve. Con fines investigativos, se ha creado el estadio 0 que consiste en $A\beta$ -/ND. La Clínica Mayo propuso incluir el concepto de "Sospecha de Patología Diferente a Alzheimer" (SPDA) que comprende los pacientes con biomarcadores o imágenes de neurodegeneración sin exceder los puntos de corte de Amiloidosis, curiosamente los pacientes en el subgrupo SPDA son en su mayoría hombres y mayores de 80 años¹⁷.

Las proporciones en cada estadio son: estadio 1: 10-15%, estadio 2: 15%, SPDA: 25%, el porcentaje restante se encuentran entre el estadio 0 y 3.

Si bien la NIA-AA tiene criterios diagnósticos de Demencia y en particular de tipo Alzheimer¹⁸, los criterios más difundidos son los del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5)¹⁹ que son los siguientes:

Criterios diagnósticos

A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basadas en:

1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva, y
2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.

B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un *delirium*.

Dentro de la evaluación clínica, es importante tener en la cuenta que indagar directamente al paciente por su patología generalmente es infructuoso por las mismas características de la enfermedad, manifestando que no presenta alteraciones (anosognosia); por lo que contar con un familiar o cuidador es fundamental en la valoración, a él o ella se debe indagar por las actividades de la vida diaria tanto físicas como instrumentales y a la vez corroborar información dada por el paciente⁷.

Cómo ya sabemos la EA afecta principalmente la memoria episódica por lo que debemos interrogar a los familiares si los pacientes repiten constantemente las conversaciones, olvidan asistir a reuniones, leen el periódico o ven televisión pero recuerdan muy poco o nada de lo vieron o leyeron; en el transcurso de la patología también se pueden presentar alteraciones lingüísticas incluida la incapacidad de recordar los nombres de sus familiares o amigos, también presentan dificultades para encontrar las palabras a usar en una conversación fluida o viso espaciales encontrándose el paciente desorientado dentro del hogar o con dificultades para realizar viajes cortos²⁰.

La Asociación Americana de familiares con Enfermedad de Alzheimer y Otras Demencias publicó signos de alarma sobre los problemas de memoria, son: disminución de la memoria reciente que afecta el desempeño en el trabajo, dificultades en el desempeño de tareas familiares, problemas del lenguaje, desorientación en tiempo y lugar, pobre o disminuida capacidad de juicio, problemas con el pensamiento abstracto, extraviar cosas, cambio del ánimo o del comportamiento, cambios en la personalidad y disminución de la iniciativa.

Los cambios comportamentales son muy comunes en estos pacientes a medida que la enfermedad progresa, generando gran

carga para el cuidador. Por lo general la apatía ocurre en el inicio de la enfermedad generando pérdida de la iniciativa y anhedonia. Se estima que el 30% de los pacientes en estadios iniciales presentan depresión, incluyendo abulia, hiporexia o anorexia y alteraciones del sueño (el insomnio en estos pacientes puede ser causado por apneas del sueño, mioclonus o como reacciones adversas de los medicamentos). Debido a la gran proporción de pacientes con depresión en el marco de la EA, a la carga que genera para el paciente y el cuidador, es mandatoria la realización de una tamización, la más utilizada es la escala de Yesavage, un cuestionario de 15 ítems que se califican como si o no, otorgándole acorde al ítem un valor de 0 o de 1, se considera que el punto de corte es 6, recordar que esta escala es de tamización y que una vez se pase el punto de corte deben aplicarse los criterios DSM-5 de depresión. También se encuentra la Escala de Depresión de Hamilton (HRSD) que tiene la ventaja de evaluar parámetros no cognitivos, además el analfabetismo y la desorganización no interfieren en la evaluación, por lo que se ha postulado como ideal en el paciente demente⁷.

Demencia y Depresión

Esta relación se sintetiza en 3 supuestos clínicos²¹:

1. Desarrollo de un episodio depresivo en un paciente con una demencia establecida:

Consiste en un reto diagnóstico, ya que los signos y síntomas (bradipsiquia, hiporexia, pérdida de peso, alteraciones del sueño, hipoquinesia, aislamiento social, labilidad emocional y dificultades cognoscitivas) son compartidas entre las dos condiciones.

En las diferentes revisiones se ha esclarecido que la principal diferencia es la temporalidad, mientras la demencia requiere meses o años para su instauración, la depresión por lo general es un proceso de semanas, es por esto (como ya hemos mencionado) que la buena relación médico-paciente- familiares contribuye a disminuir la cantidad de pacientes a quienes se les puede ofrecer ayuda.

2. Presencia en el curso de un episodio depresivo primario de quejas de fallos cognoscitivos que pueden confundirse con una demencia:

Es la entidad clínica conocida como pseudodemencia de la depresión, ya que produce alteraciones cognoscitivas, pero en estudios neuropsicológicos se ha aclarado que estas alteraciones son dependientes del componente atencional.

3. Demencia que debuta con un síndrome depresivo:

En los diferentes estudios en los que se ha comparado la respuesta a los antidepresivos por parte de pacientes con síntomas cognoscitivos o sin ellos, se demostró que:

- Los pacientes que presentaron síntomas cognoscitivos tenían una mayor probabilidad de progresar a demencia.
- De los pacientes a quienes se les diagnosticó demencia, la mayoría presentaron síntomas depresivos al inicio.
- La aparición de la demencia es independiente de la presencia de quejas iniciales de dificultades cognoscitivas subjetivas.

La ansiedad (principalmente cuando se quedan solos en el hogar o cuando deben interactuar con personas desconocidas), la paranoia y las ideas delirantes son parte del espectro de la EA, la idea delirante más común consiste en que los vecinos, amigos o familiares le están robando.

El 75% de los pacientes hacen emergencias comportamentales caracterizadas por agresión física o verbal hacia alguno de los familiares o cuidadores. Pueden desarrollar inhibición y comportamientos inapropiados²¹. Para resumir, los pacientes con demencia presentan alteraciones en el rendimiento cognoscitivo (juicio y raciocinio, abstracción, cálculo, atención y memoria), alteración conductual y afectiva (depresión apatía, desinhibición y agresividad) y alteraciones en la función ejecutiva (planificación, resolución de problemas, flexibilidad mental, multi-tarea y seguimiento de acciones).

El examen físico y principalmente el neurológico es fundamental no solo para diferenciar diferentes tipos de demencia sino para identificar causas reversibles de EA.

Comúnmente el examen neurológico es normal, sin embargo la presencia de déficit focales sugiere un origen vascular de la demencia, del 10% al 30% de los pacientes con EA pueden desarrollar signos de enfermedad de Parkinson (rigidez, bradiquinesia y temblor), las alteraciones en la marcha y el balance generalmente hacen pensar en demencia vascular, hidrocefalia de presión normal o parálisis supranuclear progresiva, aunque hay que aclarar que las alteraciones persistentes de la marcha pueden ocurrir en estadios más avanzados de la enfermedad²¹.

Es fundamental entender que una vez se hace el diagnóstico de demencia indica un compromiso de sus capacidades que no retornará a un estado basal por lo que, antes de atrevernos a dar el diagnóstico, debemos excluir las causas reversibles de deterioro cognoscitivo, las cuales van del 35% al 40%, para esto es de gran utilidad la mnemotecnica DEMENTIA²² que consiste en:

D: Drugs (medicamentos): analgésicos, anticolinérgicos, antihipertensivos, antipsicóticos

E: Eyes and Ears: dificultades en la audición o visión conocido como deprivación sensorial

M: Metabolic (metabólicas): como hipo o hiperglucemia, alteraciones hidroelectrolíticas, uremia, trastornos tiroideos, entre otras)

E: Emotional (emocionales): pseudodemencia de la depresión

N: Nutrition (nutricional): deficiencia de vitamina B12, ácido fólico, entre otras.

T: Tumores y Traumas

I: Infections (infecciones): enfermedad de Lyme, sífilis, encefalitis, infección de vías urinarias, tuberculosis e intoxicaciones por plomo, talio y mercurio

A: Alcoholism (alcoholismo)

Es por esto también, que dentro del enfoque inicial del paciente con sospecha de demencia deben realizarse los siguientes paraclínicos: hemograma, electrolitos, pruebas de función renal, hepática y tiroidea, prueba de VIH, hemoglobina A1C, uroanálisis con sedimento, niveles de vitamina B12, pruebas para sífilis y una imagen cerebral (por lo común es una tomografía axial computarizada).

A algunos pacientes seleccionados se solicita pruebas reumatológicas, niveles de tiamina, medición del ácido metilmalónico, punción lumbar u otro tipo de imágenes cerebrales²². Una vez se ha realizado el diagnóstico, se clasifica el estadio del paciente acorde con la escala GDS (Global Deterioration Scale), que tiene 7 estadios (Tabla 4)

Estadio	Nivel de déficit	Fase clínica	Características clínicas
GDS 1	Inexistente	Normal	No existe deterioro cognoscitivo subjetivo ni objeto
GDS 2	Muy Leve	Olvido	Quejas subjetivas de déficit de memoria especialmente en: <ul style="list-style-type: none"> • Olvido de objetos • Olvido de nombres y citas <ul style="list-style-type: none"> ◦ No se objetiva el déficit en el examen clínico ni en entorno socio laboral ◦ Es consciente de sus síntomas.
GDS 3	Leve	Confusional precoz	Primeros defectos claros. Manifestaciones en una o varias áreas: <ul style="list-style-type: none"> • Desorientación espacial • Evidencia del bajo rendimiento laboral • Dificultad para recordar nombres, evidentes para los familiares • Tras la lectura retiene relativamente escaso material • Olvida la ubicación de objetos de valor • El déficit de atención es evidente para el clínico • Ansiedad leve o moderada • Se inicia la negación como mecanismo de defensa.
GDS 4	Moderado	Confusional tardío	Déficit manifiesto: <ul style="list-style-type: none"> • Olvido de hechos cotidianos o recientes • Puede presentar déficit en la memoria de su historial personal • Dificultad de concentración evidente en operaciones de resta • Incapacidad para planificar viajes, vida socio laboral o realizar tareas complejas • Embotamiento o labilidad afectiva • Mecanismo de negación domina el cuadro • Conserva la orientación en tiempo y en persona, el reconocimiento de rostro y personas familiares y la capacidad de viajar a lugares conocidos.
GDS 5	Moderadamente grave	Demencia inicial	Necesita asistencia en determinadas tareas (no necesita ayuda para el aseo y comida, pero sí para seleccionar ropas). <ul style="list-style-type: none"> • Es incapaz de recordar aspectos importantes de su vida cotidiana • Con frecuencia hay desorientación temporo-espacial • Presenta dificultad para contar en orden inverso desde 40, de 4 en 4 o desde 2 de 2 en 2 • Es capaz de retener su nombre y los de su esposa e hijos
GDS 6	Grave	Demencia leve	<ul style="list-style-type: none"> • Olvida el nombre de la esposa y los sucesos recientes • Retiene datos del pasado • Hay desorientación temporo-espacial • Tiene dificultad para contar de 10 en 10 en orden directo o inverso • Puede necesitar asistencia en actividades de la vida diaria y presentar incontinencia • Recuerda su nombre y distingue a los familiares de los desconocidos • Hay trastornos del ritmo diurno • Cambios en la personalidad y afectividad (delirio, síntomas obsesivos, ansiedad, agitación o agresividad y abulia)
GDS 7	Muy grave	Demencia grave	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de todas las capacidades verbales (el lenguaje puede quedar reducido a gritos o gruñidos) • Incontinencia urinaria • Necesidad de asistencia en el aseo personal • Pérdida de las funciones psicomotoras • Con frecuencia se observan signos neurológicos.

Tabla 4. Adaptado de ²³Reisberg B, et al. The global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psych 1982;139:1136-1139.

Es importante recordar que el Minimental test, el Moca y la prueba del reloj (contenida en el Moca) nos dan información sobre la evolución clínica del paciente pero sobre todo nos dan indicios sobre la respuesta al tratamiento. En el capítulo "Delirium y Deterioro cognoscitivo" encontraremos su rendimiento diagnóstico y de seguimiento.

Biomarcadores

Los diferentes biomarcadores que se han estudiado han sido principalmente dirigidos al estudio imagenológico y al líquido cerebroespinal²⁴⁻²⁶, en este último se han buscado 3 proteínas: la A β ₄₂ que muestra los depósitos amiloides a nivel cortical; la proteína tau que refleja la intensidad de la neurodegeneración y la proteína tau fosforilada que se correlaciona con cambios neurofibrilares de la enfermedad²⁷, tiene una sensibilidad y especificidad del 85% al 90% para identificar estadios preclínicos de Alzheimer en pacientes con deterioro cognoscitivo leve, pero su mayor relevancia tiene que ver con su buen valor predictivo negativo por lo que en un paciente con DCL con marcadores negativos casi que se podría excluir el diagnóstico de EA⁵.

Se ha intentado medir estas mismas proteínas en sangre, sin embargo, ha sido complicado debido a las concentraciones tan bajas en sangre, a que estas proteínas son degradadas por proteasas plasmáticas y por la gran cantidad de proteínas de la matriz que causan interferencia en la medición, probablemente con los avances tecnológicos, podría llevarse a cabo esta medición⁵.

En cuanto a las imágenes, recordar que todo paciente debe tener una tomografía axial computarizada como parte del enfoque inicial de demencia. Las imágenes como marcador, se realizan principalmente a través de mediciones del volumen hipocampal incluyendo la segmentación del mismo para su evaluación. La resonancia magnética nuclear sigue siendo el método de elección para valorar cambios cerebrales vasculares como hiperintensidad de la sustancia blanca y micro sangrados (estos últimos están tomando gran valor ya que se han encontrado como reacciones adversas de los manejos anti A β ₅).

Tratamiento

El tratamiento que tenemos en el momento para la EA es, muy a nuestro pesar, estrictamente sintomático, no se ha demostrado que ninguno de los tratamientos tenga un impacto claro en la evolución natural de la enfermedad, por lo que es fundamental en el momento de implementar los tratamientos, aclarar a los familiares las características del manejo para evitar expectativas no reales.

Inhibidores de la colinesterasa: como es sabido la disminución de la acetilcolina está asociada con DCL, delirium y demencia. Donepezil es el medicamento de este grupo con más selectividad tiene por la acetil-colinesterasa, la Rivastigmina inhibe la acetilcolinesterasa y la butiril-colinesterasa, por su parte la Galantamina no solo inhibe la acetil-colinesterasa, también modula los efectos de la acetilcolina en los receptores nicotínicos⁷.

Estudios doble ciego han demostrado que estos medicamentos aumentan la capacidad cognoscitiva, la capacidad en las actividades de la vida diaria y el comportamiento en pacientes con EA de leve a moderada, en escasa cantidad con manejo entre 6 y 18 meses. La Rivastigmina y el Donepezil han demostrado ser útiles en el manejo de la EA moderada a severa⁷ (Tabla 5).

Estudios	Tratamiento o placebo: dosis (mg)	Número de pacientes	Efectos del tratamiento
Donepezil Rogers et al. 4, 1998	Placebo	153	
	5 mg	152	2.5
	10 mg	150	2.9
Rivastigmina Corey-Bloom et al. 5, 1998	Placebo	235	
	1-4 mg	233	2.1
	6-12 mg	231	3.8
Galantamina Raskind et al. 6, 2000	Placebo	213	
	24 mg	212	1.6
	32 mg	211	3.4
Memantina Reisberg et al. 8, 2003	Placebo	126	
	20 mg	126	5.7
Memantina + Donepezil Tariot et al. 9, 2004	Placebo	201	
	10 mg D + 20 mg M	2013	3.3

Tabla 5. Evidencia clínica de los medicamentos aprobados para el manejo de la Enfermedad de Alzheimer. Se evaluó con la Escala de Valoración del componente cognitivo en enfermedad de Alzheimer (1-70). Adaptado de ⁷Fillit H, Rockwood K, Young J. Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. Ed Elsevier. 2017.

Las dosis deben titularse para evitar las reacciones adversas (las cuales incrementan acorde con la dosis) siendo las mas comunes náuseas, vómito y diarrea.

El estudio AD 2000 32 y el Alzheimer's Disease Cooperative Studies-Mild Cognitive Impairment Trial sugirieron que la efectividad del Donepezil (y los otros inhibidores de la colinesterasa) disminuye luego de 18 a 24 meses, sin embargo en el estudio AD 2000 se evidencian periodos de remisión, lo que haría pensar que probablemente no sea una declinación en la efectividad.

Medicamentos que impactan en el sistema glutamatergico: La Memantina antagoniza parcialmente el glutamato en los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y actua de dos maneras:

1. La regulación glutamatérgica mejora la eficiencia de los neurotransmisores a traves de la transmisión de impulsos, lo que se supone, aminora los síntomas cognoscitivos.
2. La Memantina previene el exceso de entrada de calcio a las neuronas, siendo este mecanismo neuroprotector.

Este grupo de medicamentos han demostrado mejoría de la capacidad cognoscitiva y comportamiento, en estadios moderado a severo. Con menor cantidad de efectos adversos.

Vitamina E: Anteriormente se consideraba que la reposicion con esta vitamina, retardaba el deterioro funcional, atención hospitalaria y muerte en 25% en pacientes con EA moderada a severa. El grupo de vitamina E del Alzheimer's Disease Cooperative Study Group-Mild Cognitive Impairment no mostró beneficio comparado el placebo y en otros estudios la vitamina E a dosis de 2.000 unidades presentó mayor riesgo de trombosis.

TRASTORNO COGNOSCITIVO VASCULAR

El trastorno cognoscitivo vascular hace referencia a un grupo variable de manifestaciones en las cuales la causa primaria atribuible es la enfermedad cerebrovascular. Se reconoce como la principal causa de demencia después de la demencia tipo Alzheimer, se ha presentado un interés creciente en el rol de la lesión vascular cerebral en la patogénesis y manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer. Estudios experimentales han mostrado un sinergismo funcional y patogénico entre endotelio vascular, las células neurales y la disfunción de la unidad neurovascular que intenta explicar el deterioro cognitivo. En la medida en que los factores de riesgo cardiovascular son modificables, el trastorno cognoscitivo vascular es una forma prevenible de demencia⁷.

El constructo del trastorno cognoscitivo vascular provee un abordaje amplio de deterioro cognitivo de origen vascular y va desde leve hasta muy severo; la patología de base es variable e incluye: infarto estratégico único, infartos múltiples, lesión de sustancia blanca no infartos como leucoaraiosis, hipoperfusión o hemorragia.

La prevalencia y la incidencia son variables, dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados y de la población estudiada. La prevalencia de demencia vascular en estudios europeos realizados en los años 1990 reportó un incremento 0,3% en personas con edades entre los 65 años y 69 años, y un 5,2% en mayores de 90 años. La prevalencia de demencia vascular luego de ataque cerebrovascular va desde 6% hasta 32%, en reportes de 3 meses después de la condición aguda, es 3.5 a 5.6 veces más frecuente que en pacientes sin enfermedad cerebrovascular²⁸.

Las variaciones geográficas en la prevalencia de trastorno cognitivo vascular se han demostrado, pero con datos aun no concluyentes, en algunos países del este de Asia se ha reportado mayor prevalencia para demencia vascular que para demencia Alzheimer, en las últimas tres décadas la proporción de demencia vascular a demencia Alzheimer ha cambiado de 2:1 a 1: 1 probablemente por el mejor control de los factores de riesgo vascular y prevención de enfermedad cerebrovascular²⁹⁻³⁰. Datos de otros países en vía de desarrollo reportan mayor prevalencia de demencia Alzheimer que vascular, pero se considera que la prevalencia de esta última si es mayor que en países industrializados.

Manifestaciones clínicas

No hay un único cuadro específico dado su heterogeneidad etiopatogénica y se plantea una clasificación por subtipos, a continuación:

a) De acuerdo a etiopatogenia

- Demencia multiinfarto: demencia debido al efecto acumulativo de múltiples infartos grandes, corticales o subcorticales, secundarios a oclusión aterotrombótica o embolica de arterias de mediano y gran calibre. La edad y la hipertensión arterial son los principales factores de riesgo. Describe curso clínico de inicio brusco y progresión escalonada.
- Demencia por infarto estratégico: demencias ocasionados por infarto único estratégico a nivel cortical y subcortical.

En estructuras cerebrales: circunvolución angular, en la porción caudal de la rodilla de la capsula interna y los infartos talámicos paramedianos.

- Demencia de pequeño vaso: ramas perforantes de las arterias cerebrales a nivel cortical y subcortical. Es una de las causas más frecuentes de demencia vascular. El cuadro clínico corresponde a una demencia subcortical: entecimiento psicomotor, queja de memoria, apatía, depresión, parkinsonismo, ataxia, incontinencia urinaria. Se distinguen 2 subtipos: a) demencia vascular subcortical: estado lacunar, enfermedad de Binswanger y angiopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) y b) demencia vascular corticosubcortical: angiopatía hipertensiva, angiopatía amiloide, vasculopatía colágena con demencia.
- Demencia por hipoperfusión o isquémico- hipóxica: originada por infartos secundarios a hipotensión, bradiarritmias y estenosis arteriales graves. Las causas más frecuentes de esta demencia son el ataque global transitorio, hipoventilación pulmonar y alteraciones en el transporte de oxígeno al cerebro. Los infartos se pueden situar en los territorios de los grandes vasos, pero son especialmente sensibles las zonas fronterizas entre las zonas irrigadas por la arteria cerebral media y posterior
- Demencia hemorrágica: son consecuencia de lesiones residuales tras un proceso hemorrágico, las manifestaciones dependen de la zona lesionada. Las causas más frecuentes son la hipertensión arterial, aneurismas y malformaciones arteriovenosas y venosas.

b) Síntomas psiquiátricos predominantes

- Con estado de ánimo deprimido: desde labilidad emocional hasta depresión mayor. Es el subtipo más frecuente y requiere tratamiento activo.
- Con ideas delirantes: puede además incluir cuadros psicóticos como alucinaciones y/o falsas identificaciones.
- No complicado: cuando no predomina ningún síntoma psicopatológico en especial.
- Con trastorno del comportamiento: agitación, deambulación errática, reacciones catastróficas y generan más impacto en su entorno que el deterioro cognitivo asociado.

Crterios diagnósticos

Como herramienta rápida para diagnóstico de demencia vascular se utiliza la escala isquémica de Hachinski con 13 ítems y con puntos de corte de 4 para DTA y 7 para demencia vascular con una sensibilidad de 89% y especificidad de 89%³¹. Recientemente se ha publicado una versión abreviada de escala de Hachinski con 7 ítems, con una aplicabilidad mejor que la versión inicial³².

Solo hasta hace poco, el termino trastorno neurocognitivo vascular fue adoptado por el DSM-5 y trastorno cognitivo vascular por el grupo VASCOG. En el pasado se usó los criterios NINDS-AIREN, DSM-IV, CIE-10 con muy pobre asociación entre cada uno y difíciles de comparar.

Tratamiento

Los efectos del tratamiento son leves. Al revisar estudios y metanálisis se concluye que hay leves beneficios con el uso de inhibidores de colinesterasa y memantina³³. Ensayos revisados en Cochrane concluyen que el donepecilo provee el mejor beneficio para deterioro cognitivo en demencia vascular pura y la galantamina para demencia mixta, los beneficios de rivastigmina y memantina no han sido probados³⁴.

DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY

Demencias de Cuerpos de Lewy ha sido el nombre que se le ha asignado a un grupo de patologías, que comparten el hallazgo histopatológico postmortem de depósitos de alfa sinucleína a manera inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas, de preferencia a nivel del tallo cerebral y en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra o a nivel frontotemporal en la corteza, las cuales pueden manifestarse bien sea como demencia de cuerpos de Lewy o demencia de la enfermedad de Parkinson. Dicho hallazgo histopatológico constituye, después de los hallazgos de β amiloide y proteína Tau en la enfermedad de Alzheimer, el segundo más frecuente en pacientes con sospecha clínica de demencia en vida.

Fue en 1912 cuando por primera vez Frederick Lewy describió dichas inclusiones en pacientes con Enfermedad de Parkinson. En 1984 Kosaka y colaboradores notaron la predominancia de estas inclusiones frente a los ovillos neurofibrilares de proteína tau que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer, en pacientes con enfermedad de Parkinson. Los aspectos claves para el diagnóstico fueron clarificados en 1996 en las guías publicadas por el primer consenso internacional del Consorcio de demencias de cuerpos de Lewy, actualmente no se cuenta con una imagen diagnóstica ni un marcador bioquímico para su confirmación, pero el empleo y adaptación de estos criterios clínicos con el paso de los años ha demostrado ser útil, requiriendo, aun así, una mejora sustancial en su sensibilidad³⁴.

Su forma de presentación es muy característica, pero dada la falta de familiaridad con la entidad en nuestro medio, tiene el riesgo de confundirse fácilmente con demencia tipo Alzheimer y con otras alteraciones como el delirium. Es además una patología para la que existen diversas propuestas terapéuticas destinadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores, de ahí la importancia de su conocimiento. Esta revisión ofrece herramientas prácticas para su diagnóstico y manejo.

Epidemiología

La demencia de cuerpos de Lewy es el hallazgo histopatológico más frecuente en las demencias, excedido únicamente por la demencia tipo Alzheimer. En lo referente a la enfermedad de Parkinson y su relación con la demencia de cuerpos de Lewy se encuentra que en ambos el inicio antes de los 65 años no es común y ambos son más prevalentes en hombres que en mujeres.

A *grosso modo*, la prevalencia de demencia es del 25% en los pacientes con enfermedad de Parkinson y el riesgo de ésta se incrementa con la duración de la enfermedad, alcanzando el 50% a los 10 años después del diagnóstico. La incidencia es en términos generales de 100 por cada 1000 personas año, sin embargo, es mucho menor al inicio durante los primeros años del diagnóstico.

En cuanto a la demencia de cuerpos de Lewy como tal, hay tan solo algunos reportes de incidencia y prevalencia, una revisión sistemática estimó una proporción del 0 al 23% en los pacientes con demencia, con una prevalencia central del 4.2% con estudios basados en la comunidad y del 7.5% en estudios basados en clínica³⁵.

Fisiopatología

Algunos investigadores creen que la demencia con Cuerpos de Lewy se relaciona poco con la enfermedad de Alzheimer y con la enfermedad de Parkinson, en una tendencia a considerar que es una entidad diferente que se localiza en el punto medio de las dos. Otros por su parte, dadas las múltiples características que comparten, conciben la posibilidad de que estas tres patologías sean diferentes fenotipos de un mismo proceso.

Clásicamente a los hallazgos fisiopatológicos de la enfermedad Alzheimer se han asociado placas de β amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau, más frecuentemente encontrados en las regiones parietal, temporal y parietooccipital de la corteza cerebral. Por su lado la enfermedad de Parkinson se asocia con cuerpos de Lewy que se observan de manera primaria en regiones subcorticales del cerebro, predominantemente en la sustancia nigra y el locus ceruleus. En contraste, la demencia de cuerpos de Lewy se caracteriza por la presencia de dichas inclusiones a nivel cortical, específicamente frontotemporal, con algunas localizaciones subcorticales, acompañándose además de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares en algunas ocasiones, sin que necesariamente la clínica hable de una demencia mixta.

Sin embargo, aún se desconoce el papel que cumplen estas inclusiones citoplasmáticas en el cerebro, pues en algunos pacientes se ha encontrado abundancia del material sin síntomas, lo que ha llevado a considerar una posible función tóxica versus una protectora; surgiendo así la hipótesis de una manera de producción multifactorial de la enfermedad, comprendida por factores que llevan a disminución de la reserva neural, encontrándose no solo depósitos proteicos en los cerebros de los pacientes, también pérdida neuronal³⁶.

Bioquímicamente la deficiencia de neurotransmisores también cumple un rol muy importante. La acetilcolina y la dopamina son los que se han visto más involucrados en el desarrollo de estas enfermedades, si bien en las tres se presencia una deficiencia considerable de cada uno, puede decirse que el predominio del déficit de acetilcolina ha caracterizado con mayor frecuencia a la enfermedad de Alzheimer, mientras las otras dos se han visto cualificadas por el déficit de dopamina.

Así pues, fisiopatológicamente han podido agruparse estas patologías en alfa sinucleinopatías cuando se trata de las demencias de Cuerpos de Lewy y se ha incluido a la enfermedad de Alzheimer dentro de las amiloidopatías.

Genética

Se sabe poco a cerca de la heredabilidad de la demencia de cuerpos de Lewy, por mucho tiempo se consideró como un trastorno esporádico dado su inicio tardío, falta de relaciones familiares con los pacientes y estudios no conclusivos con gemelos. Sin embargo, la fuerte relación que existe con la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, refuerzan la hipótesis de que la genética juega un rol importante en el desarrollo de la demencia de cuerpos de Lewy, la evidencia que soporta una posible predisposición genética proviene de que los estudios a familias con fenotipo mixto de demencia y parkinsonismo que han demostrado que estos cumplen un patrón de herencia mendeliana.

Cierto número de mutaciones genéticas han sido asociadas a la demencia de Cuerpos de Lewy y a la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, actualmente se sabe que algunos errores genéticos parecen ser dosis dependiente, como el caso de la mutación o duplicación de alfa sinucleína que causa enfermedad de Parkinson autosómico dominante, pero la triplicación

se asocia con frecuencia tanto a enfermedad de Parkinson y a demencia de Cuerpos de Lewy.

Otros genes también se relacionan con el riesgo de demencia de cuerpos de Lewy, el más prominente es GBA, el gen que codifica glucocerebrosidos. Mientras que las dobles mutaciones del GBA causan enfermedad de Gaucher (autosómico recesivo), una mutación simple se asocia con demencia de Cuerpos de Lewy junto con una variante de enfermedad de Parkinson que lleva a un mayor riesgo de deterioro cognitivo.

Por otro lado, se debe anotar que no todos los genes relacionados con la enfermedad de Parkinson confieren el riesgo de demencia, por ejemplo, las mutaciones del LRRK2, causan enfermedad de Parkinson autosómica dominante sin deterioro cognitivo.

Otro pequeño número de genes han sido identificados como poseedores de riesgo para demencia de Cuerpos de Lewy, pero no para enfermedad de Parkinson, tales como el gen para la Apolipoproteína E (APOE), el gen MAPT que se ha asociado con taupatas y el COMT que se ha observado de manera variable en la enfermedad de Parkinson³⁷.

Diagnostico

Como se dijo al inicio, al diagnóstico tanto de la demencia de cuerpos de Lewy como de la demencia de la enfermedad de Parkinson es sobre todo clínico. No existe aún un estándar de oro imaginológico o marcador bioquímico que permita su confirmación, esta se realiza únicamente postmortem con el estudio histopatológico del cerebro de los pacientes.

Así pues, el mayor reto diagnóstico es diferenciarlo de la enfermedad de Alzheimer en estadios tempranos de la enfermedad. El Consorcio de demencias de Cuerpos de Lewy viene presentando desde 1996 una tabla de criterios clínicos en los que se ofrece una combinación de criterios claves y criterios de soporte para hablar de un diagnóstico probable y un diagnóstico posible; a pesar de su baja sensibilidad, esta es la herramienta más útil con la que cuenta actualmente y ya se han puesto marcha diversos estudios que buscan incrementar la sensibilidad actual cercana al 32% sin sacrificar su especificidad del 95%, mediante una nueva comprensión de los criterios de soporte, tales como el comportamiento durante el sueño con movimientos oculares rápidos³⁸.

Otras estrategias ayudadoras que se han empleado hasta el momento para realizar el diagnóstico presentan variados inconvenientes, por ejemplo, el reto con antipsicóticos es una actividad completamente desaconsejada, pues se relaciona con incremento de la mortalidad en estos pacientes. Otros recursos como el empleo de escalas de fluctuación, podrían ayudar, aunque debe tenerse en cuenta que éstas aún no se encuentran plenamente validadas, al igual que muchas pruebas neuropsiquiátricas.

La agudeza clínica es pues de suma importancia, especialmente al momento de diferenciar la demencia de Cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer, sobre todo a sabiendas de que pueden existir las dos patologías en el mismo paciente.

Un acrónimo útil para recordar las características clínicas de la demencia de Cuerpos de Lewy es el siguiente:

DDaVP

- D: Demencia
- D: Delirium (fluctuación cognitiva)
- aV: alucinaciones Visuales
- P: Parkinsonismo

Demencia: La demencia en los cuerpos de Lewy puede ser similar a la demencia en la enfermedad de Alzheimer, sin embargo los pacientes con cuerpos de Lewy tienden a tener mayores problemas con la función ejecutiva (planear, priorizar, secuenciar) y a tener alteraciones visoespaciales, aunque tienen mejor memoria verbal que los pacientes con Alzheimer, de tal manera que los resultados del Minimental test son más prominentes en los pacientes con Alzheimer, mientras las demencias con cuerpos de Lewy pueden tener hallazgos más valiosos en la prueba del reloj.

La demencia de los cuerpos de Lewy tiene una edad de presentación temprana, con declinación cognitiva progresiva que inicia hacia los 55 años. Dentro de los dominios también se observa la dificultad para la realización de multitareas y para seguir el hilo de una conversación. Con el tiempo las alteraciones cognoscitivas de los pacientes se incrementan hasta envolver varios dominios, cuando son suficientemente severas para alterar la función social u ocupacional, es decir, cuando impactan en las actividades de la vida diaria instrumentales o básicas, alcanzan el criterio para el diagnóstico de demencia.

Delirium (Estado cognitivo fluctuante - pseudodelirium): Ocurre en el 50% al 75% de los pacientes con demencia de Cuerpos de Lewy, las fluctuaciones pueden ocurrir en minutos horas o días y puede ser de mucha ayuda en diferenciarla de la enfermedad de Alzheimer. Este estado fluctuante imita al delirium, por lo que se le ha llamado pseudodelirium y contempla 4 aspectos claves en su determinación:

1. Mareo y letargia durante el día

2. Sueño durante el día por dos horas o más
3. Permanencia en un solo sitio por mucho tiempo
4. Episodios de discurso desordenado

La presencia de 3 aspectos de los 4 se ve hasta en un 63% de los pacientes con demencia de cuerpos de Lewy y en un 12% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por ello, el estado cognoscitivo no puede valorarse solo con la primera visita al paciente, requiere de múltiples observaciones y el apoyo de la información provista por los familiares o cuidadores.

Alucinaciones Visuales: Los síntomas psicóticos ocurren en alrededor del 80% de los pacientes con demencia de cuerpos de Lewy, usualmente con alucinaciones puramente visuales, vívidas, a color, tridimensionales de humanos o animales y, aunque pueden ser perturbadoras para los cuidadores o familiares, por lo que general no son disfóricas o estresantes para los pacientes. También pueden ser ilusiones, lo que significa que presentan errores en la interpretación de los estímulos visuales, confundiendo por ejemplo un perchero con una persona. Es en este punto donde debe tenerse especial cuidado con la administración de medicación antipsicótica.

Parkinsonismo: En los pacientes con demencia de la enfermedad de Parkinson los síntomas motores preceden a la demencia varios años, mientras que en la demencia de Cuerpos de Lewy los síntomas motores aparecen al año de presentación de los síntomas cognitivos o pueden iniciar ambos grupos de síntomas de manera simultánea en estadios tempranos de la enfermedad.

Desde el punto de vista motor, la bradiquinesia, rigidez y caídas son lo más común en ambos tipos de demencia, sin embargo, el temblor está por lo general ausente en la demencia de cuerpos de Lewy. En estos pacientes con demencia de cuerpos de Lewy suelen presentar aumento de la base de sustentación, con mayor inestabilidad postural, dificultad para la marcha e inexpresividad facial. Los síntomas autonómicos como la hipotensión ortostática y la constipación son prominentes en la demencia de Cuerpos de Lewy y se presume que ambos responden bien al uso de levodopa/carbidopa para el control de los síntomas, pero la respuesta se encuentra un poco más limitada en la demencia de cuerpos de Lewy.

Otras características

Algunos autores incluyen la sensibilidad a los agentes antipsicóticos y el comportamiento durante el sueño con movimientos oculares rápidos dentro de las características esenciales de la demencia de Cuerpos de Lewy, es más, esta última se ha propuesto como el mayor criterio diagnóstico, sin embargo, dentro del Consorcio Internacional, continúa siendo característica de apoyo.

La sensibilidad neuroléptica es resultado de la pérdida de neuronas dopaminérgicas, la administración de cualquier antipsicótico típico o altas dosis de atípicos, exacerba el parkinsonismo y en la enfermedad de Parkinson los cambios pueden ser irreversibles. Aquellos pacientes con demencia de cuerpos de Lewy son más sensibles a presentar un síndrome neuroléptico maligno, en términos generales son "alérgicos" al haloperidol y todos los antagonistas de los receptores D2³⁹.

El comportamiento durante el sueño con movimientos oculares rápidos ocurre en cerca de la mitad de los pacientes y es con frecuencia el precursor en la demencia de cuerpos de Lewy al igual que un factor de riesgo para demencia de la enfermedad de Parkinson en los pacientes que ya poseen este diagnóstico. Este desorden se manifiesta por sueños vívidos asociado con movimientos corporales simples o complejos durante el sueño MOR, los pacientes actúan los sueños, usualmente defendiéndose de ataques.

La incontinencia urinaria también es un síntoma característico en la demencia de Cuerpos de Lewy que puede ayudar a diferenciar de la enfermedad de Alzheimer, pues aparece en estadios tempranos. Otros aspectos como la depresión y los síntomas disautonómicos son comunes en la demencia.

Ayudas diagnósticas

Comparado con la enfermedad de Alzheimer, en donde biomarcadores de los diferentes tipos de β amiloide en el líquido cerebrospinal han demostrado una buena sensibilidad y especificidad, la evidencia para la demencia de cuerpos de Lewy es insuficiente. Hay una clara necesidad por identificar la proteína alfa sinucleína para su empleo como biomarcador, sin embargo, algunos hallazgos séricos como por ejemplo el factor de crecimiento epidérmico puede tener cierta relevancia clínica al momento de predecir declinación cognitiva asociada a la enfermedad de Parkinson.

Imagenológicamente, tampoco se cuenta con hallazgos directos confirmatorios del diagnóstico, pero algunos aspectos pueden ser indicativos. Por ejemplo, la resonancia magnética no parece tener verdadera capacidad discriminatoria entre demencia de cuerpos de Lewy y enfermedad de Alzheimer, pero algunos estudios sugieren que la medición del volumen del putamen parece ofrecer orientación al momento de hacer el diagnóstico diferencial. Las imágenes provistas por la técnica PET SCAN pueden contribuir en la determinación de la distribución de la enfermedad, el hipometabolismo e hipoperfusión occipital es uno de los marcadores de demencia de Cuerpos de Lewy que soportan el diagnóstico que podrían ayudar en el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Las imágenes realizadas con esta misma técnica que se enfocan en la determinación del transporte de dopamina particularmente a nivel de los ganglios

basales, también ha demostrado cierta sensibilidad y especificidad, tanto así que el consenso del Consorcio de demencias de Cuerpos de Lewy, lo concibe como una característica muy sugestiva de la patología³⁶.

Criterios diagnósticos para demencia de Cuerpos de Lewy

Los criterios del consenso del Consorcio internacional para demencias de cuerpos de Lewy, son un reflejo de las características clínicas ya descritas, se presentan a continuación:

- Características centrales (esenciales para el diagnóstico de demencia de Cuerpos de Lewy probable o posible): Demencia con declinación cognitiva progresiva o de suficiente magnitud para intervenir con la función social u ocupacional. La alteración de la memoria puede ocurrir no necesariamente en estadios tempranos, pero se desarrolla con la progresión. Déficits en los test de atención, función ejecutiva y en la habilidad visoespaciales son prominentes.
- Características clave (2 son suficientes para un diagnóstico probable. 1 realiza un diagnóstico posible):
 - Fluctuación cognitiva, variación prominente en el estado de alerta y en la atención.
 - Alucinaciones visuales recurrentes, típicamente bien formadas y detalladas
 - Manifestaciones espontáneas de parkinsonismo
- Características sugestivas (si una o más están presentes junto con una o más de las características claves, el diagnóstico es probable. Si las características claves están ausentes pero existe una o más de las características sugestivas, el diagnóstico es posible):
 - Comportamiento durante el sueño con movimiento ocular rápido
 - Sensibilidad neuroleptica severa
 - Imágenes SPECT SCAN o PET SCAN que revelan baja tasa de transporte o concentración de Dopamina en los ganglios basales.
- Características de apoyo:
 - Metaiodobenzilguanidina (MIBG) reducida en la escintigrafía miocárdica
 - Imágenes SPECT SCAN que revelan hipofusión occipital
 - Estructuras del lóbulos temporal medial relativamente conservadas en las imágenes TC/RMI
 - Caídas recurrentes y síncope
 - Pérdidas de la conciencia transitorias e inexplicables
 - Disfunción autonómica
 - Otros tipos de alucinaciones
 - Ilusiones sistematizadas
 - Depresión
 - Actividad de onda lenta prominente en el electroencefalograma, con ondas planas temporales transitorias
- Diagnóstico menos probable:
 - En presencia de infartos cerebrales evidentes con signos de focalización al examen clínico
 - En presencia de otras patologías o trastornos cerebrales que llenen criterios en parte o totalmente para su presentación clínica
 - Si el parkinsonismo solo se presenta en estadio de demencia severa.
- Secuencia temporal de los síntomas
La demencia de Cuerpos de Lewy es diagnosticada cuando precede o es simultánea con el parkinsonismo. El término demencia de la enfermedad de Parkinson, debe usarse para describir la demencia que ocurre en presencia de una enfermedad de Parkinson bien establecida. Para realizar diagnósticos diferenciales entre estas dos entidades, el curso de un año desde el inicio de los síntomas de parkinsonismo al desarrollo de la demencia cuenta como regla para diagnosticar demencia de Cuerpos de Lewy.

Debe tenerse en cuenta que no toda enfermedad de Parkinson desemboca inevitablemente en una demencia, por eso también se habla de factores de riesgo para el desarrollo de demencia en enfermedad de Parkinson, entre ellos están:

- Deterioro cognoscitivo leve en enfermedad de Parkinson
- Edad avanzada
- Severidad de los síntomas extrapiramidales
- Mayor duración de la enfermedad
- Sexo masculino
- Síntomas motores atípicos
- Desarrollo temprano de alucinaciones

La demencia de la enfermedad de Parkinson cuenta con características clínicas similares a la demencia de Cuerpos de Lewy que pueden recogerse dentro de los criterios diagnósticos, el diagnóstico diferencial como ya fue mencionado se encuentra en el tiempo de inicio desde el curso de los síntomas motores a los cognoscitivos.

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Es un trastorno neurodegenerativo que afecta selectivamente el lóbulo frontal y temporal anterior resultando en fallas progresivas de lenguaje y cambios comportamentales⁷.

La demencia frontotemporal es la tercera causa de demencia neurodegenerativa, después de la DTA y demencia por cuerpos de Lewy⁴⁰. Es una demencia de inicio temprano, pero al revisar reportes de casos se encuentra una variabilidad de presentación que va desde los 21 a los 89 años. Los datos epidemiológicos son escasos y los reportes de prevalencia e incidencia muy amplios, esto en parte a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas, grupos poblacionales con diferente influencia genética y variabilidad de criterios diagnósticos⁴¹.

La incidencia de demencia frontotemporal en mayores de 65 años va de 3,44 a 16,7 pacientes por 100 000 pacientes año comparado con 0,64 a 4,1 por 100,000 pacientes años en el grupo de 64 años y menores⁴². Afecta hombres y mujeres por igual⁴³, la duración de la enfermedad es más corta que la DTA, en promedio 6 a 7 años⁴². El principal factor de riesgo es la historia familiar positiva.

Presentación clínica

Existen dos variantes de demencia frontotemporal mejor reconocidas: variante comportamental caracterizada por cambios en la personalidad dados por comportamiento antisocial, pobre control de impulsos, embotamiento afectivo, conductas estereotipadas o ritualizadas. Se asocia con atrofia de corteza frontal anterior y anterotemporal⁴⁴.

Los síntomas comportamentales son más severos cuando hay compromiso del hemisferio derecho. El trastorno cognitivo es menor relevante en sus etapas iniciales con mayor afectación de memoria de trabajo y función ejecutiva, dentro de los cambios cognitivos que se describen están alteración de la abstracción, atención, de la capacidad para resolver problemas, dificultad en la planeación, organización y perseveración⁴⁵⁻⁴⁶. Se reportan cambios dietarios principalmente por exceso en el consumo de dulces, glotonería que resultan en incremento de peso. La apatía se puede presentar con frecuencia y significa compromiso de la región cingulada anterior y frontal medial. Los trastornos del lenguaje se caracterizan por ecolalia, perseveración o mutismo y en el transcurso de la enfermedad se pueden presentar síntomas motores como parkinsonismo o síntomas de neurona motora⁴¹.

La variante afasia primaria progresiva se subdivide en variante semántica y variante agramática o afasia no fluente que se diferencian a continuación (Tabla 6).

Variante semántica	Variante afasia no fluente
Atrofia bilateral. Mayor atrofia corteza medial e inferior temporal	Atrofia asimétrica de lóbulo frontal izquierdo y corteza temporal.
Falla en el reconocimiento y significado de las palabras.	Disminución en la fluencia del discurso. La comprensión de palabras únicas está intacto.
Uso de palabras sustitutas y parafasias semánticas. No reconoce el significado gestual, caras u objetos.	Dificultad para encontrar palabras, cambios en la pronunciación, errores gramaticales, anomia, parafasias fonémicas, apraxia del lenguaje.
La memoria episódica se conserva, la autobiográfica se ve afectada.	La memoria semántica y episódica está conservada.
Comportamiento compulsivo o desinhibido	Comportamiento retraído y depresión.

Tabla 6. Características diferenciales de los subtipos de la variante afasia progresiva primaria de la demencia frontotemporal.

De las variantes de demencia frontotemporal la más frecuente es la comportamental, con una prevalencia de 57%, seguida de la afasia no fluente en un 24% y variante semántica en un 19% de los pacientes con este diagnóstico⁷.

Neuropatología

Se describe 3 fenotipos neuropatológicos

1. Acumulación anormal de micro túbulos hiperfosforilados asociado con proteína tau en células gliales y neuronales. Este subtipo se encuentra en menos del 50% de las autopsias⁴⁷. Las principales patologías que tiene esta característica histopatológica son enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, y degeneración cortico basal⁴⁸.

2. Inclusiones neuronales ubiquitin reactivas y tau negativas⁴⁰. En más del 50% de las autopsias. Proteína ligada a TAR DNA hiperfosforilada.

3. 5% a 10% autopsias. Inclusiones neuronales ubiquitin reactivas que consisten en sarcoma fusionado⁴⁹.

Genética

El 40% de los pacientes con este diagnóstico tiene historia familiar positiva y de ellos el 20% a 30% exhibe un modo autosómico dominante⁵⁰. La consanguinidad de primer grado tiene 3.5 veces más de riesgo de desarrollar demencia frontotemporal⁵¹. Se describen mutaciones en tres genes: progranulina⁵², cromosoma 9⁵³ y proteína tau asociada a microtúbulos⁵⁴.

Diagnóstico

- Criterios 2011 para variante comportamental:

Al menos 3 de los síntomas que indican deterioro progresivo del comportamiento y/o cognición: desinhibición temprana, apatía, pérdida de la empatía o simpatía, comportamiento compulsivo, perseverante o estereotipado, hiperoralidad y cambios dietarios, perfil neuropsicológico que demuestre déficit de función ejecutiva con conservación de memoria y habilidades visoespaciales.

El diagnóstico es posible cuando cumple los criterios anteriores; probable cuando se soportan por neuroimagen y definitivo cuando haya hallazgos histopatológicos⁷.

- Variante afasia primaria progresiva:

Al menos 1 de los 2 síntomas característicos: agramatismo, apraxia del discurso

Y al menos 2 características adicionales: comprensión alterada de frases sintácticamente complejas, pobre comprensión de palabras únicas y reconocimiento de objetos¹.

ABORDAJE DE PACIENTE CON DEMENCIA MODERADA A SEVERA

Tener el diagnóstico de demencia implica toda una serie de adaptaciones y cambios en el paciente y su familia; se plantea a continuación un abordaje geriátrico multidimensional especialmente en pacientes con mayor grado de deterioro cognitivo y funcional (Tabla 7).

Síntoma	Evaluación	Intervención o Manejo
Actividades de vida diaria e instrumentales	Escala de Barthel y Lawton modificada	Evaluación semestral para diseñar estrategias de mantenimiento de las independencias.
Dolor	Escala análoga Identificar el sitio, tipo y patrón de dolor	Escala analgésica OMS. Metas de reducción del dolor en un 70%. Dosis rescate en incidencias de dolor: por ej. a la hora del baño
Síntomas comportamentales	Agitación (Pittsburgh agitación scale PAS), agresividad (Ryden Agresion Scale RAS), depresión (escala de Cornell), apatía (AES: Apathy Evaluation Scale)	De acuerdo al síntoma definir medicamento y/o intervención no farmacológica. Antipsicótico, antidepressivo.
Estado nutricional	Mininutricional. Cavidad oral, presencia de trastorno deglutorio, disponibilidad de alimentos (consecución y preparación), signos clínicos, bioquímica: albumina, linfocitos, perfil lipídico	Intervención nutricional Rehabilitación y maniobras compensatorias para deglución.
Vejiga o intestino	Incontinente. Retención	Plan de estreñimiento programado. Rejilla miccional. Laxantes
Cuidador	Test de Zarit. Evaluar plan de descanso y relevo.	Intervención de acuerdo a resultados. Cuidador formal remunerado.
Cuidado	Soporte social	Educación. Identificar necesidad de institucionalización
Sueño	Reparador. Delirium.	Higiene del sueño.
Piel	Inspección, clasificación de ulceración si la tiene. Valorar riesgo con escala de Braden.	Evitar ulceración Tratar
Movilidad	Evaluar presencia de espasticidad, retracciones, síndrome de inmovilidad	Conservar el estado funcional Terapia física dirigida
Prescripción apropiada	Lista y revisión de medicamentos.	Mínima dosis efectiva y menor número de medicamentos posible.

Tabla 7. Valoración multidimensional del paciente con demencia moderada a severa.

ASPECTOS GENERALES DE TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico se centra en el alivio sintomático de cada una de las características que se van presentando con el objetivo de mejorar la calidad de vida, tanto de pacientes como de cuidadores; sin embargo, por esta misma razón el riesgo de incurrir en polifarmacia es alto y más preocupante aún cuando la evidencia hasta el momento solo soporta el uso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa como medicamentos de uso óptimo en esta patología. Aún así, se presentan recomendaciones terapéuticas ofrecidas por consenso de expertos, orientadas según grupo de síntomas:

o **Deterioro cognoscitivo:**

Se recomienda el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa. Debe tenerse en cuenta que producen efectos gastrointestinales colaterales y raramente bradicardia, que pueden requerir limitaciones de las dosis.

- Donezepil: Dosis de 5 mg por 4 semanas, luego 10 mg/día
- Rivastigmina oral: Dosis de 1,5 mg dos veces al día, incrementar 1.5mg cada 2 a 4 semanas hasta un máximo de 6 mg dos veces al día
- Rivastigmina transdérmica: Dosis de 4.6 mg, por 24 horas por 4 semanas, luego incrementar a 9.5mg por 24 horas
- Galantamina: Dosis de 4 mg, 2 al día, incrementar 8 mg 2 veces al día a las 4 semanas, luego llevar a 12mg 2 veces al día en la semana 8.

Antagonistas del receptor N metil de Aspartato (NMDA)

- Memantina: Dosis de 5 mg por una semana, luego 5 dos veces al día, luego 10mg en la mañana y 5mg en la tarde por una semana, luego 10mg 2 veces al día.

o **Enlentecimiento psicomotor**

Se recomiendan inhibidores de la acetilcolinesterasa a las mismas dosis que ya fueron descritas.

Se recomienda el uso de agonistas dopa:

Carbidopa/levodopa: dosis de 25 mg a 100 mg 2 veces al día. Para tolerabilidad se pueden repartir 3 veces al día

o **Apatía**

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): La experiencia es anecdótica. Medicamentos activadores como Sertralina y Bupropion pueden ser útiles, evitar antidepresivos tricíclicos por el efecto anticolinérgico.

Café: 1 o 2 tazas antes de las 2 pm

o **Psicosis: (alucinaciones - ilusiones)**

Se recomiendan inhibidores de la acetilcolinesterasa a las mismas dosis que ya fueron descritas.

Quetiapina: dosis de 12.5 mg, 1 hora antes del inicio esperado de las alucinaciones. Se puede administrar a necesidad o con dosis de mantenimiento titulando gradualmente 12.5mg a 25mg, máximo 200mg al día o según aparición de prolongación del segmento Qt. Puede exacerbar parkinsonismo, por lo que se recomienda usar la dosis menor con la que se obtenga respuesta y a la menor duración.

Clozapina: dosis de 12.5 mg cada noche al dormir, incrementar 12.5 mg hasta un máximo 50mg 3 veces al día. Se debe vigilar posible desarrollo de discrasias sanguíneas.

o **Características motoras del parkinsonismo:**

Se recomienda carbidopa/levodopa a dosis de 25mg a 100mg 2 veces al día,

Terapia física y ejercicio

Terapia ocupacional

Fonoaudiología

o **Depresión y ansiedad** Se recomienda

Escitalopram: dosis de 10mg a 20mg, de una forma titulada.

Venlafaxina: Dosis de 37.5 mg hasta 225mg.

Citalopram: dosis de 10mg a 20mg

Sertralina: dosis de 25mg hasta un máximo 200mg

En Ansiedad se puede añadir Buspirona 5 mg 2 veces al día, incrementando hasta una dosis de 15 a 30 mg día

o **Insomnio**

Melatonina: dosis de 1mg a 3 mg, 1 hora antes de dormir
Trazodona: dosis de 25 mg cada noche, hasta máximo 100 mg
Mirtazapina: dosis de 7.5mg a 15 mg, cada hasta un máximo de 45mg cada noche
>Quetiapina: dosis de 12.5mg

o **Somnolencia diurna:**

Café 1 a 2 tazas antes de las 2 pm
Metilfenidato: dosis de 1 a 5 mg día hasta máximo 20 mg
Modafinil: dosis de 100mg cada mañana hasta 400 mg máximo

o **Disautonomía:**

Se recomienda hidratación, actividades frecuentes que van desde levantarse con frecuencia, cruzar las piernas, disminución de la sal durante la dieta.
Fludrocortisona: dosis de 0.1mg hasta 0.2 mg al día
Midodrine: dosis de 5 mg 3 al día hasta máximo 10 mg

o **Incontinencia urinaria**

Trospium: dosis de 20 mg cada noche
Darifenacin dosis de 7.5 mg

o **Constipación:**

Control del uso de medicamentos anticolinérgicos
Incrementar actividad física mejorar hidratación
Dietas que contengan laxantes osmóticos y estimulantes

REFERENCIAS

1. Diagnóstico y tratamiento integral de las demencias, capítulo 1, página 5. ISBN: 978-958-99088-3-9. 2013.
2. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism- based approach. *European Journal of Neurology* 2009, 16: 168-173
3. *Psiquiatría Geriátrica*, Agüera Ortiz, Masson, 2002.
4. Alzheimer A: Uber einen eigenartigen schweren Krankheitsprozess der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt* 25:113-114, 1906
5. Scheltens, Philip et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016; 388.10043:505-517.
6. Wu Y-T, Fratiglioni L, Matthews FE, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol* 2015;15:116-124
7. Fillit H, Rockwood K, Young J. *Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 8ª edición. Ed Elsevier. 2017.
8. Brunkman AL, Goate AM: Presenilin function and gamma secretase activity. *J Neurochem* 93:769-792, 2005.
9. Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Age, sex, and APOE e4 effects on Memory, brain structure, and beta-amyloid across the adult life span. *JAMA Neurol* 2015; 72:511-519
10. Bell RD, Winkler EA, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature* 2012;485:512-516.
11. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al: Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289:2663-2672, 2003.
12. Yu F, Bronas U, Nelson N, et al: Aerobic exercise in Alzheimer's disease: the FIT-AD trial. *Alzheimers Dement* 10(Suppl):P851- P852, 2014.
13. Rawlings AM, Sharrett A R, Schneider AL, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort Study. *Ann Intern Med* 2014;161:785-793.

14. De Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med* 2015;13:132.
15. Filser S, Ovsepian SV, Masana M, et al. Pharmacological inhibition of BACE1 impairs synaptic plasticity and cognitive functions. *Biol Psychiatry* 2015;77:729-739
16. Vos SJB, Xiong C, Visser PJ, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort Study. *Lancet Neurol* 2013;12:957-965.
17. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292.
18. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
19. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V), ed 5, Washington DC, 2013, American Psychiatric Association.
20. Barnes J, Dickerson B, Frost C, Jiskoot LC, Wolk D, van der Flier WM. Alzheimer's disease first symptoms are age dependent: evidence from the NACC data set. *Alzheimers Dement* 2015;11:1349-1357.
21. Aguera LF. Demencia y depresión: una interrelación multifactorial. *Avances neurocientíficos y realidad clínica (IV). Trastornos Cognitivos*. Madrid: CYM, 2001:197-205.
22. Gomez JF, Curcio CL. Salud del anciano: valoración. Primera edición. Ed Blanccolor S.A.S. 2014
23. Reisberg B, Ferris SH, de León MJ, Crook T. The global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry* 1982;139:1136-1139
24. Duits FH, Prins ND, Lemstra AW, et al. Diagnostic impact of CSF biomarkers for Alzheimer's disease in a tertiary Memory clinic. *Alzheimers Dement* 2015;11:532-532.
25. O'Bryant SE, Gupta V, Henriksen K, et al. Guidelines for the standarization of preanalytic variables for blood-based biomarker studies in Alzheimer's disease research. *Alzheimers Dement* 2015;11:549-63.
26. Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015;11:58-69.
27. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, et al: Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol* 2015;14:114-124.
28. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al: Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 54(Suppl 5):S4-S9, 2000.
29. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995;45:1161-1168.
30. Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y, et al: Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:319-325.
31. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al: Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997;49:1096-1105.
32. Hachinski V, Oveisgharan S, Romney AK, et al: Optimizing the Hachinski Ischemic Scale. *Arch Neurol* 2012; 69:169-175.
33. Kavirajan H, Schneider LS: Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:782-792.
34. Neef D, Walling AD. Dementia with Lewy bodies: an emerging disease. *Am Fam Physician*. 2006 Apr 1;73(7):1223-9.
35. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet*. 2015;386(10004):1683-1697.

36. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ, Dickson DW, Dubois B, Emre M, Fahn S, Farmer JM, Galasko D, Galvin JE, Goetz CG, Growdon JH, Gwinn-Hardy KA, Hardy J, Heutink P, Iwatsubo T, Kosaka K, Lee VM, Leverenz JB, Masliah E, McKeith IG, Nussbaum RL, Olanow CW, Ravina BM, Singleton AB, Tanner CM, Trojanowski JQ, Wszolek ZK; DLB/PDD Working Group. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*. 2007;68:812-819.
37. Meeus B, Theuns J, Van Broeckhoven C. The genetics of dementia with Lewy bodies: what are we missing? *Arch Neurol*. 2012;69:1113-1118.
38. Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2 Dementia):435-463.
39. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, Cambridge V, Mason J, Thomas A, O'Brien JT. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2015;172(8):731-742.
40. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114:5-22.
41. Rosso SM, Donker KL, Baks T, et al: Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003;126:2016-2022.
42. Nilsson C, Landqvist WM, Nilsson K, et al: Age-related incidence and family history in frontotemporal dementia: data from the Swedish Dementia Registry. *PLoS One* 2014;9:94901.
43. Onyike CU, Diehl-Schmid J: The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry* 25:130-137, 2013.
44. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al: Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456-2477.
45. Boxer AL, Boeve BF: Frontotemporal dementia treatment: current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:S79-S87.
46. Neary D, Snowden J, Mann D: Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:771-780.
47. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, et al: The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2012;124:353-372.
48. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, et al: Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol* 2011;122:137-153.
49. Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, et al: FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2010;120:33-41.
50. Cruts M, Van Broeckhoven C: Loss of progranulin function in frontotemporal lobar degeneration. *Trends Genet* 2008; 24:186-194.
51. Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, et al: Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998; 50:1541-1545.
52. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al: Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006;442:916-919.
53. De Jesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al: Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72:245-256.

Comentario de la revisora Dra. Cynthia Mariñansky . Geriatra de planta de la Unidad de Geriatria del Hospital Durand de Buenos Aires Directora de la Especialización en Geriatria Universidad Maimonides..

El presente artículo actualiza la temática de las demencias como marco conceptual y ángulo de diagnóstico diferencial con el delirium en el estudio de la incompetencia cognitiva.

Delirium y demencia constituyen un binomio que incentiva el ejercicio de una práctica clínica, analítica y focalizada en

preservar la funcionalidad del paciente.

Comentario de la revisora Dra Silvina Dahl. Geriatra. Hogar Ledor Vador, Buenos Aires. Argentina

En la presente revisión se desarrolla, en forma extensa y actualiza, todo lo referido al diagnóstico, la clínica y los diferentes abordajes: psicofarmacológico y no-farmacológico de la alteración cognitiva del adulto mayor. Puede ser leído tanto por aquel que se inicia en el tratamiento de pacientes con demencia y delirium; así como por aquellos que necesitan o quieren mantenerse actualizados.



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:

ENFOQUES FUNDAMENTALES DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR APLICADA A LA INVESTIGACIÓN DE PROCESOS BIOLÓGICOS

¹María Eugenia Batsche de Ortiz PGCert. ²Luis Manuel López Dávila PhD.

¹Corporación Pharmalat S.A.-Guatemala
²Universidad de San Carlos de Guatemala
Guatemala

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;3:44-56.-

[Comentario de la revisora Dra. María Dolores Badía MD. PhD.](#) Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Burgos. España.

[Comentario del revisor D. Carlos G. Musso, MD.](#) División Oncohematología, Academia Nacional de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Servicio de Nefrología, Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

El presente ensayo emplea la Técnica de Investigación Documentada y pretende de forma sencilla y fácil lectura, recopilar diferentes definiciones que establecen las bases en las que se fundamenta la Ciencia de la Biología Molecular, la cual constituye una ciencia multidisciplinaria por la confluencia de investigaciones en otras disciplinas como Genética, Fisiología, Matemática e Informática entre otras, lo que se logra explicar la naturaleza, estructura, función dinámica y alteraciones de las macromoléculas y micro moléculas biológicas.

En el ensayo se describen las técnicas actuales que la Biología Molecular emplea como la PCR, Electroforesis, Microarrays para la investigación del ADN, ARN y proteínas mediante las cuales ha logrado la investigación profunda de temas científicos y en una amplia variedad de problemas que afectan la condición humana.

Con la lectura del ensayo se obtiene la comprensión de como la integración de múltiples procesos biológicos, es fundamental para la célula viva y constituyen el objetivo principal del estudio de la Biología Molecular.

PALABRAS CLAVE: Procesos biológicos, técnicas de investigación, bases fundamentales, alcances.

ABSTRACT.

This document is a type of study that uses the Bibliographical Documented Investigation technology and in a simple way compile different definitions that establish the bases on which is based the Science of the Molecular Biology, which constitutes a multidisciplinary science for the confluence of researches in other disciplines as Genetics, Physiology, Mathematics and Computer science among others , what explains the nature, structure, dynamic function and alterations of the macromolecules and like biological molecules.

In the essay the current technologies that the Molecular Biology uses such as the PCR, Electrophoresis, Microarray are described, for DNA, RNA, proteins through which it has achieved the deep investigation of scientific topics and in a wide variety of problems that affect the human condition.

With the reading of the essay the is easily to understand of how the integration of multiple biological processes, it is fundamental for the living cell and they constitute the principal aim of the study of the Molecular Biology.

KEY WORDS: : biological processes, research techniques, fundamental bases, scopes.

Abreviaturas

- ADN: Acido desoxirribonucleico
- ARN: Acido ribonucleico
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- STR: Repeticiones cortas en tandem
- ADNc: ADN complementario
- ADNm: AND mensajero
- ELISA: Enzyme linked inmuno sorbet assay

INTRODUCCIÓN

La Biología Molecular estudia principalmente las interrelaciones de los diferentes sistemas de la célula, lo que incluye muchas relaciones, entre ellas del ácido desoxirribonucleico (ADN) con el ácido ribonucleico (ARN), la síntesis de proteínas, el metabolismo, y el cómo todas esas interacciones se regulan para conseguir un afinado funcionamiento de la célula^{1,2}.

El progresivo aumento de publicaciones científicas plantea la necesidad de sintetizar los resultados, actualizarlos, informar sobre el tema, dar a conocer nuevos descubrimientos, comparar la información de diferentes fuentes y las tendencias de los investigadores.

El ensayo emplea la Técnica de Investigación Bibliográfica Documentada en las bases de datos electrónicos de PubMed, SciELO, Clinical Key, Medline desde 1990 a 2017 y está estructurado en cinco partes de la siguiente manera: la primera hace referencia a algunos

antecedentes conceptuales que evidencian la integración de que múltiples procesos son fundamentales para la célula; en la segunda se encuentran diversas definiciones de la Biología Molecular que permiten delimitar, precisar y aclarar de forma sencilla las bases en las que se fundamenta; la tercera aborda la relación que tiene la Biología Molecular con otras ciencias, ya que está constituida por la confluencia de las investigaciones en otras disciplinas como la Biología, la Química, la Genética y la Bioquímica, particularmente estas dos últimas; la cuarta contiene los alcances de la Biología Molecular no solamente en la investigación de temas científicos, sino en una variedad de ámbitos que van desde el desarrollo de una biomolécula para la producción de un fármaco, pasando por su importancia y contribución en la medicina preventiva y diagnóstica, así como la secuenciación de genomas de distintos seres vivos hasta el desarrollo de alimentos genéticamente modificados y; finalmente, se aborda lo relacionado propiamente a las técnicas moleculares que se emplean en la actualidad para análisis de gran precisión del ADN, ARN, proteínas y cómo sus variaciones determinan la salud o enfermedad de un organismo.

Su objetivo consiste en describir la importancia de comprender las bases conceptuales de la Biología Molecular, disciplinas en las que se apoya, cuáles son sus alcances, su interrelación con otras ciencias y cómo la aplicación de las técnicas de uso actual, pueden llegar a esclarecer las intrincadas redes de procesos metabólicos en el organismo.

Antecedentes Conceptuales

Incluso antes de los primeros acontecimientos clave en la historia de la Biología Molecular, varias líneas de razonamiento revelaron que la integración de múltiples procesos es fundamental para la célula viva. El desarrollo de los procesos bioquímicos, la necesidad de producir entropía (caos en el proceso termodinámico) como fuerza impulsora, o como poder explicar el ordenamiento progresivo que ocurre en la biología del desarrollo, es decir, la auto-organización o la disminución del caos cuando la entropía debe aumentar. Es posible lograrlo gracias, a que todos los sistemas vivos están hechos de unidades independientes llamadas células². Cada célula consiste en un núcleo, citoplasma, organelos y membranas que los envuelven, dando origen a compartimientos³.

La función de los compartimientos es establecer límites físicos para los procesos biológicos que permitan a la célula realizar diferentes actividades metabólicas al mismo tiempo, generar un micro ambiente específico para un proceso en particular y por último establecer direcciones en las cuales los procesos deben ocurrir^{3,4}. Cada uno de estos compartimientos está bañado de una solución acuosa concentrada llamada líquido intracelular, que posee una amplia variedad de moléculas como aminoácidos, azúcares, ácidos grasos, coenzimas, hormonas, neurotransmisores, sales minerales y productos de desecho de las células. Una célula es un sistema capaz de mantener la concentración de algunas sustancias lo suficientemente alta como para que puedan producirse los procesos químicos que hacen posible que una célula realice todas sus funciones vitales⁵. Por ello las células están rodeadas de otro líquido llamado líquido extracelular que mantiene en forma selectiva un intercambio de compuestos químicos con el interior de la célula⁵.

Las propiedades de las moléculas dependen de los átomos que las componen y a la vez

están organizadas en unidades superiores que son las células. Una célula, puede entonces considerarse como un recipiente, un recinto cerrado en cuyo interior se realizan secuencias de reacciones químicas necesarias para la vida⁶. A la vez las propiedades de las células dependen de la organización de las moléculas y estructuras moleculares, el estudio de estas interrelaciones entre las moléculas, las células y su entorno dio origen a la disciplina llamada Biología Molecular⁶. El campo de la Biología Molecular estudia las macromoléculas y los mecanismos macromoleculares encontrados en los seres vivos, como la naturaleza molecular del gen y sus mecanismos de replicación, mutación y expresión génica⁷.

Definiciones de la Biología Molecular

Una meta importante de la Biología Molecular, es cerrar la brecha en la comprensión de cómo los mecanismos moleculares contribuyen a la fisiología celular y orgánica para descifrar el mecanismo por el cual las células trabajan juntas para construir y mantener un organismo vivo y cómo las modificaciones de las señales físicas y químicas determinan si una célula sobrevive o prolifera o bien las series de redes complejas permiten construir un cuerpo a partir de un embrión unicelular⁶.

A pesar de ambientes perturbados, con fluctuaciones en el tiempo y espacio, las células ejecutan procesos sumamente fiables (por ejemplo, la síntesis de ADN o la segregación celular). La Biología Molecular, trata de establecer cómo funcionan las redes bioquímicas en procesos estocásticos y mecánicos que permiten hacer decisiones complejas a nivel celular⁷.

Otra de las definiciones de la Biología Molecular puede contemplarse como la disciplina que se ocupa del estudio de los flujos de información que ocurren dentro de la célula. Desde que el ADN contiene las instrucciones de montaje para construir las proteínas, pasando por los procesos de traducción y transcripción y el procesamiento de la información por la célula representa una forma de canal de comunicación compleja y específica⁸.

La Biología Molecular, también puede definirse como la ciencia que estudia de forma comparativa las estructuras y las interacciones de las moléculas en la célula como por ejemplo cómo los ácidos nucleares y proteínas llevan a cabo los procesos esenciales para su correcto funcionamiento⁷.

Hoy en día, la Biología Molecular proporciona el marco conceptual en todos los aspectos de la vida porque explica los mecanismos moleculares que gobiernan la herencia y como la información genética se vuelve funcional a través de la estructura tridimensional de proteínas⁹.

La Biología Molecular como Ciencia Interdisciplinaria

La Biología Molecular es una ciencia inherentemente multidisciplinaria y está constituida por la confluencia de las investigaciones con otras disciplinas como la Biología Estructural que estudia la naturaleza, estructura, función y dinámica de las macromoléculas biológicas, en particular las proteínas y ácidos nucleicos, y cómo las alteraciones en sus estructuras afectan su función¹⁰.

También se relaciona con la Química Bioinorgánica que describe la relación mutua entre las sustancias inorgánicas en sistemas vivos. Entre los elementos químicos inorgánicos se pueden encontrar el hierro, cobre y zinc libres en forma de iones o combinados en macromoléculas que regulan espacial y temporalmente muchas de las interacciones biomoleculares¹¹.

Si algo distingue realmente a la Biología Molecular, es que se relaciona también, con el estudio del papel central que en los seres vivos desempeñan las enzimas. Se enfoca en la impresionante cantidad de catalizadores específicos encargados cada uno de un determinado proceso dentro de los muchos de miles de reacciones químicas posibles en los organismos. Estudia cómo funcionan las enzimas o bajo que señales celulares se biosintetizan y brinda la explicación a todos los fenómenos que se asocian a la vida: la posibilidad de un metabolismo, de su regulación, y por tanto de su integración a nivel fisiológico¹².

Se relaciona también con la Fisiología, disciplina que explica el funcionamiento del cuerpo humano. En un sentido amplio hace referencia al estudio de las funciones orgánicas de los seres vivos y las leyes que las rigen. Tiene especial importancia porque contempla las interacciones de unas funciones con otras, así como la integración de ellas en el conjunto del organismo completo¹³.

Otra de las áreas con la que se interrelaciona la Biología Molecular es la Fisicoquímica debido a que muchos procesos biológicos fundamentales solo han podido explicarse gracias a las investigaciones fisicoquímicas, puesto que esta disciplina describe los fenómenos naturales en términos de átomos, moléculas y energía. Al adoptar un enfoque cuantitativo para los problemas biológicos, se obtiene una menor comprensión de los patrones que se producen en los seres vivos¹⁴.

Los grandes avances en el estudio de la Biología Molecular, se deben en gran parte a su interrelación con la Bioinformática, campo que desarrolla métodos y herramientas de software para la comprensión de datos biológicos. Sus usos comunes incluyen la identificación de genes, genes candidatos y polimorfismos de un solo nucleótido y el manejo de grandes cantidades de datos que se obtienen especialmente en la secuenciación. También intenta entender los principios organizativos dentro de la genómica¹⁵.

La genética es otra de las ciencias en las que se apoya la Biología Molecular, estudia la estructura y función de los genes a nivel molecular, así como los cromosomas y la expresión génica de un organismo, para ayudar a comprender los mecanismos de la herencia y las mutaciones. Con la realización del Proyecto del Genoma Humano, las técnicas e investigaciones en el campo de la biología molecular, tienen un avance sin precedentes ya que ha permitido conocer las bases moleculares de muchas enfermedades genéticas, realizar tamizajes prenatales, neonatales e incluso poder realizar diagnóstico pre implantación. En la actualidad se realizan intensas investigaciones en lo que respecta a terapia génica, farmacológica, medicina predictiva y preventiva todas enfocadas desde un punto de vista molecular¹⁶.

La matemática también se interrelaciona con la Biología Molecular, porque la representación matemática, tratamiento y modelado de procesos biológicos, utilizando técnicas y herramientas de la matemática aplicada. Al describir sistemas de manera

cuantitativa su comportamiento puede ser simulado y sus propiedades predichas¹⁷.

Alcances de la Biología Molecular

Desde hace varios años atrás, a la Biología Molecular se le otorga un gran valor no solo en la investigación de temas científicos básicos, sino también en una amplia variedad de problemas que afectan la condición humana en general, como en la prevención y tratamiento de enfermedades, o mediante la identificación de individuos con susceptibilidades heredadas que pueden resultar de mutaciones de genes y que pueden detectarse mediante pruebas genéticas¹⁸.

El diseño y síntesis de biomoléculas, también es un campo emergente en donde nuevas estructuras imitan la función biológica. La síntesis orgánica que puede decirse constituye un arte y una ciencia al replicar las moléculas de la naturaleza viva y crear otras como ellas en el laboratorio. Los químicos orgánicos son capaces de replicar algunas de las moléculas más intrigantes de la naturaleza viva en el laboratorio, mediante la aplicación de estrategias y técnicas también pueden construir variaciones de ellas. Tales moléculas facilitan la biología y la medicina, ya que a menudo se encuentran usos como herramientas biológicas y fármacos candidatos para el desarrollo clínico. Además, al emplear sofisticadas reacciones catalíticas y procesos sintéticos adecuadamente diseñados, pueden sintetizar no sólo las moléculas de la naturaleza y sus análogos, sino también otras innumerables moléculas orgánicas para aplicaciones potenciales en muchas áreas de la ciencia, la tecnología y la vida cotidiana¹⁹.

El diagnóstico molecular es un área dinámica en constante desarrollo que revoluciona el diagnóstico clínico. El desarrollo de nuevas tecnologías, más rápidas y precisas transforma al diagnóstico molecular en una herramienta clave para el equipo clínico en directo beneficio del paciente. El desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico en medicina tiene su origen en los problemas clínicos que requieren con urgencia un método de diagnóstico, idealmente con una alta sensibilidad y especificidad, que pueda ser accesible a la población. La investigación básica en conjunto con el desarrollo tecnológico, permite el diseño de instrumentos y métodos para responder a las necesidades clínicas²⁰.

Los métodos biológicos moleculares para la detección y caracterización de microorganismos, revoluciona la microbiología diagnóstica y ahora forman parte del procesamiento rutinario de muestras. Las técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permiten la detección rápida de microorganismos que eran difíciles o imposibles de detectar por los métodos microbiológicos tradicionales. Además de la detección de microorganismos fastidiosos, una detección más rápida por métodos moleculares es ahora posible para patógenos de importancia en salud pública.

Los métodos moleculares avanzan más allá de la identificación de genes responsables de la resistencia bacteriana a los antibióticos y de la caracterización de cepas mediante tipificación del genotipo a la detección de resistencia viral y pruebas de carga viral para el seguimiento de respuestas a terapias antivirales²¹.

Hoy en día, la Biología Molecular también hace uso de la moderna tecnología para la tipificación de ADN, abriendo nuevas posibilidades para realizar pruebas de identidad humana. La identificación individual de restos de personas desaparecidas, es

imprescindible en una serie de situaciones, incluida la determinación de autores de delitos violentos o bien en pruebas de paternidad. La toma de huellas digitales de ADN o la tipificación de ADN se basa en la identificación de repeticiones cortas en tándem (STR) que se encuentran diseminadas por todo el genoma humano y constituyen una fuente rica de marcadores altamente específicos lo que permite obtener el perfil genético de un individuo y distinguir entre diferentes individuos.²².

Con el advenimiento de las pruebas de ADN forense, no sólo revoluciona la ciencia forense, sino también su contribución a las investigaciones y procedimientos judiciales como un componente clave en la elevación del campo, desde un nicho de la ciencia hasta una ciencia de gran alcance para el bien público, percibida muy favorablemente por el público en general.

Las aplicaciones actuales de la biología molecular a la investigación del crimen evoluciona en los últimos 25 años a partir de las investigaciones académicas de la estructura y función del ADN, en particular de las secuencias de ADN no codificantes. La aplicación forense predominante de la biología molecular es la prueba de identidad humana, que emplea marcadores no fenotípicos tales como polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción, secuencias de mini- micro satélite y polimorfismos de un solo nucleótido para identificar la fuente de material biológico²³.

Los avances en las técnicas y herramientas de la Biología Molecular permiten desarrollar la habilidad de modificar los genomas de plantas y animales para crear los llamados organismos transgénicos mediante la ingeniería biogénica. El núcleo de todas las células en cada organismo contiene genes constituidos de ADN. Estos genes almacenan información que regula cómo se forman y funcionan los cuerpos de los seres vivos. Los genes pueden alterarse artificialmente, cambiando así algunas de las características de un animal o de una planta. Pero también se dan casos en que un embrión puede tener funcionando un gen extra introducido artificialmente en él, el cual puede anular la función de otro gen particular. Son estos organismos, a los que se les manipula el ADN en esta forma, se conocen como transgénicos²⁴.

Técnicas de la Biología Molecular en Investigación

La Biología Molecular cuenta con varias técnicas disponibles para los investigadores que son de gran utilidad para realizar un diagnóstico precoz de una enfermedad, pronóstico e incluso diseñar tratamientos personalizados. Existen grandes avances en el desarrollo de técnicas aplicables tanto a muestras de ADN, ARN o a proteínas.

Entre las más empleadas para el análisis del ADN se encuentran^{25,26}:

- a. La técnica de electroforesis en gel que permite la separación de ácidos nucleicos o proteínas según su tamaño y carga eléctrica mediante un campo eléctrico en un medio poroso. Permite la comparación de muestras biológicas distintas como por ejemplo en personas sanas y enfermas.
- b. Hibridación que se basa en la unión de sondas específicas marcadas a los ácidos nucleicos o proteínas a identificar, se emplea en la reacción en cadena de la polimerasa, chips de ADN, Southern y Northern Blot.
- c. Los microarray es una miniaturización del proceso de hibridación que permite

analizar un elevado número de muestras en un único experimento. Permite la monitorización de niveles de biomarcadores, detección de cambios en material genético, determinación de dianas farmacológicas y la evaluación de interacciones entre proteínas.

d. PCR que es un método enzimático de amplificación de secuencias específicas de ADN para obtener millones de copias, realizadas por la enzima ADN polimerasa. Permite la amplificación de genes; modificación de fragmentos de ADN; tipificación del genotipo, detección de mutaciones, marcadores genéticos y expresión de genes.

e. PCR cuantitativa o en tiempo real. Es una variante de la PCR en la que se cuantifica de forma absoluta o relativa (comparando con un gen normalizador) el producto de la amplificación del ADN. Es útil para la cuantificación de la expresión génica, valoración de la eficacia de fármacos, detección de agentes infecciosos y polimorfismos, diagnóstico tumoral y medición de telómeros.

f. Cloning que consiste en duplicar un gen o una porción de éste para obtener un fragmento de ADN buscado.

g. Southern blot es una técnica de electroforesis e hibridación de secuencias específicas de ADN que permiten la detección del tamaño y cantidad de un fragmento de ADN de interés por ejemplo: los telómeros.

h. Secuenciación. Es el conocimiento de la secuencia de bases nitrogenadas de un fragmento de ADN mediante un método químico o enzimático. Permite entender la estructura, detectar mutaciones y mecanismos fisiopatológicos generados por inferencia de la secuencia y homología de genes.

En el ARN se emplean con regularidad^{25,27}:

a. Northern blot también es una técnica de electroforesis e hibridación pero en este caso para determinar secuencias específicas de ARN mensajero para detectar tamaño y número de transcripciones.

b. PCR transcriptasa inversa permite la amplificación de fragmentos de ARN para obtener millones de copias con un paso previo de conversión de ARNm a ADN complementario bicatenario. Es empleada para la cuantificación de expresión génica, valoración de la eficacia de fármacos, detección de agentes infecciosos y diagnóstico tumoral.

c.-Hibridación in situ es una técnica que permite la visualización de una secuencia de ADN o de ARN en el sitio físico en donde se encuentra, mediante la hibridación de complementariedad de bases. Se puede analizar la presencia o distribución de un ADN o ARN transcrito de interés en tejidos o células.

Y para proteínas^{28,29}:

a. Western blot es una técnica de electroforesis en gel para separar proteínas según su peso molecular y detección mediante anticuerpos específico. Se utiliza para

medir cambios en nivel proteicos.

b. Inmuno-Histoquímica permite la detección de moléculas mediante uniones específicas Antígeno-Anticuerpo, con lo cual es posible la localización de proteínas específicas en tejidos y células.

c. Técnica de ELISA (Enzyme linked Immuno sorbet assay). Es un ensayo inmunoenzimático que puede ser directo, indirecto, cualitativo, cuantitativo o semicuantitativo que permite la cuantificación de moléculas de origen proteico.

d. Citometría de flujo es el paso de células por un fluido colocado bajo una fuente de luz que permite su visualización. Se emplea en recuento celular, evaluación de marcadores fenotípicos, ciclos celulares y apoptosis.

CONCLUSIONES

En este ensayo se describen diferentes definiciones de la Biología Molecular que permiten conocer las bases conceptuales en que se fundamenta como ciencia, que van desde la comprensión de cómo los flujos de información que ocurren dentro de la célula se interrelacionan entre sí y forman redes complejas que convergen en la síntesis de ácidos nucleicos y montaje de proteínas para llevar a cabo los procesos esenciales para el correcto funcionamiento de un organismo.

Como ciencia multidisciplinaria se interrelaciona con varias disciplinas científicas entre ellas, Genética en donde se ha desarrollado el Proyecto Genoma Humano, Matemática que hace posible el desarrollo de modelos que predicen el posible comportamiento de una variable biológica y la Bioinformática para el procesamiento de grandes cantidades de datos, con lo que logra tener un continuo crecimiento exponencial en la comprensión de muchos fenómenos biológicos.

El punto más relevante en la Biología Molecular es el desarrollo de técnicas moleculares precisas, específicas y relativamente de bajo costo como la electroforesis en gel, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), técnicas de secuenciación entre otras, que se emplean en la actualidad y le proporcionan a los científicos un avance en múltiples áreas como en la investigación básica (síntesis de biomoléculas), medicina preventiva (detección rápida de microorganismos patógenos), diagnóstica (determinación de patrones genéticos en diversas enfermedades), forense (identificación de personas), etc. o bien para la producción de biomoléculas para medicamentos que combaten una serie de enfermedades, incluyendo las incurables.

La Biología Molecular ha influido en el desarrollo de campos emergentes como el desciframiento del código genético de varias especies vivas o en la ingeniería genética que logra conservar genes que expresen características deseables en una serie de organismos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su gratitud al Lic. Rodrigo, Dr. Jacobo y Licda Anahí Ortiz, y especialmente al Lic Héctor Paredes por brindar el apoyo financiero y el uso de las

instalaciones y equipo del Departamento de Investigación Científica de la Corporación Pharmalat S.A-Guatemala para realizar el ensayo.

CORRESPONDENCIA

María Eugenia Batsche de Ortiz
Departamento de Investigación Científica
Corporación Pharmalat S.A.-Guatemala
Avenida C, 2-55 zona 6, Colonia Najarito,
Villa Nueva Guatemala
Email: maebatsche@gmail.com

REFERENCIAS

1. Westerhoff H, Palsson BO. The evolution of molecular biology into systems biology. *Nature Biotechnology*; Oct 2004; 22.10, 1249-52.
2. Longo G, Montévil M, Sonneschein C, Soto AM. In search of principles for a Theory of Organisms. *Alberts. J Biosci.* 2015; 40(5): 955-968.
3. Gabaldón T, Pittis A. Origin and evolution of metabolic sub-cellular compartmentalization in eukaryotes. *Biochimic.* 2015; 119:262-268.
4. Kinneret K, Yam PT, Kinkhabwala A, Mogilner A, Theriot JA. Intracellular fluid flow in rapidly moving celss. *Nat Cell Biol.* 2009 Oct; 11(10): 1219-1224.
5. Jimmy EO, Usoh IF, Umoh I. Assessment of Intracellular and Extracellular Fluids (ICG,ECf) Compartments with Animal, Chloroquine, Coartem Fandisar and Malareich. *Journal of Natural Sciences Research.* 2013; 3: 59-63.
6. Gardel ML. (2015). Moving beyond molecular mechanisms. The Rockefeller University Press. 2014; 208 No2: 143-145.
7. Tabery J, Piotrowska ML. "Molecular Biology". Spring 2017 Edition. The Stanford Encyclopedia of Philosophy: Edward N. Zalta (ed.) 2017.
8. Meyer SC. (2004). El origen de la información biológica y las categorías taxonómicas superiores. *Biological Society of Washington.* 2004; 117(2): 213-239.
9. Bujard H, Grivell L. EMBO Molecular Medicine-Where molecular biology meets clinical reserch. *EMBO Mol Med.* 2009 Apr; 1(1): 2-3.
10. Fuentes MA, Martin JP. La biología molecular como modelo de ciencia interdisciplinaria. Relación entre la biología molecular y la biología teórica. *Eventos multidisciplinarios.* 1999; ISSN-e 1(3): 1139-9325.
11. Bartini I, Rosato A. (2003). Biorganic chemistry in the post genomic era. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(7): 3601-3604.
12. Cuestas S, Rahaman SA, Furnham N, Thornton J. The Classification and

Evolution or Enzyme Function. *Biophysical Journal*. 2015 sep; 109(6): 1082-1086.

13. Wake MH. What is "Integrative Biology". *Integr. Comp. Biol.* 2003; 43: 239-241.

14. Wright A, Provost J, Canfield JA, Bell E. . Essential concepts and underlying theories from physics, chemistry, and mathematics for "biochemistry and molecular biology" majors. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. 2013; 41(5):302-308.

15. Cai Y, González JV, Zengrong L, Huang T. *Computational Systems Biology Methods in Molecular Biology, chemistry Biology, Molecular Biomedicine , and Biopharmacy*. *Biomed Res Int*. 2014: 746814: 1-2.16.

16. Torpy J, Lyn C, Richard M, Glass MD. (2008). *Genetics: the Basics*. *JAMA*. 2008; 299(11): 1388.16.

17. Robeva R, Davies R, Hodge T, Enyedi A. *Mathematical Biology Modules Based on Modern Molecular Biology and Modern Discrete Mathematics*. *CBE Life Sci Educ*. 2010; 9(3): 227-240.

18. Chang A, Chan L. *Clinical Applications of Molecular Biology*. *Biochemical Education*, 1993; 21(1).

19. Nicolau KC. *Organic synthesis: the art and science of the molecules of living nature and creating other like them in the laboratory*. *Proc Math Phys Eng Sci*. 2014; 470(2163): 1-64.

20. Farfán MJ. (2015). *Molecular Biology in Clinical Diagnosis*. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2015; 26(6): 788-793.

21. Valones MA, Guimaraes RL, André L, Brandao C, de Souza PR, Carvalho AT, Crovela S. and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: review. *Braz J Microbiol*. 2009 Jan-Mar; 40(1): 1-11.

22. El-Hafez SH, El-Hafez AF. *Paternity testing and forensic DNA typing by multiplex STR analysis using ABI PRISM 310 Genetic Analyzer*. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2012 june; 10(1): 101-112.

23. Gunn P., Walch S, Roux C. (2014). *The nucleic acid revolution continues- will forensic biology become forensic molecular biology?*. *Front Genet*; 2014; 5(44): 25.

24. Simó C, Ibáñez C, Cifuentes A, García-Cañas V. (2014). *Metabolomics of Genetically Modified Crops*. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(10):18941-18966.

25. Netto GJ, Saad RD, Dysert II PA. *Diagnostic molecular pathology: current techniques and clinical applications, part I*. *Proc(Bayl Univ Med Cent)*. 2003 Oct; 16(4): 379-383.

26. Fakruddin M, Mannan KS, Chowdhury A, Hossain MN. (2013) *Nucleic acid amplification: Alternative methods of polymerase chain reaction*. *J Pharm Bioallied*

Sci. 2013; 5(4): 245-42.

27. dos Santos C, Sakai VT, Machado MA, Schippers DN, Greene AS. Reverse Transcription and Polymerase Chain Reaction: Principles and Applications in Dentistry. *J Appl Oral Sci* 2004;12(1):1-11.

28. Degasperis A, Birtwistle M, Volinsky N, Rauch J, Kolch W, Khlodenk B. Evaluating Strategies to Normalise Biological Replicates of Western Blot Data. *PLoS One*.

29. Thiha A, Abralim E. A Colorimetric Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Detection Platform for a Point-of-Care Dengue Detection System on a Lab-on Compact-Disc. *Sensors (Basel)*. 2015; 15(5): 11431-11441.

Comentario de la revisora Dra. María Dolores Badía MD. PhD. Hospital Universitario de Burgos. España.

Este artículo hace una revisión del estado actual de la Biología Molecular. Se trata de un buen resumen, lógicamente sin aportaciones novedosas.

Comentario del revisor D. Carlos G. Musso, MD. PhD. División Oncohematología, Academia Nacional de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Servicio de Nefrología, Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

En este ensayo Batsche de Ortiz y López Dávila describen las bases de la multidisciplinaria ciencia de la biología molecular, la cual explica la estructura, función y alteraciones de las macromoléculas y micro moléculas biológicas.

Este conocimiento es fundamental para comprender como se comunican entre sí los diversos niveles de organización biológica del organismo (células, tejidos, órganos) en lo que hoy se denomina biosemiótica.

El desarrollo futuro de la medicina biosemiótica, que requerirá a la par el de la biología molecular, permitirá pasar de la actual medicina de efectos a la medicina de procesos, que permitirá el abordaje y tratamiento de los procesos patológicos (diálogos) antes de la instalación del daño estructural (medicina contemporánea).

Referencia: Musso CG. Biosemiotic medicine: from effects medicine to processes medicine. *Arch Argent Pediatr* 2020;118: in press.

In this essay, Batsche de Ortiz and López Dávila describe the bases of the multidisciplinary science of molecular biology, which explains the structure, function and alterations of macromolecules and biological micro-molecules.

This knowledge is essential to understand how the various levels of biological organization of the organism (cells, tissues, organs) communicate with each other in what is now called biosemiotics.

The future development of biosemiotic medicine, which will require at the same time that of molecular biology, will allow to move from current medicine of effects to medicine of process, which will allow the approach and treatment of pathological processes (dialogues) before installation of structural damage (contemporary medicine).

Reference: Musso CG. Biosemiotic medicine: from effects medicine to processes medicine. Arch Argent Pediatr 2020;118: in press



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:

UNA RÁPIDA MIRADA A LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES DE SIGNIFICADO RENAL

Mariana Ciocchini, MD¹, Carlos G. Musso, MD. PhD^{2,3}

¹División Oncohematología, Academia Nacional de Medicina, Universidad de Buenos Aires ²Servicio de Nefrología, ³Unidad de Biología del Envejecimiento. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina³

Email: [marianaciocchini @ pm.me](mailto:marianaciocchini@pm.me)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;3:57-61.

Señor Editor:

Las gammapatías monoclonales de significado renal (MGRS) son una meta-entidad hemato-nefrológica, definida en 2012, caracterizada por el daño renal mediado por inmunoglobulinas monoclonales (MIg) o por factores humorales secretados por trastornos proliferativos del linaje de células B (linfocitos o células plasmáticas) que no cumplen con los criterios hematológicos de tratamiento, y que en su mayoría son clones pequeños.

Por esta razón, las nefropatías asociadas al mieloma múltiple (MM) y a la macroglobulinemia de Waldenström están excluidas de las MGRS, mientras que las enfermedades renales del mieloma indolente y del Waldenström indolente si lo están, ya que estas entidades no tienen indicación hematológica de tratamiento. Del mismo modo, solo pertenecen a las MGRS, las nefropatías relacionadas con la leucemia linfocítica crónica y los linfomas B que no tengan criterio hematológico de tratamiento¹⁻³.

La importancia de las MGRS como grupo nosológico radica en dos razones, la primera es su asociación con un aumento de la morbi-mortalidad incluida su recurrencia en el post-trasplante renal. La segunda es que, generalmente, mejoran con el tratamiento del clon subyacente o que el tratamiento de éste evita su recurrencia en el injerto. Es destacable que algunas MGRS, especialmente aquellas relacionadas con las gammapatías monoclonales de significado incierto, usualmente no son tratadas, si bien deberían tratarse desde una perspectiva nefrológica^{1,4-5}.

Se han descrito dos mecanismos fisiopatológicos principales dependientes fundamentalmente de las características fisicoquímicas de las MIg. El más frecuente es el depósito de MIg como ocurre en la amiloidosis por cadenas livianas (AL). El otro consiste en su actividad como autoanticuerpos, como acontece en la glomerulopatía por C3 (C3G) y en el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), en los cuales, los

autoanticuerpos producen la desregulación vía alterna del complemento.

También ha sido descrito para la enfermedad por depósitos densos de C4 (C4 DDD) producto de la desregulación de la vía de la manosa-lectina del complemento y para la nefropatía membranosa (MN). El tercero y menos frecuentes de los mecanismos depende de factores humorales y se ha descrito en la microangiopatía trombótica (TMA) del Síndrome POEMS^{1,3,5-6}.

Las MGRS pueden presentarse clínicamente como cualquiera de los síndromes nefrológicos clásicos, incluso se han reportado casos de diabetes insípida nefrogénica por AL^{1,7}.

Las MIg pueden ser detectadas con diferentes métodos tales como la electroforesis de suero y orina, la inmunofijación (IFE) en sangre y orina, y el inmunoensayo para las cadenas livianas libres (FLC). La electroforesis permite cuantificar el componente M, en tanto que la razón de las FLC en suero (FLCr) tiene la mayor sensibilidad y especificidad. Sin embargo, la IFE es más sensible cuando los clones son muy pequeños porque, generalmente, producen inmunoglobulinas (Ig) completas. Normalmente, las FLC existen debido a que hay sobreproducción de las cadenas livianas (LC) con respecto a las cadenas pesadas. Aunque la producción de las cadenas kappa excede a la de las cadenas lambda, la razón de su concentración sérica está determinada por su clearance. En condiciones normales, el clearance de LC es predominantemente renal y FLCr tiene un valor normal de 0.6 (0.26-1.65).

El incremento de la FLCr refleja la presencia de un desorden monoclonal kappa, en tanto que su descenso se corresponde con un trastorno monoclonal lambda. Cuando el filtrado glomerular (GFR) declina, se incrementa el clearance de LC realizado por el sistema reticuloendotelial, así como su vida media y su concentración sérica. A medida que el GFR desciende, la FLCr aumenta hasta 1.1 (0.37 y 3.17), incluso si el descenso es secundario a la senescencia renal. Si bien el rango de referencia renal evita errores diagnósticos, debe utilizarse con cautela¹.

La punción biopsia renal (PBR) es crucial para el diagnóstico de las MGRS ya que permite confirmar la asociación entre la paraproteinemia y la nefropatía en la mayoría de los casos. Además, el diagnóstico preciso es indispensable para evitar la recurrencia en el injerto renal, el cual solamente está indicado si se ha alcanzado la remisión hematológica. Asimismo, la PBR tiene implicancias pronósticas al permitir evaluar la severidad del daño en todos los compartimentos renales aportando datos sobre el potencial beneficio del tratamiento.

La PBR es un procedimiento seguro y los pacientes con paraproteinemias no tienen más complicaciones que la población general. Incluso, se demostró que es un procedimiento seguro en adultos muy mayores y que debe realizarse siempre que éstos puedan beneficiarse con el potencial tratamiento. Finalmente, al igual que en otras nefropatías, la rebiopsia es un recurso que debe tenerse en consideración^{2,3}.

Las MGRS incluyen un amplio espectro de lesiones renales, demostrándose incluso la coexistencia de distintas MGRS en un mismo paciente. Muchas glomerulopatías han sido reportadas como MGRS. La amiloidosis renal -incluidas la AL, la amiloidosis por cadenas pesadas (AH) y la amiloidosis por cadenas pesadas y livianas (AHL)-, la glomerulopatía fibrilar (FGN), la glomerulopatía inmunotactoide (ITG), la

glomerulonefritis crioglobulinémica (CG) tipo I, la enfermedad por depósito de MIg Randall-type (MIDD) -incluida la enfermedad por depósitos de cadenas livianas (LCDD), de cadenas pesadas (HCDD) y de cadenas pesadas y livianas (HLCDD)-, la glomerulonefritis proliferativa con depósito de MIg (PGNMD) con la glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a MIg y a glomerulonefritis con depósitos de MIgA, la MN secundaria a MIg, la C3G asociada a MIg, la C4 DDD asociada a MIg, la enfermedad anti-membrana basal glomerular (anti- MBG) asociada a MIg, la glomerulopatía por cristales y la glomerulopatía cristaloglobulinémica asociadas a MIg. Recientemente, se ha descrito la "podocytic infolding glomerulopathy" asociada al MM, la cual podría estar dentro del espectro de las MGRS ^{1-3,5,8-10}. Las nefropatías tubulointersticiales incluyen la tubulopatía proximal por cadenas livianas (LCPT) con cristales y sin cristales, así como la histiocitosis por depósito de cristales. El 10 % de los pacientes con LCPT presentan depósitos de cadenas livianas en otras células renales. La nefropatía por cilindros de cadenas livianas es la única nefropatía por cristales que no es una MGRS, esto se debe a que su aparición requiere una alta concentración de cadenas livianas (alta carga tumoral) y, por ese mismo motivo, es uno de los eventos que define al MM^{1,2,3,11,12}.

Las MGRS con vasculopatía intrarrenal comprenden a las amiloidosis limitadas a vasos y a las MTA como el aHUS y el Síndrome POEMS. Depósitos tubulointersticiales y vasculares también pueden hallarse en entidades con compromiso glomerular como las amiloidosis y la MIDD. Asimismo, no todas las LCDD tienen compromiso glomerular pero invariablemente presentan compromiso tubulointersticial ^{1-3,6,13-14}.

En el riñón, las MIg pueden encontrarse como moléculas completas o truncadas (cadenas livianas o pesadas aisladas). La inmunofluorescencia (IF) evidencia los depósitos de las Ig (completas o truncadas) en patrones granulares (ej. AL), lineales (enfermedad anti-MBG) y pseudolineales (ej. LCDD). La microscopía electrónica (ME) permite clasificar los depósitos en organizados (fibrillas o microtúbulos) y no organizados. Presentan fibrillas la amiloidosis y la FGN, en tanto que los microtúbulos se hallan en la ITG y la CG. Las LC lambda están presentes principalmente en los depósitos organizados, en tanto que, las LC kappa predominan en los depósitos no organizados y cuando las Ig actúan como auto-anticuerpos. En los casos en que las Ig no son detectadas con la IF en fresco (la técnica habitual), se debe emplear IF en parafina, que consiste en la digestión con pronasa y la posterior inclusión en parafina, para poder evidenciarlos. Un recurso técnicamente más complejo para los casos dudosos es la microscopía inmunoelectrónica y la microdissección con láser con espectroscopía de la masa proteica. Los exosomas urinarios se está investigando en diversas áreas y podrían representar un recurso no invasivo para tener en cuenta^{1-3,5,15}.

Si bien las principales causas de terapia sustitutiva renal en el adulto son la nefropatía diabética (ND) y la nefroangiosclerosis hipertensiva (NAS), en la gran mayoría de los pacientes éstas son diagnosticadas sin una biopsia renal, por lo que, dicho diagnóstico es cuestionable. En el caso de la ND, se presenta aislada en 1/3 de los pacientes con diabetes mellitus tipo II y nefropatía, asociada a otro tipo de nefropatías en otro tercio y está ausente en el tercio restante. Con respecto a la hipertensión arterial (HTA), ésta puede ser tanto causa como consecuencia de enfermedad renal. Se han diagnosticado MGRS en pacientes con deterioro de la tasa filtrado glomerular, proteinurias de bajo rango e HTA habitualmente interpretados como NAS debido a la edad de los pacientes. Por lo tanto, la relevancia de las MGRS podría ser mayor de lo que se presume e implicaría un cambio de

paradigma en el abordaje nefrológico².

Concluimos entonces que las MGRS deben ser abordadas interdisciplinariamente, debe realizarse una biopsia renal siempre que se sospechen, así como plantearse en cada caso la posibilidad del tratamiento del clon subyacente.

REFERENCIAS

- 1.- Ciocchini M, Arbelbide J, Musso CG. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): the characteristics and significance of a new meta-entity. *Int Urol Nephrol* 2017; 49 (12): 2171-2175.
- 2.- Ciocchini M, Musso CG. Why renal biopsy is crucial in monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Int Urol Nephrol* 2019;51(5):899-900.
- 3.- Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, Dispenzieri A, Fervenza FC, Ferman J, Gibbs S, Gillmore JD, Herrera GA, Jaccard A, Jevremovic D, Kastiris E, Kukreti V, Kyle RA, Lachmann HJ, Larsen CP, Ludwig H, Markowitz GS, Merlini G, Mollee P, Picken MM, Rajkumar VS, Royal V, Sanders PW, Sethi S, Venner CP, Voorhees PM, Wechalekar AD, Weiss BM, Nasr SH. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):45-59.
- 4.- Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtey S, Choukroun G, Delmas Y, Guerrot D, François A, Le Quintrec M, Javaugue V, Ribes D, Vrigneaud L, Arnulf B, Goujon JM, Ronco P, Touchard G, Bridoux F. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood* 2017;129(11):1437-1447.
- 5.- Ciocchini M, Musso CG. Which should be the correct treatment for monoclonal gammopathy of renal significance with complement alternative pathway dysregulation (C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome): clone-directed or anticomplement therapy? *Int Urol Nephrol* 2018;50(7):1365-1366.
- 6.- Ciocchini M, Musso, CG. What is the place of POEMS syndrome in the current classification of monoclonal gammopathies of renal significance? *Int Urol Nephrol* 2018; 50 (2): 383-384.
- 7.- Leung N, Nasr SH. A Patient with Abnormal Kidney Function and a Monoclonal Light Chain in the Urine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(16): 1073-1082.
- 8.- Javaugue V, Bouteau I, Sirac C, Quellard N, Diolez J, Colombo A, Desport E, Ecotière L, Goujon JM, Ferman J, Touchard G, Jaccard A, Bridoux F. Classification et prise en charge thérapeutique des gammopathies monoclonales de signification rénale. *Rev Med Interne* 2017.doi: 10.1016/j.revmed.2017.03.012.
- 9.- Borza DB, Chedid MF, Colon S, Lager DJ, Leung N, Fervenza FC. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis*

2005;45(2):397-406.

10.- Vignon M, Cohen C, Faguer S, Noel LH, Guilbeau C, Rabant M, Higgins S, Hummel A, Hertig A, Francois H, Lequintrec M, Vilaine E, Knebelmann B, Pourrat J, Chauveau D, Goujon JM, Javaugue V, Touchard G, El Karoui K, Bridoux F. The clinicopathologic characteristics of kidney diseases related to monotypic IgA deposits. The clinicopathologic characteristics of kidney diseases related to monotypic IgA deposits. *Kidney Int* 2017;91(3):720-728.

11.- Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, Khan AM, Siegel DS, Markowitz GS, D'Agati VD. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(5):1555-65

12.- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A7, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-48.

13.- Sicard A, Karras A, Goujon JM, Sirac C, Bender S, Labatut D, Callard P, Sarkozy C, Essig M, Vanhille P, Provot F, Nony A, Nochy D, Ronco P, Bridoux F, Touchard G. Light chain deposition disease without glomerular proteinuria: a diagnostic challenge for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(10):1894-902.

14.- Eirin A, Irazabal MV, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Kumar S, Sethi S, Nasr SH, Cornell LD, Fidler ME, Fervenza FC, Leung N. Clinical features of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) with vascular-limited deposition in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(3):1097-101.

15.- Ramirez-Alvarado M, Barnidge DR, Murray DL, Dispenzieri A, Marin-Argany M, Dick CJ, Cooper SA, Nasr SH, Ward CJ, Dasari S, Jiménez-Zepeda VH, Leung N. Assessment of renal response with urinary exosomes in patients with AL amyloidosis: A proof of concept. *Am J Hematol* 2017;92(6):536-541

CORRESPONDENCIA:

Dra. Mariana Ciocchini, MD
División Oncohematología,
Academia Nacional de Medicina,
Universidad de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina
Email: [marianaciocchini @ pm.me](mailto:marianaciocchini@pm.me)



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: ✉

Letters to the Editor / Cartas al Editor

¿CUÁL ES LA MEJOR TÉCNICA DE DIÁLISIS PARA EL PACIENTE ANCIANO?

**Fernando Tornero Molina, Serena Gatus-Ríos, Rafael Lucena-Valverde,
Fernando Tornero-Romero**

**Servicio de Nefrología. Unidad de Diálisis Peritoneal. Hospital Clínico San
Carlos. Madrid. España**

Email: [fernando.tornero @ salud.madrid.org](mailto:fernando.tornero@salud.madrid.org)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;3:62-66.-

Señor Editor:

La progresión de la enfermedad renal crónica hacia la insuficiencia renal terminal obliga, en la mayoría de casos, el uso de una terapia renal sustitutiva (TRS) para mantener con vida a los pacientes. Una de las primeras decisiones que tiene que afrontar en nefrólogo en el paciente anciano es la pertinencia o no de iniciar la diálisis o mantener al paciente con tratamiento conservador. Aunque en general se describe una peor supervivencia de los pacientes ancianos con tratamiento conservador cuando se analizan en global¹⁻², si se analizan grupos seleccionados de pacientes diferenciándolos por la presencia de comorbilidad, estas diferencia desaparece¹⁻².

Sabemos además que otros factores característicos del anciano diferentes de la comorbilidad van a hacer que el pronóstico en diálisis sea peor. Así, la presencia de fragilidad al inicio de la diálisis incrementa de forma significativa la mortalidad de los pacientes³⁻⁵. Otras comorbilidades típicamente geriátricas, como las caídas⁶ o la situación funcional del paciente⁷ se ha demostrado que también incrementan la mortalidad. Todo ello lleva a que la decisión de iniciar diálisis en el paciente anciano sea difícil. Se han creado escalas de puntuación para intentar predecir el pronóstico de estos pacientes, en las que factores geriátricos como la dependencia y la movilidad demuestran un valor predictivo superior a las comorbilidades del paciente⁸⁻⁹.

Una vez tomada la decisión de comenzar diálisis, se nos plantea una nueva disyuntiva: ¿Cuál es la técnica de diálisis mejor para el paciente anciano? A priori, ambas técnicas de diálisis deberían ser comparables y aportar resultados similares¹⁰. Sin embargo no existen datos concluyentes ya que la gran mayoría de la información de la que disponemos proviene de registros de pacientes renales o estudios retrospectivos. Si vemos que sucede en la población general, observamos que la mayoría de registros aportan un beneficio a la diálisis peritoneal. Así, por ejemplo, en el registro español de

enfermos renales observamos que al comparar la Hemodiálisis (HD) con la Diálisis Peritoneal (DP), la mortalidad de la primera es muy superior (15.2% frente a 9.5%) y en el análisis de supervivencia, el inicio de la diálisis por DP se asocia de forma significativa a una mayor supervivencia¹¹. Además de los datos de registros existen otros estudios que sugieren que el inicio de la TRS por DP aporta beneficios frente al inicio por HD¹². En algunos casos, este beneficio se observa únicamente en el momento inicial y desaparece con el paso del tiempo¹³⁻¹⁴.

Estas diferencias nos llevarían a pensar que la DP sería mejor técnica de inicio de diálisis que la HD y que en el paciente anciano este beneficio debería ser similar o incluso superior. La DP tiene, a priori, una serie de ventajas sobre la HD. Es una técnica domiciliar que mantiene al paciente en su ambiente, disminuye el número de visitas al hospital y mantiene la independencia. No necesita transporte. No precisa acceso vascular, complicación importante en pacientes con mal lecho vascular. Es una técnica continua, con mayor estabilidad hemodinámica, menos hipotensión, menor incidencia de arritmias y sin problemas de recuperación post-HD. Mantiene mejor la función renal residual. Estas y otras ventajas nos podrían hacer suponer que la DP es mejor técnica de inicio que la DP para el paciente anciano¹⁵.

Sin embargo cuando uno compara la teoría con la realidad encontramos ciertas sorpresas. En primer lugar, la edad media de los pacientes en DP es muy inferior a la de los pacientes en HD (68 años en HD frente a 60 años en DP)¹⁶. A pesar de que existen estudios que nos dicen que más de un 85% de pacientes con ERC son aptos para ambas técnicas de diálisis¹⁷, el uso de la DP continua siendo muy inferior al de la HD y esta diferencia se incrementa según aumenta la edad de los pacientes¹¹. Parece que en pacientes mayores, disminuye de forma significativa la elección de la DP como técnica de inicio de diálisis. Si pensamos que la DP aporta beneficio al paciente anciano, deberíamos hacer un esfuerzo por recomendar esta técnica sobre la HD. Por ello, debemos valorar la evidencia de la que disponemos en relación a la supremacía de la DP sobre la HD como TRS.

Aunque, como hemos comentado previamente, a nivel global los registros presentan una supervivencia superior de la DP, esta diferencia se pierde en los grupos de mayor edad. Así, en los pacientes de mayor edad la mortalidad de la técnica se iguala, alcanzando unas cifras de un 21.1% para DP y un 22.5% para HD^{11, 16}. Estos datos que vemos en los registros se han ido confirmando en varios estudios y meta-análisis. Si revisamos la evidencia, los primeros estudios que comparaban ambas técnicas en pacientes mayores, ya sugerían que la DP no aportaba beneficio en la supervivencia, siendo ambas técnicas comparables¹⁸ o se asociaba un peor resultado en DP¹⁹. Estudios posteriores parecen confirmar que los pacientes ancianos en DP tendrían una supervivencia inferior a los pacientes en HD^{5,20-22}. Esta peor supervivencia además podría ser mayor en aquellos grupos de pacientes ancianos que además presentan alguna comorbilidad asociada, como la diabetes mellitus^{21,23}, o cardiopatía²³. Este comportamiento diferente entre distintos grupos de pacientes ya habían sido sugerido en revisiones previas¹⁰.

Probablemente, las diferencias encontradas en la supervivencia de los pacientes varía en relación al tiempo de permanencia en la técnica, habiéndose sugerido que los pacientes que inician por DP tendrían una supervivencia similar o mejor en los momentos iniciales. Posteriormente la supervivencia de ambas técnicas se igualaría o sería superior la de HD, posiblemente en relación con la pérdida de función renal residual^{13,14}. Incluso algunos

estudios sugieren que la mejor evolución la tendrían los pacientes que inician TRS por DP y pasado cierto tiempo son transferidos a HD²⁴.

Sabemos que en los pacientes mayores, muchas veces el objetivo no debe ser la supervivencia, sino otros factores de mayor importancia que esta,. En este sentido se han comparado la DP frente a la HD en situaciones como fragilidad^{5,25}, calidad de vida²⁶ o caídas²⁷ sin observarse un comportamiento diferente según la técnica de diálisis elegida.

En conclusión, aunque por sus características diferenciadoras frente a la HD nos pudiera parecer que la DP ofrece ventajas como TRS en el paciente anciano, la realidad es distinta. No solo el paciente mayor no la elige como técnica de inicio, sino que además no tendría una supervivencia mejor y no aportaría ventajas en relación a otros síndromes geriátricos fragilidad o caídas. Técnicas de DP como la DP asistida podrían aportar ventajas futuras en el paciente mayor¹⁵.

REFERENCIAS

- 1.- Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, Ekbal NJ, Sheerin NS, Harris FE. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1955-1962.
- 2.- Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C, Warwicker P, Greenwood RN, Farrington K. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1608-1614.
- 3.- Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NGJ. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2960-2967.
- 4.- Lee SW, Lee A, Yu MY, Kim SW, Kim KI, Na KY, Chae DW, Kim CH, Chin HJ. Is Frailty a Modifiable Risk Factor of Future Adverse Outcomes in Elderly Patients with Incident End-Stage Renal Disease? *J Korean Med Sci*. 2017;32:1800-1806.
- 5.- Lee SY, Yang DH, Hwang E, Kang SH, Park SH, Kim TW, Lee DH, Park K, Kim JC. The Prevalence, Association, and Clinical Outcomes of Frailty in Maintenance Dialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2017;27:106-112.
- 6.- Li M, Tomlinson G, Naglie G, Cook WL, Jassal SV. Geriatric comorbidities, such as falls, confer an independent mortality risk to elderly dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1396-400.
- 7.- Silvi S , Anthony CL, Charuhas VT. Functional status, pre-dialysis health and clinical outcomes among elderly dialysis patients. *BCM Nephrology* 2018: 19: 100-114.
- 8.- Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, Allot V, Esnault V, Frimat L, Stengel B; French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1553-1561.

- 9.- Couchoud CG, Beuscart JB, Aldigier JC, Brunet PJ, Moranne OP; REIN registry. Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2015;88:1178-1186.
- 10.- Remón Rodríguez C1, Quirós Ganga PL. Current evidence shows that survival outcomes are equivalent for dialysis techniques. *Nefrologia.* 2011;31:520-527.
- 11.- Sociedad Española de Nefrología. Registro Español de Dialisis y Trasplante 2016. www.senefro.org.
- 12.- Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2003;64:2222-2228.
- 13.- Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M, Morrison HI, Mao Y, Copleston P, Jeffery JR, Kjellstrand CM. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:334-342.
- 14.- Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2851-2860.
- 15.- Giuliani A, Karopadi AN, Prieto-Velasco M3, Manani SM, Crepaldi C, Ronco C. Worldwide Experiences with Assisted Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2017;37:503-508.
- 16.- Sociedad Madrileña de Nefrología. Registro de enfermos renales de la Comunidad de Madrid. www.somane.org
- 17.- Mendelssohn DC, Mujais SK, Soroka SD, Brouillette J, Takano T, Barre PE, Mittal BV, Singh A, Firanek C, Story K, Finkelstein FO. A prospective evaluation of renal replacement therapy modality eligibility. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:555-561.
- 18.- Selgas R, Cirugeda A, Fernandez-Perpén A, Sánchez-Tomero JA, Barril G, Alvarez V, Bajo MA. Comparisons of hemodialysis and CAPD in patients over 65 years of age: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2001;33:259-264.
- 19.- Oliet A, Bajo MA, Estébanez C, Gómez-Martino JR, Herruzo JA, Martín J, Molina A, Pérez-Díaz V, Sánchez C, Tornero F, Vigil A, Selgas R. Estudio comparativo hemodiálisis/diálisis peritoneal continua ambulatoria en pacientes mayores de 65 años. *Nefrologia* 1998; 18 (Sup 4): 27-33.
- 20.- Han SS, Park JY, Kang S, Kim KH, Ryu DR, Kim H, Joo KW, Lim CS, Kim YS, Kim DK. Dialysis Modality and Mortality in the Elderly: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:983-993.

- 21.- Winkelmayr WC¹, Glynn RJ, Mittleman MA, Levin R, Pliskin JS, Avorn J. Comparing mortality of elderly patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis: a propensity score approach. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2353-2362.
- 22.- Yang F, Khin LW, Lau T, Chua HR, Vathsala A, Lee E, Luo N. Hemodialysis versus Peritoneal Dialysis: A Comparison of Survival Outcomes in South-East Asian Patients with End-Stage Renal Disease. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140195.
- 23.- Kim H, Ryu DR. A prime determinant in selecting dialysis modality: peritoneal dialysis patient survival. *Kidney Res Clin Pract.* 2017 Mar;36(1):22-28.
- 24.- Van Biesen W¹, Vanholder RC, Veys N, Dhondt A, Lameire NH. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:116-125.
- 25.- Kang SH, Do JY, Lee SY, Kim JC. Effect of dialysis modality on frailty phenotype, disability, and health-related quality of life in maintenance dialysis patients. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176814.
- 26.- Iyasere OU, Brown EA, Johansson L, Huson L, Smee J, Maxwell AP, Farrington K, Davenport A. Quality of Life and Physical Function in Older Patients on Dialysis: A Comparison of Assisted Peritoneal Dialysis with Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:423-430.
- 27.- Farragher J, Rajan T, Chiu E, Ulutas O, Tomlinson G, Cook WL, Jassal SV. Equivalent Fall Risk in Elderly Patients on Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2016;36:67-70.

CORRESPONDENCIA:

Fernando Tornero Molina
Servicio de Nefrología. Unidad de Diálisis Peritoneal
Hospital Clínico San Carlos.
Madrid. España
Email: [fernando.tornero @ salud.madrid.org](mailto:fernando.tornero@salud.madrid.org)