

R E V I S T A

cuarzo

Publicación de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas

Edición impresa ISSN: 0121-2133 · Edición en línea ISSN: 2500-7181 · Volumen 22 Número 1 · Enero - Junio 2016 · Bogotá - Colombia



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS

RECTORA: Doctora Ana María Piñeros Ricardo

VICERRECTOR ACADÉMICO: Doctor Luis Gabriel Piñeros Ricardo

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: Doctor Juan David Piñeros Ricardo

DECANO DE MEDICINA: Doctor Jaime García Cadena

DECANA DE ENFERMERÍA: Doctora María Antonina Román Ochoa

REVISTA CUARZO (REC)

EDITOR

LUIS MIGUEL POMBO OSPINA

Ingeniero Químico, Magister en Ciencias Biológicas.

Director del Centro de Investigación, Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

COMITÉ EDITORIAL Y CIENTÍFICO

ANDRÉS TOVAR PÉREZ, PH.D.

Associate Professor, School of Engineering and Technology,
Purdue University, Indianapolis.

RENATO ANTONIO GUZMÁN MORENO, MD.

Docente-Investigador, Facultad de Medicina,
Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

ERICSSON DAVID COY BARRERA, PH.D.

Docente- Investigador. Departamento de Química,
Universidad Militar Nueva Granada.

JUAN DAVID RAMÍREZ GONZÁLEZ, MSc, PH.D.

Profesor Principal, Universidad del Rosario.

SANDRA PAOLA SANTANDER GONZÁLEZ, PH.D.

Docente- Investigador. Facultad de Medicina,
Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

DANIEL ALFONSO BOTERO ROSAS, MD, PH.D.

Docente-Investigador, Universidad de la Sabana

OSCAR EDUARDO RODRÍGUEZ AGUIRRE, MSc, PH.D.

Docente-Investigador, Universidad EL Bosque.

ANÍBAL TEHERÁN VALDERRAMA, MD, MSc,

Epidemiólogo, Universidad del Rosario.

VÍCTOR HUGO FORERO SUPELANO, MD, MSc,

Epidemiólogo, Docente-Investigador,
Fundación Universitaria Juan N. Corpas.

IVÁN ALBERTO MÉNDEZ RODRÍGUEZ, MSc.

Docente-Investigador, Vice-Decano,
Facultad de Medicina - Universidad Militar Nueva Granada.

Enfoque y Alcance

La Revista Cuarzo (REC) es la revista científica de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas que constituye uno de los órganos informativos de la Institución, su principal propósito es divulgar semestralmente, los resultados originales derivados de proyectos de investigación en áreas de la salud, ciencias básicas y ciencias afines.

Para su publicación, la REC tendrá en cuenta los siguientes tipos de documentos en idioma español o inglés:

- Artículos originales: son trabajos que presentan resultados de investigación que no han sido publicados en otras revistas científicas. Su extensión debe ser máximo de 7000 palabras. En el caso de revisiones sistemáticas y meta-análisis deben seguir los lineamientos de la Guía metodológica PRISMA. En el caso de tratarse de investigaciones en un área del conocimiento específico, se deben seguir las normas internacionales oficiales según corresponda (CONSORT, STROBE, STARD, GRADE, etc. Verificar en Lista Guía de comprobación en: www.equator-network.org).

- Artículos de revisión: son trabajos en los que el autor, experto en el tema, emplea publicaciones primarias (artículos originales, de revisión, de reflexión, reportes de caso, entre otros), para mostrar el estado actual del conocimiento de un tema específico y realizar un análisis detallado de la información presentada. Debe tener mínimo 50 citas bibliográficas. Su extensión debe ser máximo de 12000 palabras.

- Artículo corto: es un documento en el cual se presentan resultados parciales de un proyecto de investigación, los cuales, debido a su impacto, se considera esencial publicarlos antes de que finalice el proyecto.

- Reporte de caso: escrito en el cual los resultados de una situación en particular aparecen al considerarse nuevos hallazgos, metodologías o terapias asociadas con una revisión crítica y corta del estado del arte a nivel mundial de los casos similares presentados a nivel mundial. La REC publicará reporte de casos originales e interesantes que contribuyan al conocimiento médico. Debe incluir de 6 a 12 citas bibliográficas y en su estructura incluir Abstract (descripción del caso, hallazgos clínicos, tratamiento, resultados y relevancia clínica), introducción, descripción del caso, discusión y referencias. Éstos deben seguir los lineamientos de la Guía metodológica CARE y reunir uno de los siguientes criterios:

- Efectos adversos no declarados o inusuales o interacciones adversas que involucren medicamentos.
- Presentaciones inusuales o no esperadas de una enfermedad. Nuevas asociaciones o variaciones en la presentación de una enfermedad.
- Presentaciones, diagnóstico y/o manejo de enfermedades nuevas y emergentes.
- Asociación inesperada entre síntomas y enfermedades.

- Un evento inesperado en el curso de la observación o el tratamiento de un paciente.
- Hallazgos que arrojan nueva luz sobre la posible patogénesis de una enfermedad o un efecto adverso.

Proceso Editorial

Los artículos deben ser sometidos a través del sitio Web de la revista (REC), <http://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo>, acompañados de una carta dirigida al Editor, firmada por todos los autores, presentando el trabajo y manifestando que no ha sido publicado ni sometido para publicación en otras revistas (descargar formato) y que los autores no tienen conflicto de intereses. Los trabajos recibidos tendrán una primera revisión por parte del Comité Editorial/Científico, quienes tendrán en cuenta parámetros como calidad del trabajo, originalidad, pertinencia y normas de presentación. Los manuscritos preseleccionados serán enviados a revisión por pares externos, expertos en las temáticas abordadas. Los pares contarán con 15 días calendario para evaluar los artículos y la evaluación deberá ser realizada en el formato de evaluación de la Revista (REC), emitiendo conceptos de aprobado sin modificaciones, aprobado con modificaciones (mayores o menores) o rechazado. En caso de que los trabajos requieran ser ajustados, los autores contarán con un tiempo máximo de ocho días calendario para efectuarlos, cambios que deben ser consignados en una carta dirigida al Editor. El proceso de evaluación será doble ciego, los evaluadores no conocerán los nombres de los autores, ni éstos los nombres de los pares evaluadores.

Consideraciones éticas

En sus publicaciones la REC contempla las políticas relacionadas con aspectos éticos que se encuentran en World Association of Medical Editors (WAME) (<http://www.wame.org/about/recommendations-on-publication-ethics-policie>)

Política de acceso abierto

Esta revista proporciona un acceso abierto a su contenido, teniendo en cuenta el principio de que ofrecer al público un acceso libre a las investigaciones ayuda a un mayor intercambio global del conocimiento y no se hace responsable de los contenidos publicados.

Política sobre derechos de autor

Los autores que publican en la revista se acogen al código de licencia creative commons 3.0 de atribución no comercial sin derivados y compartir igual. 

La REC se acoge al acuerdo sobre Requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas, elaborado por el Comité Internacional Directores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>). Por este motivo todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editorial con el fin de vigilar que se respeten las normas descritas en el acuerdo y este documento.

Recuerde que para ser considerado como autor de un trabajo es indispensable haber realizado contribuciones sustanciales a su concepción y diseño, al análisis e interpretación de los datos o a la revisión crítica de una parte esencial del contenido intelectual. La “autoría por cortesía” es inaceptable. El aporte de muestras o reclutamiento de pacientes para una investigación, no constituyen autoría y una mención en los agradecimientos es suficiente para este tipo de contribución.

Antes de someter su trabajo debe tener en cuenta que el manuscrito se encuentre en formato Microsoft Word, tipo de letra Times New Roman tamaño 12, interlineado 1.5, con numeración de cada línea del texto.

Los artículos deben ser sometidos a través del sitio Web de la revista (REC), <http://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo>, en caso de presentar alguna dificultad los manuscritos deben ser enviados al correo electrónico: cuarzo@juanncorpas.edu.co en el formato solicitado.

Los trabajos originales deben seguir la siguiente secuencia:

Página titular

Debe incluir:

- El título del trabajo con un máximo de 100 caracteres, centrado, en negrilla y en español e inglés.
- Nombres y apellidos del autor y los colaboradores, utilizar superíndices numéricos para hacer las filiaciones de cada autor, estas deben incluir títulos académicos y el nombre de la institución a la que pertenece cada uno.
- Se deben especificar las fuentes de ayuda bien sea en forma de subvenciones, equipos o medicamentos, para la realización del trabajo, al igual que la declaración de cualquier conflicto de interés por parte de los autores, sobre todo en el caso de trabajos auspiciados por la industria privada.
- Autor de correspondencia y dirección electrónica.
- Nombres y direcciones electrónicas de dos (2) posibles pares evaluadores postulados por los autores que podrían ser o no ser considerados por el Comité Editorial.

Resumen y Abstract

Describe de manera breve y estructurada el trabajo, no exceder de 350 palabras.

Palabras clave

Máximo cinco en español e inglés, deben ser términos MESH o DeCS.

Texto del trabajo

Introducción: Se recomienda incluir los antecedentes más importantes del tema estudiado, describe la situación actual, el conocimiento del problema y la pertinencia del trabajo, así como también plantea el propósito del estudio.

Materiales y Métodos: Describe el tipo y el diseño del estudio, población estudiada, variable resultado y variable secundaria, plan de recolección de datos, plan de análisis y consideraciones éticas. Dependiendo del tipo de estudio, se deben incluir los materiales y reactivos empleados para el desarrollo del trabajo.

Cuando se informe sobre experimentos en humanos y animales, es indispensable tener la aprobación del Comité de Ética de la Institución en donde se realizó el estudio y estar de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 2000, Ley 84 de 1989 y Resolución 8430 de 1993. No se mencionará nombre de pacientes, sus iniciales, número de historia clínica ni cualquier otro dato que permita su identificación.

Resultados: Corresponden a los hallazgos más importantes de la investigación, deben ser coherentes con los objetivos planteados. En éste apartado, únicamente se presentarán los resultados y no el análisis de los mismos.

Discusión: Debe presentarse como una sección independiente, incluye un análisis en el que se relacionen los resultados obtenidos con el marco conceptual existente.

Conclusiones: Mencionar las ideas finales más relevantes obtenidas a partir de los resultados y la discusión.

Agradecimientos: es importante escribir aquí los agradecimientos a las instituciones que financian los trabajos y a las personas que contribuyeron en la realización de su investigación.

Referencias Bibliográficas: en el texto, deben presentarse numeradas en orden de aparición, y las referencias completas se ubican al final del manuscrito en estilo Vancouver (<http://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver/>)

Tablas: deben estar incluidas en el texto, numeradas en orden de aparición y con sus respectivos pie de tabla, no deben incluir líneas horizontales ni verticales.

Figuras: se presentarán como archivos jpg, gif o tiff con 300 dpi (figuras sencillas o gráficas) y 600 dpi (imágenes o fotografías), Adicionalmente, se debe realizar una lista de figuras que incluya: el número de la figura, el título y la leyenda.

Nombres científicos: los nombres científicos de plantas, animales, insectos, parásitos, virus y bacterias se deben escribir de acuerdo al sistema binomial de género y especie, siguiendo los códigos de nomenclatura botánica y zoológica. Debe ir en letra cursiva, el género con la primera letra en mayúscula y la especie en minúsculas. Ejemplos: *Caesalpinia spinosa*, *Staphylococcus aureus*.

Sistema de medidas: se debe emplear el Sistema Internacional de Unidades (SI).

Ecuaciones: las expresiones matemáticas y fórmulas deben ser estructuradas con el editor de ecuaciones del editor de texto Microsoft Word; serán enumeradas con números arábigos entre paréntesis, número que será el identificador de la ecuación en el texto.

Abreviaturas: es la representación gráfica reducida de una palabra o grupo de palabras, obtenida por eliminación de algunas de las letras o sílabas finales o centrales de su escritura completa, y que siempre se cierra con un punto. Se deben definir cuando aparezcan por primera vez en el texto, entre paréntesis, salvo si se trata de unidades de medida común. Ejemplo: reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Antes de enviar su manuscrito tenga en cuenta la siguiente lista de verificación:

- Es un artículo original*
 - El manuscrito no ha sido sometido ni publicado en otra revista*
 - Los autores cumplen con las normas internacionales de autoría*
 - Se ajusta al formato de la REC*
 - Se realizó la carta de presentación del manuscrito*
 - Se realizó la carta al Editor*
-

La Revista Cuazo, es la revista científica de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas que constituye uno de los órganos informativos de la Institución.

Título abreviado: rev cuarzo (En línea)

Edición impresa ISSN: 0121-2133

Edición en línea ISSN: 2500-7181

Editado en Bogotá, D.C., Colombia.

La correspondencia dirigida a la Revista Cuarzo debe ser enviada a la Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Carrera 111 No. 159A-61 Suba, Bogotá, Colombia; teléfonos: 6622222 ext. 244. Correo electrónico: miguel.pombo@juanncorpas.edu.co, sitio web: <http://revistas.juanncorpas.edu.co/index.php/cuarzo/index>

Artículos originales

- Effectiveness of alternative therapies for the management of lumbar disc disease: a descriptive research1
*Aníbal A. Teherán; Luis G. Piñeros; Lina M. Pinilla; Paola Borrego; Andrés F. Tijo; María C. Mejía;
Luis M. Pombo*

Artículo de revisión

- Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus: visión práctica para el médico de atención primaria13
*José Antonio Páez; Javier Dario Triana; Miguel Ángel Ruiz; Karla Melissa Masmela; Yesica Alejandra Parada;
Camila Alejandra Peña; Carlos Mario Perdomo; Raúl Alejandro Quintanilla; Andrés Felipe Ramirez;
Erika Sofía Villamil*
- ¿Estamos preparados para trascender las fronteras del monolingüismo?39
Martha Florez
- Fisiopatología de la sepsis por gram positivos51
Yardany Méndez Fandiño; María Claudia Barrera C.

Reporte de caso

- Alteración del estado mental, reporte de un caso66
Sandra Marcela Monroy Pereira; Aníbal Teherán Valderrama

Effectiveness of alternative therapies for the management of lumbar disc disease: a descriptive research

Aníbal A. Teherán^{1,2}; Luis G. Piñeros³; Lina M. Pinilla³; Paola Borrego³; Andrés F. Tijo¹; María C. Mejía¹; Luis M. Pombo³

¹ COMPLEXUS Research Group. Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Cra. 111 #157-61, Bogotá. Colombia

² Emergency Medicine Resident of Universidad del Rosario.

³ GIFVTA Research Group. Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Cra. 111 #157-61, Bogotá. Colombia

Abstract

BACKGROUND: Low back pain due to discopathy has become one of the most expensive and highest impact problems of global public health at present.

AIM: To evaluate the effectiveness of alternative therapies (AT) and related factors in lumbar disk disease (LDD).

METHODS: Information was collected by using a retrospective descriptive design from medical records of patients treated from January to December 2013 with LDD who were attended in a clinic specialized in AT. Sociodemographic and clinical variables included clinical diagnostic time, Visual Analog Scale at admission (V.A.S.) and post-treatment pain (0-100 points) were identified. General and specific influence of the AT was measured.

RESULTS: 453 medical records were identified, at admission V.A.S. was 8.2 (CI95%, 7,9 to 8,3) and showed pain relief (scale 0-100) of 54,5 points (CI95%, 52.2 to 56.8). In overall, 13 types of ATs were implemented with LDD patients. The median of pain relief (p25-p75) in the general population was 60 (40-70); 8 of 13 interventions provided an estimated median of pain relief lower than the one evidenced in the general population .

CONCLUSION: The AT treatment in our study showed a reduction in pain of 50-60 points and an absolute reduction of 35 points after two months of treatment, which remained over 6 or more months of follow-up. Our results suggest that the use of AT has significant effect on chronic pain in patients with LDD with no response to conventional treatment.

KEYWORDS: Low back pain, lumbar spinal discopathy, alternative therapies.

Correspondencia: Luis M. Pombo. GIFVTA Research Group. Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Cra. 111 #157-61, Bogotá. Colombia.
E-mail: miguel.pombo@juanncorpas.edu.co

Como citar: Teherán AA, Piñeros LG, Pinilla LM, Borrego P, Tijo AF, Mejía MC, et al. Effectiveness of alternative therapies for the management of lumbar disc disease: a descriptive research *Cuarzo* 2016; 22 (1): 1-12.

Recibido: 20 de enero de 2016.

Aceptado: 25 de abril de 2016.

Publicado: 30 de junio de 2016.

Licencia creative commons



Resumen

INTRODUCCIÓN. El dolor lumbar debido a la discopatía se ha convertido en uno de los problemas más caros y de mayor impacto de la salud pública mundial en la actualidad.

OBJETIVO: Evaluar la eficacia de las terapias alternativas (TA) y los factores relacionados en la enfermedad del disco lumbar (EDL).

METODOLOGÍA: La información fue recolectada utilizando un diseño descriptivo retrospectivo de los registros médicos de los pacientes tratados de enero a diciembre de 2013 con EDL que asistieron a una clínica especializada en TA. Las variables sociodemográficas y clínicas incluyeron tiempo de diagnóstico clínico, escala visual analógica al ingreso (V.A.S.) y dolor post-tratamiento (0-100 puntos). Se midió la influencia general y específica de las TA.

RESULTADOS: Se identificaron 453 expedientes médicos, al ingreso el V.A.S. fue de 8,2 (IC95%, 7,9 a 8,3) y mostró alivio del dolor (escala 0-100) de 54,5 puntos (IC95%, 52,2 a 56,8). En general, 13 tipos de TA se implementaron con pacientes EDL. La mediana del alivio del dolor en la población general fue de 60 puntos (40-70) y 8 de 13 intervenciones proporcionaron una mediana estimada de alivio del dolor menor que la evidenciada en la población general.

CONCLUSIÓN: En nuestro estudio el tratamiento con TA mostró una reducción en el dolor de 50-60 puntos y una reducción absoluta de 35 puntos después de dos meses de tratamiento, que se mantuvo durante 6 o más meses de seguimiento. Nuestros resultados sugieren que el uso de TA tienen un efecto significativo sobre el dolor crónico en pacientes con EDL sin respuesta al tratamiento convencional.

KEYWORDS: Dolor lumbar, discopatía, terapias alternativas.

Introduction

Low back pain due to discopathy has become one of the most expensive and highest impact problems of global public health at present; at least 80% of the world's general population experienced low back pain at some point in their lives (1). In the United States, approximately 75% of the population has suffered from back pain and 25% of these cases lead to medical leaves, which causes an annual loss of 1,400 working days per 1,000 workers (2). In Colombia, low back pain is one of the most recurrent reasons for medical consultation and is the most frequent cause of activity limitation in people over 45 years old (3). The relevance as a public health problem of this disease lies in the frequency of progression leading to chronicity, the medical leaves generated, impacting economically active population and high healthcare costs that exceed those of many illnesses, including coronary heart disease.

Lumbar Disk Disease (LDD) commonly leads patients to a quality of life deterioration and compromises labor, economic, social, family and emotional spheres. Among the pathophysiological factors involved, pain is the main

determinant of a partial or permanent labor-related disability. In a comparative analysis, Radziszewski reported a significant reduction of the capacity for professional work in patients with intervertebral disc disease in the lumbar spine (2). Consequently, pain control is one of the most significant therapeutic aspects and constitutes, together with functionality parameters, the most important criteria when determining treatment effectiveness (4).

Some studies oriented toward establishing the action of the alternative therapies (AT), suggest reduction in pain and symptom intensity, as well as an earlier return to work activities in patients with LDD. However, methodological limitations such as lack of uniformity in the definition of the disease, difficulties when monitoring patients, convenience samples, heterogeneity in population groups, and problems to discriminate the effects of specific treatments were identified (4). It is necessary to conduct a research to explore the effectiveness of alternative therapies in the treatment of patients with LDD, in order to provide evidence to support the use of these therapeutic methods, in patients with poor response to a conventional medical treatment.

Methodology

Study design and settings

This was a descriptive research, performed with clinical registries in patients attended in UNIMED (Bogotá, Colombia). This care center provides outpatient medical consultation together with therapeutic procedures considered as alternative or complementary, including: pulsed magnetic fields, polarizing solutions (Glucose-insulin-potassium solutions), ozone therapy, homeopathy, acupuncture, neural therapy, hydrotherapy, LASER and medicinal plant pharmacology. Research was classified without risk, based on 008430/1993 resolution, confidentiality of patients was guaranteed and approved by the Research Committee of Juan N. Corpas University.

Selection of participants

Convenience sampling was performed, based on a database containing relevant medical records of the period from January to December 2013. The following diagnoses potentially associated with LDD were initially identified: lumbago/back pain, lumbar disc disorder, discopathy/lumbar radiculopathy, disc herniation and

spondylopathies (See additional files). LDD diagnosis was established in all patients with defined diagnosis by a specialist in Neurosurgery, Orthopedics, as a result of complementary tests or diagnosis described in medical records. Separately, two researchers (TAF, TAA) reviewed the medical records and included patients who received 2 or more continuous sessions of some type of AT for the diagnosis of LDD; any uncertainty about the diagnosis was resolved by a third investigator (PLM). Patients who received only one medical inspection, were not treated or had secondary spinal cord injury to neoplasia were excluded (Figure S1, see supplementary files).

These data were stored on an Excel spreadsheet (Microsoft Office), containing sociodemographic variables, admission visual analog scale (V.A.S) score improvement at discharge (scale 0-100 points), diagnosis of LDD time (days), treatment time with AT (months), signs or symptoms at admission, disease history, specialists treatment, surgical intervention, pharmacological history (current or last 3 months), type of conventional treatment and sort of AT, including the number of sessions practiced (https://drive.google.com/drive/folders/0B0BzWSj_ng-8CakRTZnVuZFNvakU).

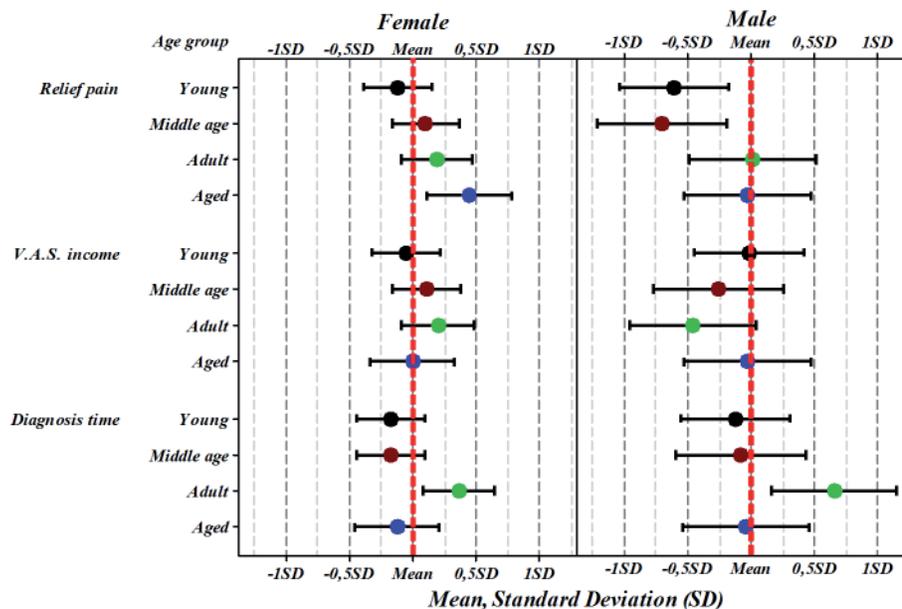


FIGURE 1. Clinical evolution time, pain score at admission and pain relief, standardized by age group and gender. Measurements of clinical evolution of pain, pain score at admission (V.A.S.) and pain relief (scale 0-100 points) were standardized. Independently, according to gender, standardized scores were compared for each measurement in each age subgroup, taking the standardized average (dotted red line) as reference.

Patients were grouped into a first treatment phase, consisting of: 4 sessions for neural therapy, hydrotherapy, acupuncture, laser, vibratory therapy and electrostimulation or 6 treatment sessions for the rest of the AT.

Outcome measures

The outcome effectiveness of pain treatment was evaluated with a relief pain score (0-100 points), regarding sociodemographic and clinical features. It was estimated from the difference between pain score at admission minus pain during the last consultation (CI95%) (post-treatment pain score); to calculate the difference, it was necessary to convert the pain score at admission (V.A.S., 0-10 point) to a 0-100 point score.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with the Minitab V-17 software; it initially performed a descriptive statistical analysis in order to express numerical and categorical variables; data were standardized, (x - mean/ standard deviation), to represent in the same figure, V.A.S., diagnosis time and relief point score.

An unpaired t-Student test was used to establish differences in V.A.S., diagnosis time and relief pain score related to admission clinical conditions; a secondary to type and frequency AT's variability (non-parametric analysis) Mann-Whitney U and Wilcoxon tests, were performed, with the purpose of establishing differences between treatment phases for every specific AT and base differences against median relief of pain in general population, respectively; two-tails p <0.05 was established as significant.

The grade of pain relief was established with a one-tail paired t-test, calculating the difference between post-treatment pain score (post-treat) and admission pain score (CI95%), along all treatment, at 2, 3-4, 5-6 and more than 6 months of therapy, in order to assess significant changes from early stages of treatment with AT.

Results

806 medical records were identified in the database of patients assisted during 2013, out of these, 93.9% had a potential diagnosis of lumbar disc disease; 40% were excluded due to lack of continuity in the clinical follow-up (Figure S1).

Overall characteristics

Most of the 453 patients included were women (74.6%) with a mean age of 57 years old and also most of them lived with a stable partner (66.9%). Information on the socioeconomic status (SES) was identified in 37.6%; 9 out of 10 patients belonged to a middle or low SES (CI 95%, 90.3 to 97.9%) (Table 1).

Clinical conditions at admission and pain relief

Information about clinical evolution time and V.A.S. was found in 417/453 (92.1%) and 260/453 (57.4%) of the medical records, respectively. On average, patients had 52,2 days of clinical evolution (CI95%, 48,3 to 56,1), V.A.S. of 8.2 (CI95%, 7,9 to 8,3) and showed pain relief (scale 0-100) of 54,5 points (CI95%, 52.2 to 56.8).

The average clinical evolution time, the V.A.S score and pain relief in women were 52 ± 4.0 days, 8.2 ± 1.42 , 55.5 ± 23.5 , respectively, and in men were 54 ± 4.1 , 7.9 ± 1.7 and 51.3 ± 24.1 . Adult patients had longer evolution time (p: 0.005); without statistical differences, young female adults and female adults showed higher V.A.S at admission than young and senior women; young male adults and male adults showed lower V.A.S at admission than young men and senior men (Figure 1).

TABLE 1. Sociodemographic characteristics.

Baseline characteristics	n: (%)	p
Age, years	56.9 ±12,7	NA
Gender		
Male	338/453 (74,6)	***
Female	115/453 (25,4)	
Marital status		
Married/Common Law	303/453 (66,9)	***
Single / Divorced / Widowed	150/453 (33,1)	
Socioeconomic status ^a		
High	10/170 (5,9)	***
Medium	86/170 (43,5)	
Low	74/170 (50,6)	

Age ±SD, a: differences presents medium and low socioeconomic status. *** p <0.001. X² test was used to establish differences.

The pain decreased while increasing the age group, especially in women, where statistical differences were evidenced when comparing the group of young people to senior adults ($p: 0.010$); in men, differences were found when comparing young or middle age groups to adult or senior groups ($p: 0.010$).

Among signs/symptoms, the most frequent were pain in lumbar/sacral/lower limb regions (98.2%), followed by rest pain that increases with position changes (82.8%) and sitting position (56.5%). A previous surgical intervention related to disc disease was the most frequent treatment (16.6%).

Most patients had received treatment by orthopedic specialists (47.7%) and physical therapy (38.4%) (Figure 2).

The clinical evolution time regarding signs/symptoms was higher in patients with cramps, previously treated by the Department of Orthopedics or with a surgical history of disc disease, but lower in those with allergies to opioids / NSAID ($p < 0.05$); at admission, the V.A.S. was higher in those patients previously treated by Physical Therapy ($p: < 0.05$); additionally, patients admitted with pain at rest/postural changes, sitting or currently managed with anal-

gesics (unspecified), had lower post-treatment scores ($p: < 0.05$) (Table S1-S4).

Modalities of alternative therapies employed.

In overall, the following 13 types of ATs were implemented with LDD patients: general pulsating magnetic field of 100 Gauss, local magnetic field of 100 Gauss, overall magnetic field of 200 Gauss, Metabolic Treatment with magnetic field of 100 Gauss, Metabolic Treatment with 200 Gauss magnetic field, Neural Therapy, Acupuncture, Electroacupuncture, and Electrostimulation, Moxibustion, Local Ozone, Intramuscular Paravertebral Ozone, Hydrotherapy, Vibration Therapy and LASER.

Effectiveness of Alternative Therapies (AT)

The median of pain relief (p25-p75) in the general population was 60 (40-70), with an interval from 50 to 60 points; 8 of 13 interventions provided an estimated median of pain relief lower than the one evidenced in the general population (Figure 3).

Table 2 shows pain relief among different types of AT, according to two treatment phases. When compared with the median pain relief in the general population, during

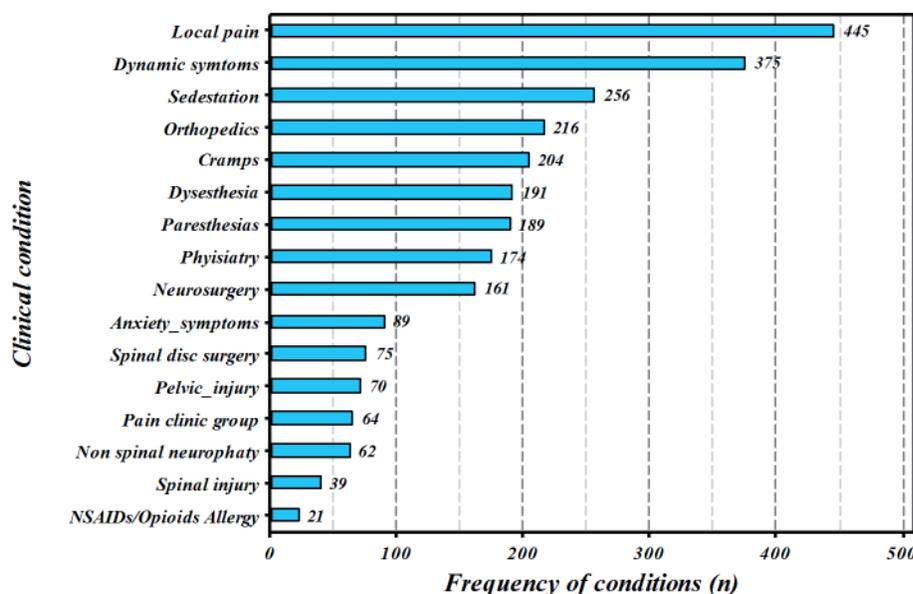


FIGURE 2. Frequency of signs, symptoms and medical history. Local pain: Lumbar, sacral or lower limbs, Dynamic symptoms: Pain at rest or in motion exchange. Orthopedics, Neurosurgery, Physiatry, Pain Clinic Group: History of previous treatment.

TABLE 2. Median relief pain comparison between phases of treatment and the general population.

Therapy	Treatment phases		First Vs Additional	General Vs First	General Vs Additional
	First	Additional	p-value	p-value	p-value
MF-100	50 (37,5)	50 (40,0)	0,280	0,006	0,002
MF-200	60 (40,0)	60 (30,0)	0,067	0,585	0,001
LF 50 (27,5)	60 (35,0)	0,836	0,142	0,584	
MMF-100	50 (50,0)	70 (30,0)	0,133	0,034	0,600
MMF-200	60 (30,0)	50 (50,0)	0,264	0,296	0,045
Neural	60 (40,0)	60 (30,0)	0,185	0,462	0,001
Acupuncture	50 (50,0)	55 (35,0)	0,497	0,065	0,451
Ozone	60 (30,0)	60 (27,5)	0,322	0,003	0,377
Moxibustion	50 (55,0)	40 (45,0)	0,906	0,343	0,178
Laser	50 (30,0)	50 (37,5)	0,563	0,045	0,062
Hydrotherapy	55 (40,0)	60 (20,0)	0,143	0,017	0,683
Vibration	60 (30,0)	60 (30,0)	0,797	0,023	0,085
Electrostimulation	60 (40,0)	45 (40,0)	0,360	0,889	0,465

Median, interquartile range (IQR). MF-100: magnetic field 100, MF-200: magnetic field 200. MMF: metabolic magnetic field. The differences between phases was established with U-Mann Whitney test and between general outcome and the first phase or additional phases (plus) was established with a Wilcoxon test, P-values were calculated with a two-tail hypothesis.

TABLE 3. Pain relief score at different times of the treatment with alternative therapies.

Treatment	n	Score pain (mean ±SD)		Difference (CI95%)	p-value
		Post-treat	Admission		
Total	260	45,5 ±24	81,5 ±15,2	-35,9 (-38,9, -33)	<0,001
2 months	5	54 ±33,6	82 ±10,9	-28 (-54,5, -1,5)	0,044
3-4 months	11	48,2 ±19,4	79,1 ±14,5	-30,9 (-43,9, -17,9)	<0,001
5-6 months	17	57,1 ±31,2	83,5 ±37,7	-26,5 (-42,2, -10,8)	0,005
>6 months	227	44,3 ±23,3	81,4 ±15,4	-37,1 (-40,3, -33,9)	<0,001

Score pain: 0-100 points. This analysis was done only in patients with both, admission and current score of pain information.

the first phase of treatment, 5 types of therapeutic interventions were less effective in relieving pain ($p < 0.05$); during additional phases, 4 interventions were less effective ($p < 0.05$). Among these interventions that showed low effectiveness, the estimated median pain relief remained at least in 50 points (data not shown).

In general, an absolute decrease in pain of 35 points was observed, in comparison to the pain measured in the admission; this decrease in pain was at least 25 points and as high as 37 points and was identified from the first two months of treatment (Table 3, Figure 4).

Discussion

In this research we were able to characterize patients treated by lumbar disc disease, with poor or no response to conventional treatment, then treated with AT; the effectiveness of these therapies was evaluated and a substantial improvement was found, but not related to clinical variables evidenced at admission.

All patients included in the study received a conventional treatment, 7 out of 10 received treatment for a medical-surgical specialty with skills and resources to treat

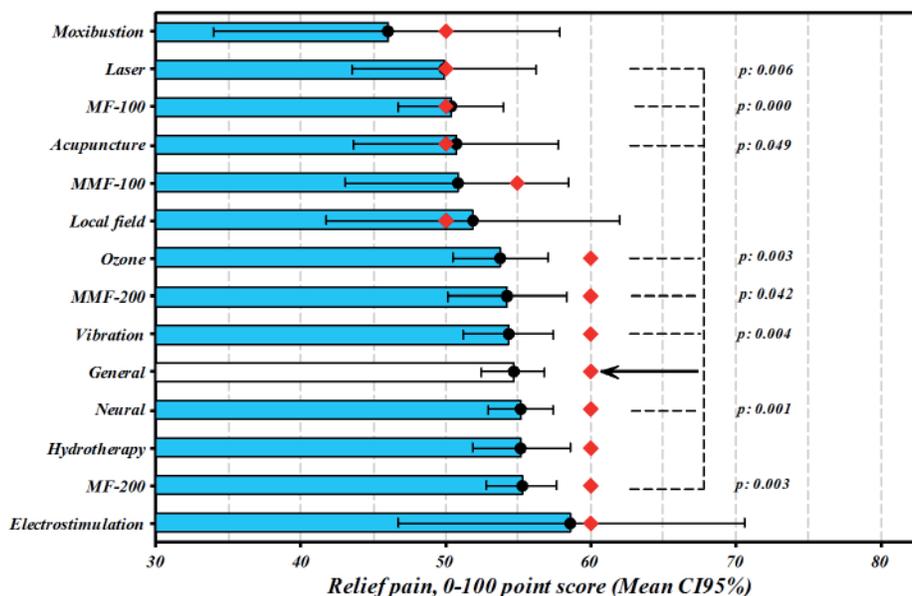


FIGURE 3. Comparison between pain relief and specific alternative therapies in the general population. MF: magnetic field; MMF: metabolic magnetic field; Black Circle: means; Red Diamonds: medians. A difference was established with a two-tail Wilcoxon test.

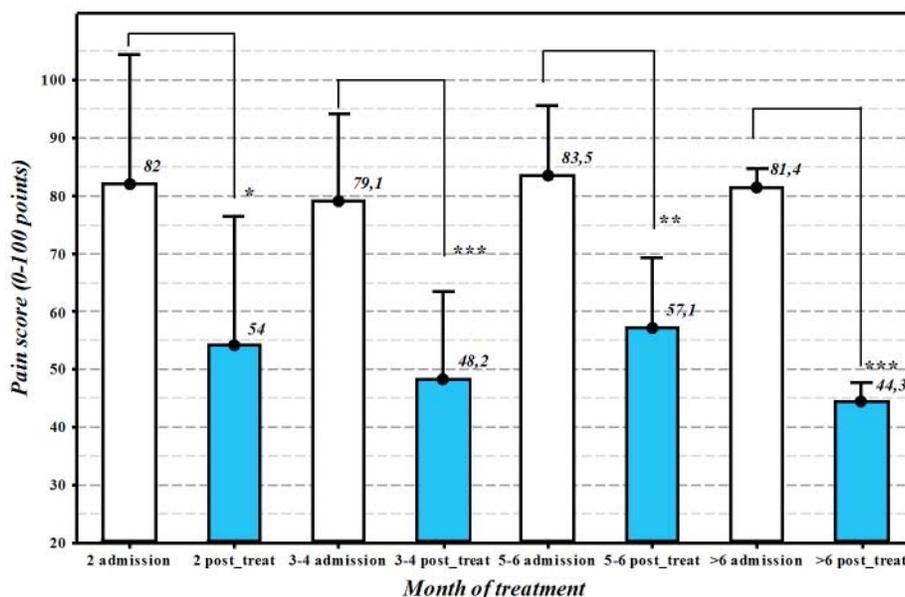


FIGURE 4. Mean pain score at admission and post-treatment at different times of pain treatment. Admission: pain at the admission, post-treatment: pain at the moment of review of the medical record. The difference between post-treatment – admission was established with a one-tail, paired t-test, with Bonferroni's adjusted. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

the pain (Orthopedics, Physical Medicine, Neurosurgery and Pain Clinic), they had 7 or more weeks of pain evolution and the V.A.S score at admission was high (> 8); These features showed that despite having received the usual treatment, the patients were suffering chronic low back pain, with high scores on the intensity assessment.

In the case of chronic skeletal muscle pain and chronic low back pain, the minimal reduction in pain score (scale 0-100), considered as significant was 20 points (1). The AT treatment in our study showed a reduction in pain of 50-60 points and an absolute reduction of 35 points after two months of treatment, which remained over 6 or more months of follow-up. Our results suggest that the use of AT has significant effect on chronic pain in patients with lumbar disc disease with no response to conventional treatment.

Comparison of combined treatment with respect to therapeutics used in an individually way can become difficult due to the small number of available studies, methodological limitations, heterogeneity in the inclusion criteria, follow-up periods and outcome measures. However, most research is oriented towards effectiveness of acupuncture in the treatment of nonspecific chronic pain in low back. The results of two meta-analysis showed a significant analgesic effect immediately after therapy (2, 3), but only one of them reported a sustained long term reduction of pain (3). Our results showed that pain relief related to acupuncture and other types of AT was sustained in early stages as in additional treatments.

Therapies using different forms of massage have shown to be effective in inducing analgesia right after therapy in patients with acute and subacute low back pain, but not in patients with chronic pain (2); This research showed a significant reduction, in the long term, in the intensity of chronic pain with the use of a vibrating massage.

Pulsed low-frequency magnetic fields produced 30% higher improvement in pain relief associated to FBSS (failed-back surgery syndrome), after 45 days of continuous treatment, with exposure of 30 minutes, twice a day (4). In our study, the reduction of chronic low back pain was presented with the use of magnetic fields at 100 and 200 Gauss of intensity, used for periods of one to two continuous hours, and once or twice a week during the follow-up time.

In medical evaluations made during 6 months, the application of ozone-oxygen mixtures in paraspinal muscles induced pain remission in 61% of patients with lumbar disc herniation who did not respond to a conservative treatment (5). Coinciding with these findings, this study found a significant reduction in pain intensity associated to long-term application of ozone.

In relation to conventional procedures, the epidural injection effectiveness has been assessed in studies reporting an improvement higher than 50% and 74 to 84% of patients treated with local anesthetic and local anesthetic plus betamethasone respectively, during the monitoring of 12 months (6). In addition, a higher than 40% improvement was reported in 55.5% and 63.2% of patients who were injected with Mepivacaine and Mepivacaine plus methylprednisolone respectively, during a 3-month follow-up (7). Positive results were also obtained when evaluating long-term injections of Lidocaine - Triamcinolone, Triamcinolone - Bupivacaine, Bupivacaine - Methylprednisolone and epidural steroids (8-11).

Our results showed that patients treated with NSAIDs, steroids, muscle relaxants and other conventional handlings, showed improvement scores of about 50%, but no differences with those not treated with these therapeutic strategies.

Among the methodological limitations, we shall mention the observational design and the use of a retrospective database containing the variables studied; both factors may influence the effectiveness of the AT, since we did not evaluate the effect of the combination and the specific number of AT; on the other hand, between the monitoring time intervals established, there was uniformity of time per patient and this may affect the accuracy of the results.

The results obtained suggest a significant effectiveness of AT in reducing pain in patients with lumbar disc disease, especially in those previously treated, without favorable response to conventional therapy. Pain improvement is evident from the second month of treatment and pain reduction is two to three times as established as significant in the studies of effectiveness in the treatment of musculoskeletal and chronic low back pain.

The effectiveness of AT to decrease pain depending on the possible therapeutic combinations and the number of sessions per therapy should be explored, in order to ob-

tain the minimum dose and more efficient combination to reduce pain. In addition, it is necessary to carry out prospective studies exploring the recovery of physical activity, quality of life and other indicators of functional improvement, as well as possible structural changes in diagnostic imaging.

LIST OF ABBREVIATIONS: LDD: Lumbar Disc Disease, AT: Alternative therapy, V.A.S: Visual Analog Scale, SES: Socioeconomic status, NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

ACKNOWLEDGEMENT: The authors would like to thank the Academic Vice-President's Office of Fundación Universitaria Juan N. Corpas for its financial support of this research. And the fifth- year medical students Laura Caballero and Inge Bulla, who worked on the phases of the proposed research and data collection respectively.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare that they do not have a conflict of interest.

FUNDING SOURCE: The database was provided by UNIMED

AUTHORSHIP: All authors made substantial contributions to the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article and final approval of the version to be submitted.

References

1. Benyamin RM, Manchikanti L, Parr AT, Diwan S, Singh V, Falco FJ, et al. The effectiveness of lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic low back and lower extremity pain. *Pain Physician*. 2012 Jul-Aug;15(4):E363-404
2. Furlan AD, Yazdi F, Tsertsvadze A, Gross A, Van Tulder M, Santaguida L, et al. Complementary and Alternative Therapies for Back Pain II. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56304/>
3. Manheimer E, White A, Berman B, Forys K, Ernst E. Meta-Analysis: Acupuncture for Low Back Pain. *Ann Intern Med*. 2005; Abr 19;142(8):651-63
4. Harper WL, Schmidt WK, Kubat NJ, Isenberg RA. An open-label pilot study of pulsed electromagnetic field therapy in the treatment of failed back surgery syndrome pain. *Int Med Case Rep J*. 2014 Dec 31;8:13-22. doi:10.2147/IMCRJ.S73068. eCollection 2015.
5. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Jun 1;34(13):1337-44. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181a3c18d.
6. Manchikanti L, Singh V, Falco FJE, Cash KA, Pampati V. Evaluation of the effectiveness of lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic pain of lumbar disc herniation or radiculitis: A randomized, double-blind, controlled trial. *Pain Physician* 2010 Jul- Aug; 13(4):343-355.
7. Fukusaki M, Kobayashi I, Hara T, Sumikawa K. Symptoms of spinal stenosis do not improve after epidural steroid injection. *Clin J Pain*. 1998 Jun; 14 (2):148-151.
8. Lee JH, An JH, Lee SH. Comparison of the effectiveness of interlaminar and bilateral transforaminal epidural steroid injections in treatment of patients with lumbosacral disc herniation and spinal stenosis. *Clin J Pain* 2009 Mar - Apr; 25 (3):206-210. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181878f9e.
9. Koc Z, Ozcakar S, Sivrioglu K, Gurbet A, Kucukoglu S. Effectiveness of physical therapy and epidural steroid injections in lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009 May 1; 34 (10): 985-9. doi: 10.1097/BRS.0b013e31819c0a6b
10. Wilson-MacDonald J, Burt G, Griffin D, Glynn C. Epidural steroid injection for nerve root compression: A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Mar; 87 (3):352-355.
11. Kapural L, Mekhail N, Bena J, McLain R, Tetzlaff J, Kapural M, et al. Value of the magnetic resonance imaging in patients with painful lumbar spinal stenosis (LSS) undergoing lumbar epidural steroid injections. *Clin J Pain* 2007 Sept; 23 (7):571-5.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

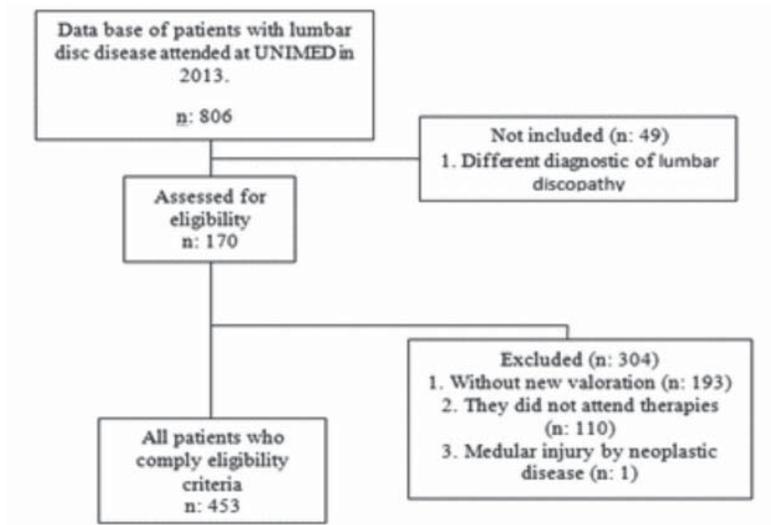


FIGURE S1. Selection algorithm of patients diagnosed with lumbar discopathy treated at UNIMED with alternative therapies in 2013.

TABLE S1. Clinical conditions related to the time evolution of signs / symptoms (days).

Condition at admission	Yes	No	p- value
	n ($\bar{X} \pm SD$)	n ($\bar{X} \pm SD$)	
Signs/Symptoms			
Local pain	409 (52,4 ±40,6)	8 (44,9 ±32,8)	0,545
Dynamic symptoms	351 (52,4 ±41,9)	66 (51,4 ±31,5)	0,825
Sedestation	236 (53,3 ±46,8)	181 (50,8 ±30,3)	0,500
Cramps	192 (56,9 ±47,9)	225 (48,2 ±32,4)	0,034
Paresthesia	180 (54,2 ±38,6)	237 (50,7 ±41,8)	0,380
Dysesthesia	184 (56,5 ±50,0)	233 (48,8 ±30,5)	0,067
Background			
Pelvic trauma	68 (48,6 ±30,9)	349 (52,9 ± 42,1)	0,327
Spinal injury	39 (47,5 ±32,0)	378 (52,7 ±41,2)	0,384
Surgical – Discopathy	71 (62,7 ±35,4)	346 (50,1 ±41,1)	0,009
Peripheral neuropathy	57 (58,7 ±48,3)	360 (51,2 ±39,0)	0,272
Psychiatric	77 (53,2 ±28,9)	340 (52,0 ±42,7)	0,778
Allergy Opioid/NSAID	18 (36,4 ±22,2)	399 (52,9 ±40,9)	0,007
Orthopedics	207 (56,2 ±45,0)	210 (48,3 ±35,1)	0,044
Neurosurgery	155 (50,9 ±32,4)	262 (50,3 ±44,6)	0,583
Physiatry	169 (56,6 ±47,6)	248 (49,3 ±34,5)	0,086
Pain management clinic	62 (53,0 ±28,6)	355 (52,1 ±42,2)	0,843

\bar{X} : mean; SD standard deviation, V.A.S.: Visual Analog Scale. Local pain: lumbar, sacral or lower limbs, Dynamic Symptoms: pain at rest or in motion changes. Orthopedics / Neurosurgery / Physical Medicine / Pain Management Clinic: History of previous treatment.

TABLE S2. Clinical conditions related to pain score at admission (V.A.S.)

Condition at admission	Yes	No	p- value
	n ($\bar{X} \pm SD$)	n ($\bar{X} \pm SD$)	
Signs/Symptoms			
Local pain	255 (8,16 ±1,51)	5 (7,60 ±2,07)	0,415
Dynamic symptoms	224 (8,17 ±1,49)	36 (7,97 ±1,68)	0,463
Sedestation	147 (8,13 ±1,65)	113 (8,17 ±1,32)	0,828
Cramps	128 (8,24 ±1,43)	132 (8,05 ±1,59)	0,312
Paresthesia	123 (8,29 ±1,54)	137 (8,01 ±1,49)	0,131
Dysesthesia	118 (8,09 ±1,63)	142 (8,19 ±1,42)	0,597
Background			
Pelvic trauma	44 (8,43 ±1,39)	216 (8,09 ± 1,54)	0,146
Spinal injury	25 (8,44 ±1,08)	235 (8,11 ±1,55)	0,183
Surgical – Discopathy	39 (8,03 ±1,56)	221 (8,17 ±1,51)	0,602
Peripheral neuropathy	36 (7,69 ±1,43)	224 (8,22 ±1,52)	0,051
Psychiatric	44 (8,05 ±1,46)	216 (8,17 ±1,53)	0,621
Allergy Opioid/NSAID	9 (8,11 ±1,45)	251 (8,15 ±1,52)	0,943
Orthopedics	136 (8,24 ±1,46)	124 (8,04 ±1,57)	0,285
Neurosurgery	94 (8,01 ±1,67)	166 (8,22 ±1,42)	0,301
Physiatry	111 (8,40 ±1,26)	149 (7,96 ±1,66)	0,016
Pain management clinic	42 (8,29 ±1,33)	218 (8,12 ±1,55)	0,473

\bar{X} : mean; SD standard deviation, V.A.S.: Visual Analog Scale. Local pain: lumbar, sacral or lower limbs, Dynamic Symptoms: pain at rest or in motion changes. Orthopedics / Neurosurgery / Physical Medicine / Pain Management Clinic: History of previous treatment.

TABLE S3. Clinical conditions related to pain improvement (scale 0-100).

Condition at admission	Yes	No	p- value
	n ($\bar{X} \pm SD$)	n ($\bar{X} \pm SD$)	
Signs/Symptoms			
Local pain	445 (54,6 ±23,7)	8 (43,1 ±19,8)	0,149
Dynamic symptoms	375 (53,3 ±23,8)	78 (60,0 ±22,8)	0,021
Sedestation	256 (52,2 ±23,8)	197 (57,3 ±23,3)	0,022
Cramps	204 (56,7 ±23,2)	249 (52,6 ±24,0)	0,060
Paresthesia	189 (56,2 ±22,6)	264 (53,2 ±24,4)	0,171
Dysesthesia	191 (53,2 ±22,6)	262 (55,3 ±42,5)	0,335
Background			
Pelvic trauma	70 (53,0 ±24,5)	383 (54,7 ± 23,7)	0,592
Spinal Injury	39 (60,3 ±19,7)	414 (53,9 ±24,0)	0,064
Surgical – Discopathy	75 (53,1 ±24,4)	378 (54,7 ±23,6)	0,594
Peripheral neuropathy	62 (57,9 ±23,1)	391 (53,9 ±23,8)	0,051
Psychiatric	89 (52,2 ±24,6)	364 (55,0 ±23,5)	0,347
Allergy Opioid/NSAID	21 (46,2 ±25,6)	432 (54,8 ±23,6)	0,144
Orthopedics	216 (54,4 ±24,1)	237 (54,5 ±23,4)	0,973
Neurosurgery	161 (54,0 ±23,0)	292 (54,7 ±24,1)	0,756
Physiatry	174 (53,4 ±23,7)	279 (55,1 ±23,7)	0,459
Pain management clinic	64 (53,6 ±24,6)	389 (54,6 ±23,6)	0,767

\bar{X} : mean; SD standard deviation, V.A.S.: Visual Analog Scale. Local pain: lumbar, sacral or lower limbs, dynamic Symptoms: pain at rest or in motion changes. Orthopedics / Neurosurgery / Physical Medicine / Pain Management Clinic: History of previous treatment.

TABLE S4. Improvement according to clinical conditions.

Condition at admission	Yes	No	p- value
	n ($\bar{X} \pm SD$)	n ($\bar{X} \pm SD$)	
Current management			
Neurosurgery	82 (54,8 ±24,5)	371 (54,4 ±23,6)	0,876
Orthopedics	106 (56,3 ±25,8)	347 (53,9 ±23,0)	0,381
Physiatry	93 (55,8 ±24,5)	360 (54,1 ±23,5)	0,543
PainClinic	40 (53,3 ±28,8)	413 (54,6 ±23,2)	0,783
Analgesic	240 (51,6 ±23,6)	212 (57,7 ±23,5)	0,007
NSAIDS	123(51,3 ±21,3)	330 (55,6 ±24,5)	0,068
Opioids	94 (50,5 ±23,5)	359 (55,5 ±23,7)	0,069
Other analgesics	179 (55,4 ±22,5)	274 (53,8 ±24,5)	0,481
Antidepressants	86 (51,2 ±21,3)	367 (55,2 ±24,2)	0,125
Vitamins	45 (50,4 ±25,8)	407 (54,9 ±23,5)	0,272
Corticosteroids	32 (47,8 ±25,4)	421 (54,9 ±23,5)	0,133
Muscle relaxants	31 (52,9 ±27,0)	419 (54,6 ±23,5)	0,742
Past management			
Usual analgesics	309 (55,2±23,9)	144 (52,7 ± 23,3)	0,285
Corticosteroids	46 (49,9 ±24,1)	407 (55,0 ±23,6)	0,182
Vitamins	52 (53,5 ±24,8)	401 (54,6 ±23,6)	0,763
Antidepressants	91(52,6 ±21,7)	362 (54,9 ±24,2)	0,389
Muscle relaxants	56 (52,9 ±24,9)	397 (54,6 ±23,6)	0,631

\bar{X} : mean, SD standard deviation, V.A.S.: Visual Analog Scale. Past management: last three months.

Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus: visión práctica para el médico de atención primaria

José Antonio Páez¹; Javier Dario Triana²; Miguel Ángel Ruiz³; Karla Melissa Masmela³; Yesica Alejandra Parada³; Camila Alejandra Peña³; Carlos Mario Perdomo³; Raúl Alejandro Quintanilla³; Andrés Felipe Ramirez³; Erika Sofia Villamil³

¹ Médico Internista Fundación Universitaria San Martín, Epidemiología en Universidad del Área Andina, Residente de medicina crítica y terapia intensiva en Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

² Neurólogo, Clínica de Marly y Hospital San José.

³ Estudiantes semillero de neurología y neurociencias, Facultad de medicina, Fundación Universitaria Juan N, Corpas

² Médico y cirujano general, especialista en epidemiología y magister en educación.

Resumen

La diabetes es una enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no la puede utilizar con eficacia, derivando en serias complicaciones e incrementando el riesgo de muerte. Según el último informe de la OMS se aprecia un marcado aumento de la carga global de diabetes pasando de 180 millones de personas con esta enfermedad en 1980 a 422 millones en 2014, por lo cual esta organización recomienda mejorar la vigilancia, prevención y control de la diabetes y sus complicaciones. De acuerdo con la metodología, se realizó una búsqueda sistemática en Medline. Las palabras clave empleadas fueron: “Neuropatía diabética”, “nefropatía diabética”, “diabetes mellitus”, “enfermedad cardiovascular” y “pie diabético”. En la búsqueda inicial fueron seleccionados 218 artículos originales y de revisión publicados en los últimos cinco años de los cuales 83 cumplían los criterios establecidos, su análisis permitió el desarrollo de un artículo de fácil comprensión enfocado en la fisiopatología y diagnóstico clínico de las complicación anteriormente mencionadas que responde a la problemática mundial en la cual la demanda de pacientes diabéticos supera la oferta de especialistas y en donde el médico de atención primaria juega un papel fundamental en el manejo de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: neuropatía diabética, nefropatía diabética, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, pie diabético.

Chronic complications of diabetes mellitus: practical vision for the primary care physician

Diabetes is a chronic disease that is triggered when the pancreas does not produce enough insulin or when the body can't use it

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Ruiz
miguel-ruiz@juanncorpas.edu.co

Como citar: Páez JA, Triana JD, Ruiz MA, Masmela KM, Parada YA, CA Peña, et al. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Cuarzo 2016; 22 (1): 13-38.

Recibido: 10 de febrero de 2016.

Aceptado: 15 de abril de 2016.

Publicado: 30 de junio de 2016.

Licencia creative commons



effectively, leading to serious complications and increasing the risk of death. According to the latest WHO report, there is a marked increase in the global burden of diabetes, from 180 million people with diabetes in 1980 to 422 million in 2014, which is why it recommends improved surveillance, prevention and control of diabetes and its complications. According to the methodology, a systematic search was conducted in Medline. The keywords used were: “Diabetic neuropathy”, “diabetic nephropathy”, “diabetes mellitus”, “cardiovascular disease” and “diabetic foot” In the initial search, 218 original and review articles published in the last five years were selected, of which 83 met the established criteria, their analysis allowed the development of an article of easy understanding focused on the pathophysiology and clinical diagnosis of the aforementioned complications that responds to the global problem in which the demand of diabetic patients surpasses the offer of specialists and In which the primary care physician plays a fundamental role in the management of these patients.

KEYWORDS: Diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetes mellitus, cardiovascular disease, diabetic foot.

Introducción

La diabetes mellitus continúa en aumento y es una de las principales causas de muerte a nivel mundial (1). Según datos publicados para el año 2012 del observatorio colombiano para la diabetes, la tasa más alta reportada de esta enfermedad en Colombia fue de 1851 personas/100.000 hab. en Risaralda, seguida de Santander con 1770 personas/100.000 hab. luego se encuentra Bogotá con 1664 personas/100.000 hab. y Antioquia con 1653 personas/100.000 hab (2). Todos los tipos de diabetes pueden provocar complicaciones en distintas partes del organismo e incrementar el riesgo de muerte, dentro de las principales complicaciones crónicas tenemos: polineuropatía, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, pérdida de la visión, inmunosupresión entre otras (1). Lo anteriormente expuesto demuestra indiscutiblemente que la DM es una enfermedad con alta prevalencia en Colombia y el mundo cuya demanda según datos del American Diabetes Association (ADA 2016) supera la oferta de especialistas endocrinólogos, internistas, nefrólogos, cardiólogos entre otros, por lo tanto, se plantea la necesidad de que el médico de atención primaria cuente con las competencias necesaria para el abordaje de estos pacientes (3). Este artículo pretende mediante una búsqueda sistemática de la literatura actual, dar al médico de atención primaria una visión práctica de las siguientes complicaciones crónicas asociadas a la DM: polineuropatía, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica, con el objetivo de complementar de una forma fácil y rápida la atención de los pacientes diabéticos.

Neuropatía diabética

Definición

La neuropatía diabética se define como la presencia de síntomas o signos de disfunción de nervios periféricos en pacientes con diabetes después de la exclusión de otras causas. Se ha dicho que, más que una entidad, es un grupo heterogéneo de enfermedades que presentan un amplio rango de anormalidades. Actualmente la neuropatía diabética es la neuropatía más frecuentemente identificada en clínica, afectando hasta 50% de los pacientes diabéticos al cabo de 25 años de evolución. La pérdida de sensibilidad protectora causa úlceras de los pies que afectan al 15% de los diabéticos en algún momento de su vida a lo cual se atribuyen dos tercios de las amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores en pacientes con DM (4-7).

Epidemiología

Según el último informe mundial publicado por la OMS en el año 2016, el número de personas con diagnóstico de DM ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014 y el número de muertes para el año 2012 fue de 1.5 millones (1). En México, se ha reportado que el 60% de pacientes con diabetes tipo 2 presentan alguna forma de neuropatía diabética y su frecuencia depende de la duración de la diabetes (8). La Asociación Colombiana de Diabetes ha estimado que el 7 % de la población colombiana mayor de 30 años tiene Diabetes tipo 2 y alrededor de un 30 a 40% de los afectados desconocen su enfermedad (2).

Fisiopatología

El enfoque fisiopatológico actual de la neuropatía diabética contempla múltiples causas las cuales se agrupan en aspectos metabólicos (ej: daño oxidativo, osmótico e inflamatorio-autoinmune) y vasculares (5,8-12):

Aspectos metabólicos

Los aspectos metabólicos de la fisiopatología se resumen en la figura 1. Con la hiperglicemia, la glucosa que entra al axón y a la célula de Schwann, bajo la acción de la aldosa-reductasa se transforma en sorbitol, produciendo hiperosmolaridad y edema. Además, aumenta la concentración de NADP⁺ frente a la disminución de NADPH, paralizando la regeneración del glutatión, impidiendo la neutralización de los radicales libres y nitrosilantes, pro-

duciendo daño oxidativo. Por otro lado, la mayor oferta de NADH desvía el metabolismo glucídico hacia diacilglicerol (DAG), activador de la proteína-kinasa-C (PKC), la que a su vez induce la producción de los mediadores TGF- β 1 (*transforming-growth factor* beta-uno) y NF- κ β (*Nuclear Factor Kappa beta*), estimulantes ambos de la inflamación y la fibrosis. Lo anterior explica en parte los fenómenos que conllevan al edema y al estrés oxidativo en los nervios periféricos. Ahora hablaremos de la glicosilación no enzimática de las proteínas en la neuropatía, evento fisiopatológico que reúne características metabólicas e inflamatorias. Existe una reacción en la cual se acumulan proteínas irreversiblemente glicosiladas, denominadas productos de glicosilación avanzada (AGE), en diferentes estructuras del cuerpo humano, esta reacción se conoce como “reacción de Meillard”. Esto se intensifica en personas diabéticas, acumulándose en el cristalino del

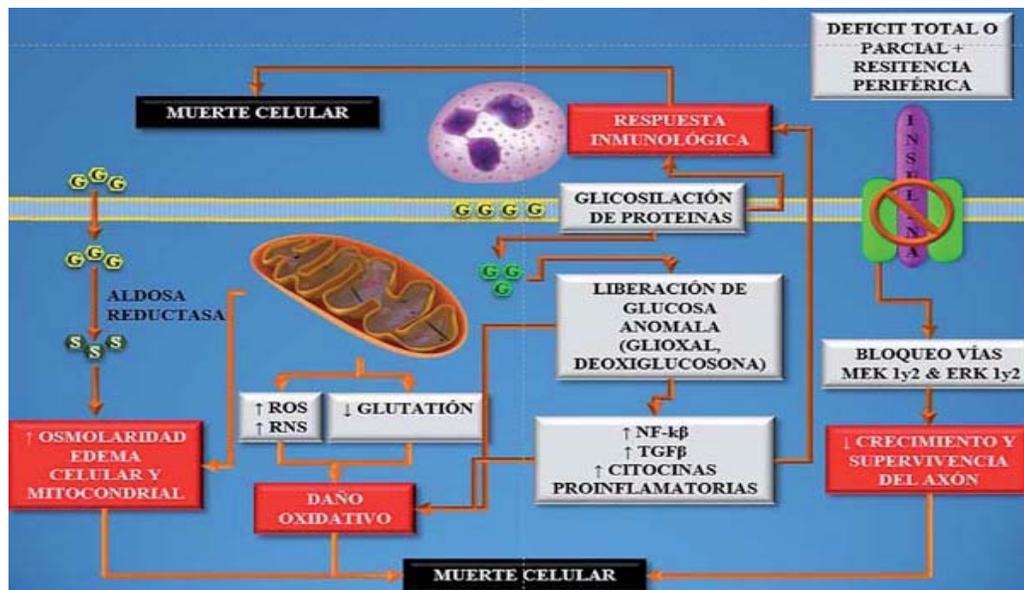


FIGURA 1. Mecanismos metabólicos de la fisiopatología de la polineuropatía diabética. En esta grafica se resumen cuatro importantes mecanismos que llevan a la lesión y apoptosis de las células de Schwann. 1. Daño osmótico producido por el aumento (\uparrow) de sorbitol (S) el cual causa edema celular y mitocondrial; 2. Daño oxidativo dado por el aumento (\uparrow) en la concentración de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS) y al mismo tiempo disminución (\downarrow) de la concentración de glutatión el cual tiene importantes propiedades antioxidantes. Este mecanismo oxidativo también se aumenta cuando se liberan sustancias derivadas de la glicosilación avanzada de proteínas, cuando aumentan las sustancias proinflamatorias y cuando disminuye la capacidad de captar glucosa por déficit total o parcial o resistencia a la insulina; 3. Disminución (\downarrow) de las señales intracelulares que favorecen la supervivencia y crecimiento del axón dado por resistencia periférica, disminución y en mayor medida bloqueo total de la producción de insulina y 4. Activación de la respuesta inflamatoria por dos mecanismos principales, el primero es el aumento en la concentración del factor nuclear kappa-beta y el factor de crecimiento transformante beta (NF- κ β y TGF β respectivamente) así como de diferentes interleuquinas proinflamatorias, y el segundo mecanismo depende del reconocimiento de las proteínas glicosiladas que actúan como neoantígenos favoreciendo la destrucción celular mediada por el sistema inmune. Imagen adaptada de: Olmos PR, Niklitschek S, Olmos RI, Faúndez JI, Quezada TA, Bozinovic MA. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. Rev Médica Chile. 2012;140(12):1593–1605.

ojo, el colágeno de las membranas basales y en el componente proteico de la mielina en el sistema nervioso periférico. El proceso de glicosilación de las proteínas puede dividirse en tres fases: iniciación, propagación y finalmente el producto de glicosilación avanzada (AGE) (5,8-12).

En la iniciación, la glucosa reacciona con los residuos amino del aminoácido lisina formando un producto llamado “producto Amadori” (un ejemplo de producto Amadori es la hemoglobina glicosilada), este producto tiene dos destinos posibles: el primero es que si la glucemia se normaliza, entonces este se desglicosila desprendiéndose de la proteína sin dejar daño alguno, sin embargo, la glucosa desprendida pierde sus propiedades y puede convertirse en moléculas de radicales libres violentamente oxidantes (glioxal y 3-deoxiglucosona). Por otro lado, si la hiperglucemia persiste, el producto Amadori sufrirá nuevas oxidaciones en la fase siguiente (fase de propagación). La fase de propagación parte desde la desglicosilación del producto Amadori cuyos resultados son moléculas de radicales libres altamente oxidantes (glioxal y 3-deoxiglucosona), estas moléculas tienen la tendencia a formar productos de glicosilación que como están unidos a una sola proteína, no forman puentes entre ellas (pirralina y N-carboximetil-lisina) (5,8-12).

La fase de la glicosilación avanzada comienza con la unión de la pirralina y la N-carboximetil-lisina con una segunda proteína, formando AGEs no fluorescentes con capacidad de formar puentes, los cuales reciben los nombres de “puentes DOLD” y “puentes GOLD” con lo que se altera definitivamente la estructura terciaria y cuaternaria de las proteínas. Además de los puentes DOLD y GOLD, también se generan AGE que forman puentes entre la lisina de una proteína con la arginina de otra. Entre ellos están el “puente glucosespano” y el “puente pentosidina”. En los nervios periféricos, la glicosilación del componente proteico de la mielina hace a ésta apetecible para ser fagocitada por macrófagos que tienen receptores de AGE (RAGE), contribuyendo así, junto con la glicosilación de la tubulina (lo que altera el transporte axonal) a la génesis de la neuropatía diabética. Además de los mecanismos ya expuestos, existen otros mediante los cuales se produce estrés oxidativo adicional, dentro de éstos sobresale el de la auto-oxidación de la glucosa y su relación con la glicosilación. La glucosa en presencia de iones de hierro y cobre y habiéndose transformado en hidroxialdeído (reacción reversible que se produce en presencia de agua) se convierte en un anión radical de enediol, el

cual es una molécula inestable que se transforma a su vez en un ketoaldehído como los ya mencionados glioxal y 3-deoxiglucosona produciéndose entonces reducción de la actividad del ciclo de regeneración del glutatión el cual es el principal agente antioxidante de la célula. Cabe resaltar que en el caso de la neuropatía autonómica el mecanismo de daño difiere en ciertos aspectos, una neurona autonómica (simpática) postganglionar típica tiene canales de sodio en la membrana plasmática, en el caso de la DM crónicamente descompensada, el componente alfa del canal de sodio se oxida, de modo que la neurona postganglionar no es capaz de generar sus propios potenciales de acción, esta oxidación se debe a que en condiciones de hiperglucemia, en la neurona autonómica se intensificarían los fenómenos químicos debidos al déficit de NADPH y depleción de glutatión (5,8-12).

Es importante mencionar que la insulina por si misma estimula una serie de factores de crecimiento neuronal que favorecen la reparación y crecimiento del sistema nervioso, en el caso de los pacientes con DM tipo 1 (DM1) esta capacidad se ve afectada ya que hay ausencia de insulina endógena y puede producir manifestaciones tempranas de neuropatía diabética antes que los mecanismos dependientes de hiperglucemia crónica hayan generado el daño suficiente sobre los nervios periféricos. La insulina estimula dos tipos de receptores en la neurona, estos son los Trk-A y P75-NTR, mediante estos receptores la neurona controla como se dijo anteriormente algunos procesos de crecimiento, desarrollo y reparación a nivel del sistema nervioso periférico. Debido a la unión del factor de crecimiento neuronal con el receptor Trk-A se activa una cascada de señalización intracelular que estimula las MPP-Kinasas y estas a su vez activan a las vías MEK 1y2 y ERK 1y2, estimulando el crecimiento neuronal. Por su parte las vías que usan RSK vía ERK y, AKT vía PI3-kinasa estimulan la supervivencia neuronal, a través de la activación de Bcl-2 y la inhibición de P53, lo anteriormente nombrado corresponde a la vía del TrkA, por otro lado, la vía del P75-NTR por sí sola podría desencadenar mecanismos de apoptosis neuronal, pero de forma afortunada las señales de esta vía son silenciadas por las de la vía Trk-A. La apoptosis neuronal es estimulada también por la vía MKK4-Bax por la disminución de los factores de crecimiento neuronal que como nombramos antes son activados por la insulina. Desde el punto de vista inflamatorio-autoinmune las neuropatías diabéticas no sólo se limitan a la radículo-plexopatía lumbosacra, sino que también incluyen a la radículo-plexopatía cervical,

la radiculopatía torácica, y las neuropatías craneales. En estos casos predomina la pérdida axonal y la infiltración leucocitaria que ocurre en este tipo de neuropatías. En la neuropatía diabética de fisiopatología principalmente inflamatorio-autoinmune, el metabolismo intraneuronal de la glucosa se desviaría predominantemente hacia la producción de citocinas proinflamatorias y fibrogénicas como el NF- κ B (Nuclear Factor Kappa beta) y el TGF β (Transforming Growth Factor-beta) (5,8-12).

Aspectos vasculares

Tradicionalmente se ha dicho que la microangiopatía intervendría en la génesis de la neuropatía diabética. Para debatir acerca de esta hipótesis es necesario tener en cuenta dos aspectos importantes de la circulación de los nervios periféricos, por un lado tenemos que cada nervio periférico cuenta con la irrigación de dos sistemas arteriolariales que debido a la localización de sus ramas reciben el nombre de circulación intrínseca y extrínseca; la circulación intrínseca proporciona capilares cuyo flujo en su interior se dirige desde la porción distal hacia la proximal del nervio y la circulación extrínseca proporciona capilares cuyo flujo en su interior se dirige desde la porción proximal hacia la distal. Esta disposición anatómica que además cuenta con múltiples anastomosis entre ambos sistemas asegura que los nervios periféricos cuenten con un adecuado aporte de oxígeno y nutrientes provenientes de la sangre, de modo que resulta difícil que la microangiopatía diabética por sí sola pueda producir daño isquémico suficiente en el sistema nervioso periférico que lleve al déficit sensitivo y motor característico de la neuropatía diabética. Por otro lado, existe un aspecto importante en la anatomía de las vénulas que se encuentran en los nervios periféricos que apoyarían la hipótesis vascular, esta teoría de “válvula venosa” se basa en la explicación que cuando una vénula atraviesa el perineuro lo hace en ángulo oblicuo, de modo que un pequeño aumento en la presión del endoneuro produce una obstrucción parcial del flujo venoso limitando la circulación y produciendo isquemia. Este mecanismo adquiere mayor importancia en los nervios que atraviesan canales osteofibrosos inextensibles (ej: canal carpiano y tarsiano) y también los trayectos de nervios craneales (5,8-12).

Cuadro clínico

Los órganos del cuerpo se ven afectados de forma crónica en la DM por múltiples factores (ej: hiperglucemia crónica, estrés oxidativo, hipoxia tisular, predisposición

genética, etc.). Dentro de las principales complicaciones crónicas de la diabetes encontramos aquellas que clásicamente se clasifican como de origen microvascular (ejp: Polineuropatía, la retinopatía, la nefropatía diabética) y macrovascular (ejp: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica). En la retinopatía diabética se observa puntos rojos que consisten en pequeños aneurismas de los capilares (microaneurismas) y pequeñas hemorragias causadas por la ruptura de los mismos (microhemorragias). También se pueden observar exudados causados por salida de lipoproteínas (13-15).

La polineuropatía diabética es un grupo de afecciones del sistema nervioso periférico producidas por la DM, estando relacionadas principalmente con su duración y severidad. Ésta puede llegar a producir defectos motores y sensitivos severos al afectar fibras mielínicas gruesas (lo cual genera pérdida de la sensación vibratoria y alteración de la propiocepción) o fibras mielínicas finas (produciendo un deterioro de la sensibilidad dolorosa, el tacto ligero y la temperatura). La presencia de úlceras en los pies es la expresión máxima del compromiso neuropático, determinada por las alteraciones sensitivas, motoras y autonómicas, siendo las úlceras un indicador de neuropatía avanzada, las cuales generan de por sí un importante grado de incapacidad física para el paciente. Para el estudio de la neuropatía es fundamental la realización de una buena historia clínica, una minuciosa exploración física y neurológica dirigida especialmente a la detección de alteraciones sensitivas y motoras, complementada con un examen neurofisiológico general. Las manifestaciones clínicas de la neuropatía diabética dependen del tipo y de la distribución de las poblaciones de nervios afectados, el grado de lesión y el curso de la enfermedad. Existen formas de presentación clínica simétricas y difusas, como la clásica polineuropatía diabética distal de predominio sensitivo (en guante o calcetín), y las formas asimétricas, como las mononeuropatías, lo cual determina un amplio abanico de signos y síntomas. Cuando compromete los nervios motores encontramos debilidad muscular, fatiga, calambres, fasciculaciones, atrofia distal y disminución de los reflejos, si se afectan los nervios sensitivos que conducen el dolor, la temperatura, y el sentido de la posición, habrá disestesias, parestesias, dolor, sensación de quemazón y/o frialdad, hipersensibilidad y ataxia sensitiva y cuando implica disfunción autonómica se encuentra hipotensión arterial postural, alteraciones en el

tubo digestivo, el sistema urinario, la función respiratoria y cardiovascular, anhidrosis, incontinencia esfinteriana e impotencia sexual (16-18)

Diagnóstico

Dado que la neuropatía periférica se encuentra dentro de las complicaciones más frecuentes de la DM es fundamental detectarla a tiempo con el objetivo de ofrecer atención temprana. Actualmente se considera que los estudios neurofisiológicos (ejp: medición de la velocidad de conducción nerviosa y electromiografía) son los métodos más objetivos de diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad, sin embargo, no se considera su uso de rutina para el diagnóstico de neuropatía en pacientes con DM, sino más bien, deben ser reservados para establecer la gravedad o para cuando existan dudas en cuanto al diagnóstico (4,6,19). Es fundamental que se descarten otras patologías neurológicas que puedan equivocar el diagnóstico (ejp: enfermedad cerebro vascular, tumores del sistema nervio-

so, enfermedades desmielinizantes y neurodegenerativas entre otras). Existe una serie de métodos diagnósticos sencillos, enfocados en las manifestaciones clínicas y el examen clínico neurológico de los pacientes, los cuales nos ayudan a establecer la impresión diagnóstica de polineuropatía diabética. Dentro de los más destacados se encuentran:

1. Examen clínico neurológico: el examen clínico neurológico (Tabla 1) es un instrumento compuesto por: 1. Medición de la sensibilidad del pie (percepción de la posición, pinprick test, sensibilidad a estímulos ligeros y vibración), 2. Evaluación de los reflejos en los miembros inferiores, 3. Nivel anatómico por debajo del cual la sensibilidad a estímulos ligeros se encuentra alterada, 4. Fuerza muscular y 5. Reflejo aquiliano. El puntaje máximo es 33, un puntaje de cero indica ausencia de polineuropatía diabética sintomática, de uno a nueve indica polineuropatía leve, de 10 a 18 moderada y de 19 a 33 polineuropatía severa (7,20).

TABLA 1. Examen clínico neurológico.

ÍTEM	PUNTAJE	DESCRIPCIÓN
Sensibilidad del pie Pinprick test Toque ligero Vibración Posición		0= normal 2= Alterado en comparación con sensibilidad proximal 4= Ausente
Nivel por debajo del cual la sensación está alterada		0= Normal 1= Dedo del pie 2= Región media del pie en sentido transversal 3= Tobillo 4= Mitad de la pantorrilla 5= Rodilla
Fuerza muscular Dorsiflexión del pie y extensión del dedo gordo del pie Extensión del tobillo		0 = Normal 2= Alterado 4= Ausente
Reflejo aquiliano		0= Normal 2= alterado en comparación con el lado contrario 4= Ausente

Adaptado de: Yang Z, Chen R, Zhang Y, Huang Y, Hong T, Sun F, et al. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. En: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [Consultado 2017 Mar 5]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010974>

2. Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI): es un instrumento que incluye dos partes, primero un cuestionario con 15 preguntas (Tabla 2) y segundo (Tabla 3) un examen clínico del pie del paciente. El cuestionario indaga sobre síntomas sensoriales positivos (ejp: dolor, sensación de calor, hormigueo), negativos (ejp: entumecimiento), calambres, debilidad muscular, piel agrietada y amputaciones. Es posible definir el diagnóstico clínico de neuropatía con 7 o más respuestas afirmativas en el cuestionario. Simultáneamente se realiza el examen clínico del pie, éste evalúa la apariencia, presencia de úlceras, reflejo aquiliano y sensibilidad vibratoria mediante el test de diapasón de 128 Hz. El examen físico debe realizarse en ambos pies y el puntaje máximo es 8, un puntaje mayor o igual a dos es positivo para polineuropatía diabética (20,21).

3. Test del Monofilamento de Semmes-Weinstein (Figura 2): Se trata de un filamento de nailon unido a un mango, que al doblarse aplica una presión constante de 10 g independientemente de la fuerza con que lo aplique el explorador, evalúa la sensibilidad a la presión táctil lo que

se ha denominado sensibilidad protectora. Es uno de los métodos más sencillos y eficaces en la evaluación de la sensibilidad superficial, se usa comúnmente en conjunto con el MNSI y el examen clínico neurológico para evaluar la sensibilidad y especificidad. El monofilamento más ampliamente utilizado es el que da una presión de 10 g, ya que, según datos de estudios prospectivos, es el que mejor se correlaciona con la pérdida de la sensibilidad protectora, la presencia de úlceras y con el riesgo de desarrollarlas (6,20).

Tratamiento y prevención

Existe importante evidencia de que un adecuado control metabólico de la diabetes disminuye la frecuencia y la gravedad de las complicaciones nerviosas periféricas; el objetivo principal del tratamiento es el control estricto de los niveles de glucosa en sangre, así mismo es importante realizar la corrección de anomalías metabólicas (ej: trastornos tiroideos, renales y hepáticos), control nutricional regular, manejo antibiótico adecuado para las complicaciones infecciosas, corrección de posibles agentes agre-

TABLA 2. Cuestionario polineuropatía (MNSI).

	SI	NO
1. ¿Tiene las piernas y/o los pies entumecidos?	1	0
2. ¿Alguna vez ha tenido dolor de tipo ardor en piernas y/o pies?	1	0
3. ¿Son sus pies demasiados sensibles al tacto?	1	0
4. ¿Presenta calambres en sus piernas y/o en sus pies?	1	0
5. ¿Presenta sensación de pinchazos en sus piernas o pies?	1	0
6. ¿Siente dolor cuando las cubiertas de la cama tocan su piel?	1	0
7. ¿En la tina o ducha tiene la sensación de agua caliente cuando el agua esta fría	0	1
8. ¿Ha tenido usted alguna herida abierta en su pie?	1	0
9. ¿Su doctor le dijo alguna vez que usted tiene neuropatía diabética?	1	0
10. ¿Usted se siente débil la mayor parte del tiempo?	1	0
11. ¿Sus síntomas empeoran por las noches?	1	0
12. ¿Le duelen sus piernas cuando usted camina?	1	0
13. ¿Es capaz de sentir sus pies cuando camina?	0	1
14. ¿La piel de sus pies se seca tanto que se agrieta?	1	0
15. ¿Le han amputado alguna vez?	1	0

Adaptado de: Yang Z, Chen R, Zhang Y, Huang Y, Hong T, Sun F, et al. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. En: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [Consultado 2017 Mar 5]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010974>

sores para cada individuo (ej: calzado inadecuado, malos hábitos de higiene, etc.) y cambios en el estilo de vida de los pacientes (ej: actividad física regular, disminución en el consumo de tabaco y alcohol, entre otros) (22,23).

Para el manejo del dolor neuropático existen 3 líneas de tratamiento descritas (Tabla 4). Primera línea: pueden utilizarse en monoterapia o en asocio con un fármaco tópico como la lidocaína o capsaicina en parches, la eficacia se evalúa tras 2-4 semanas del inicio, y si tras este periodo no ha resultado efectivo, se debe suspender el tratamien-

to. En trabajos recientes sobre la tolerancia y eficacia de estos fármacos, la pregabalina resultó ser el fármaco más eficaz, la amitriptilina el menos seguro y la gabapentina el que mejor balance eficacia-seguridad presentaba. Se recomienda iniciar la administración de los fármacos en dosis bajas e ir titulando hasta alcanzar la dosis eficaz, si el fármaco seleccionado no funciona, es necesario cambiar a otro fármaco del mismo grupo o cambiar de grupo. Segunda línea: se recomienda comenzar con un opioide débil como tramadol y si es necesario se puede sustituir por un opioide mayor. Finalmente, los medicamentos utiliza-

TABLA 3. Examen clínico del pie (MNSI).

ÍTEM	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE
Apariencia del pie		0= normal, 1= anormal
A. Deformidad	a. Dedos en martillo b. Dedos sobrepuestos c. Haluxvalgus d. Subluxación de la articulación e. Cabeza metatarsal prominente f. Convexidad medial (pies de Charcot)	
B. Piel seca		
C. Infección o grietas		
Ulceración	0= normal, 1= anormal	
Grado 1	Eritema no blanqueable, decoloración de la piel, edema, induración o dureza.	
Grado 2	Pérdida del espesor parcial de la piel que involucra la dermis epidermis o ambas, la ulcera es superficial y se presenta clínicamente como una abrasión o vesícula	
Grado 3	Perdida del espesor total de la piel que involucra daño o necrosis del tejido celular subcutáneo	
Grado 4	Destrucción extensa, necrosis del tejido o daño al músculo, el hueso o tejido de sostén.	
Reflejo aquiliano	0= presente, 0,5= presente al reforzar 1= ausente	
Vibración	0= presente, 0,5= reducido, 1= ausente	
Presente	Cuando la diferencia de percepción vibratoria entre el examinador y el paciente es < 10 s	
Reducida	Cuando la diferencia de percepción vibratoria entre el examinador y el paciente es ≥10 s	
Ausente	el paciente no detecta vibración	

Adaptado de: Yang Z, Chen R, Zhang Y, Huang Y, Hong T, Sun F, et al. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. En: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [Consultado 2017 Mar 5]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010974>

dos en la tercera línea comprenden anticonvulsivantes, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina y antagonistas NMDA, todos estos medicamentos deben ser administrados preferiblemente en dosis controladas, cuidando al paciente del advenimiento de efectos adversos (24, 25).

En la actualidad se están investigando nuevos fármacos e intervenciones que ayuden a disminuir la prevalencia de neuropatía diabética, pero el control glucémico y la educación al paciente siguen siendo las medidas más efectivas.

Cardiopatía isquémica

Definición y epidemiología

La cardiopatía isquémica (CI) se define como un desorden de la función cardíaca secundario a un flujo sanguíneo insuficiente del tejido muscular de carácter crónico dado generalmente por alteraciones ateroscleróticas estables de la pared de los vasos sub epicárdicos del corazón (26,27).

En el 2014 la OPS publicó un perfil de las enfermedades cardiovasculares (ECV) en población colombiana evidenciando una prevalencia de cardiopatía isquémica del 57% en hombres y 44% en mujeres (28). Se estima que al momento de realizar el diagnóstico inicial un 50% presenta complicaciones vasculares previas, y al menos un 80% de las defunciones están dadas por enfermedades

cardiovasculares, en mayor medida por cardiopatía isquémica y accidente vascular cerebral (29,30).

Fisiopatología

Se ha visto como la DM acelera la génesis y evolución de la placa de ateroma y aumenta la concentración de especies reactivas de oxígeno (EROS) por diversos mecanismos como por ejemplo: alteración de la función mitocondrial e interacción de la glucosa con proteínas de membrana generando productos finales de glicosilación avanzada no enzimática (AGES) que no solo aumentan los radicales libres sino que se unirán a los receptores para AGE que se encuentran en diversas células como los macrófagos derivando en una activación de las vías inflamatorias. La producción de estas EROS especialmente del anión superóxido lleva a una afectación endotelial al disminuir la producción de óxido nítrico (NO). Otros mecanismos como el stress del retículo endoplásmico y la resistencia a la insulina también disminuyen la producción de NO generando vasoconstricción.

Otras alteraciones como la apoptosis de las células del músculo liso, el aumento de la función de las metaloproteasas, el aumento de la acción de los macrófagos en la placa de ateroma, el aumento de la producción de endotelina debido a la insulinoresistencia y el aumento de la expresión de receptores de glicoproteína Ib y IIb/IIIa en las plaquetas generan vasoconstricción, promueven la inflamación, la trombosis y aceleran el proceso aterosclerótico el cual deriva en enfermedad coronaria arterial (31-34).



FIGURA 2. Test del monofilamento.

Adaptado de: González CP. Monofilamento de Semmes-Weinstein. Diabetes Práctica Actual Habilidades En Aten Primaria. 2010;1(1):8-19.

TABLA 4. Principales fármacos utilizados en el Tratamiento del dolor neuropático.

Línea de tratamiento	Grupo	Fármaco	Dosis	Efectos secundarios
1ra línea	Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina	150-300 mg/vo/día	Somnolencia, estreñimiento, boca seca, aumento de peso e hipotensión ortostática.
		Nortriptilina	25-75 mg/día	Sequedad de boca, sedación, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, trastornos de acomodación, glaucoma, hipertermia.
	Inhibidores de la recaptación de NA y serotonina	Duloxetina	60 mg/día	Mareos, náuseas, estreñimiento y sequedad de boca.
		Venlafaxina	75 mg/día	Náuseas, somnolencia.
	Bloqueadores canales de calcio	Gabapentina	300 mg/12h/día	Mareo, somnolencia y vértigo.
		Pregabalina	150-300 mg/día	Mareo, somnolencia, edemas y ganancia de peso.
	Parches de lidocaína	Lidocaina 5%	Lidocaina 5%	Reacción hipersensibilidad.
Parches de capsaicina	Capsaicina 8%	Capsaicina 8%	Picor, escozor, irritación.	
2da línea	Opioides menores	Tramadol	50 mg/6h/VO	Náuseas, estreñimiento.
	Opioides mayores	Morfina	0.1-0.3 mg/kg/4h	Náuseas, vómito, diaforesis, estreñimiento.
		Oxicodona	5-15 mg/4h	Náuseas, estreñimiento.
		Fentanilo	50-100 mg/kg	Depresión ventilatoria, náuseas, vómito, estreñimiento.
		Tapentadol	50-100 mg/VO/4h	Cefalea, epigastralgia, ansiedad, somnolencia.
3ra línea	Anticonvulsivantes	Carbamazepina	50 mg/6h/VO	Náuseas, vómito, estreñimiento.
		Oxcarbamazepina	300 mg/día	Mareo, somnolencia, cefalea, alteración de la coordinación.
		Ácido valproico	10-15 mg/kg/día	Mareo, somnolencia, cefalea, alteración de la coordinación.
		Topiramato	50-200 mg/día	Somnolencia, ataxia, mareos, fatiga, alteraciones psicomotoras.
	Inhibidores de la recaptación de NA y dopamina	Bupropion	100-150 mg/día	Cefalea, epigastralgia, ansiedad, somnolencia.
	Antagonista NMDA	Dextrometorfano	10-20 mg/4h	Somnolencia, mareos y fatiga.
		Memantina	20 mg/día	Agitación, incontinencia, diarrea, cefalea, alucinaciones.

Adaptado de: Botas Velasco M, Cervell Rodríguez D, Rodríguez Montalbán AI, Vicente Jiménez S, Fernández de Valderrama Martínez I. Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. *Angiología* [Internet]. mayo de 2017 [Consultado 2017 Jun 02];69(3):174-81. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003317016300967>, San Miguel FV, Puente DM, Julià JV. Neuropatía diabética y pie diabético. *Med-Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2016 [Consultado 2017 Jun 02];12(17):971-981. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216301457> y Dandan HR, Brunton LL. *Goodman and Gilman, Manual de Farmacología y Terapéutica*. 2ed. Mexico D.F: McGrawHill; 2015.

Cuando esta enfermedad es estable, disminuye el flujo de sangre de manera crónica y se produce disminución de la presión hidrostática, disminución de los sustratos como el oxígeno y menor depuración de los productos de degradación en el tejido cardíaco generando la cardiopatía isquémica (27,35).

Cuadro clínico

El cuadro de una angina típica es consistente en dolor retroesternal, opresivo, que se desencadena tras algún estrés y mejora con el reposo, la duración es menor a 20 min en caso de Angina Inestable (AI) y mayor de éste tiempo en caso de infarto agudo de miocardio (IAM), la intensidad es variable, puede irradiarse al brazo izquierdo, al cuello, a la mandíbula, y/o al epigastrio y estar asociado a disnea, lipotimia, náusea, diaforesis o síncope (36,37).

Diagnóstico

El diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA) se realiza al obtener 2 de 3 criterios ya sean clínicos, electrocardiográficos o enzimáticos. El electrocardiograma (EKG) debe realizarse cada 15-30 min en caso de ser negativo; en caso de angina inestable/infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IAMSEST) puede encontrarse depresión o aplanamiento del segmento ST ≥ 0.5 mm en dos derivaciones contiguas o inversión de la onda T ≥ 1 mm; mientras que en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) se ve una elevación del punto J en dos derivaciones contiguas ≥ 1 mm en todas las derivaciones excepto en V2-V3 y un segmento ST dirigido hacia arriba. En cuanto a las enzimas cardíacas, las troponinas poseen mayor sensibilidad y especificidad, se detectan luego de cuatro horas de instaurado el cuadro clínico, tienen su pico máximo desde las primeras 12 a 48 horas y disminuyen en los 5 -14 días posteriores. Permiten diferenciar entre un IAMSEST y una AI, ya que esta última no sobrepasa el percentil 99 (< 1 $\mu\text{g/L}$) (38,39).

Tratamiento

El tratamiento de la cardiopatía isquémica con disfunción ventricular izquierda resulta un tema controversial. Actualmente se ha evidenciado importante mejoría de los pacientes tras revascularización miocárdica. Según la sociedad colombiana de cardiología, aproximadamente 60%

de los pacientes se benefician de un aumento mínimo del 5% en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en relación al porcentaje previo a la revascularización. Para brindar un pronóstico de dicha mejoría se ha postulado el uso del ecocardiograma estrés dobutamina, donde al menos el 25% del miocardio es viable. Adicional a éste método predictor se considera que pacientes con segmentos discinéticos y acinéticos, con ausencia de una cicatriz y una extensión transmural menor al 25% presentan una mejor recuperación funcional (35).

Otro método utilizado para el tratamiento de CI es el stent liberador de fármaco. El estudio aleatorizado CREDO-Kyoto encontró que la revascularización vs stent liberador de fármaco se asoció a una reducción tasa de muerte a cinco años ($P=0,046$) y dio mejores resultados en cuanto a muerte de origen cardíaca, infarto agudo al miocardio y revascularización de los vasos tratados (HR 1,45, 95% CI 1,00 a 2,51, $p=0,047$; HR 2,31, 95% CI 1,31 a 4,08, $p=0,004$; y HR 3,70, 95% CI 2,91 a 4,69, $p= <0,001$, respectivamente) (40). Otro estudio apoyo los resultados arrojados por CREDO-Kyoto encontrando que a cinco años la tasa de muerte fue significativamente menor con revascularización vs stent liberador de fármaco ($p<0,00001$), adicional a ello se disminuyó la tasa de infarto agudo al miocardio, la revascularización de los vasos tratados y no hubo diferencias significativas en ictus (6,2 % - 19,2 % $p<0,00001$; 8 % - 30,4 % $p<0,00001$, 7,6 % - 6,3 % $p=0,4267$ respectivamente) (41). Por el contrario, el BARI 2D evidenció una tasa de supervivencia la cual no difirió significativamente entre los pacientes con revascularización (88,3 %) y tratamiento médico (87,8 %, $p=0,97$), la tasa de eventos cardiovasculares mayores en el estrato de revascularización fue significativamente menor comparado con el tratamiento médico (30,5 %, $p=0,01$; $P=0,002$ en la interacción entre el estrato y grupo de estudio), y los eventos adversos fueron similares entre los grupos (42). En el estudio SYNTAX, sin embargo, se encontró que el stent liberador de fármaco si bien a cinco años genera mayores tasas de efectos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores (stent liberador de fármaco: 46,5 % vs revascularización: 29,0 %; $P < 0,001$), en pacientes con lesiones de baja complejidad puede ser una opción terapéutica válida sin aumento en las tasas de muerte por efectos adversos (18). Cabe destacar que tanto el estudio CREDO-Kyoto como el SYNTAX evaluaban cohortes tanto de pacientes diabéticos como no diabéticos (40,43).

Cardiopatía diabética

Definición

La cardiopatía diabética (CD) se define como la afectación negativa de la función cardíaca debido a anomalías estructurales y funcionales causadas por la Diabetes Mellitus (DM) en ausencia de enfermedades congénitas cardíacas, enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial (HTA) y enfermedad vascular significativa. Esta enfermedad derivará finalmente en insuficiencia cardíaca con clínica de falla con fracción de eyección reducida o preservada (44, 45). La CD predispone a padecer cualquier tipo de disfunción ventricular izquierda ya sea diastólica, sistólica y con ello lleva a la falla cardíaca (46,47).

Etiopatogenia

Las principales alteraciones metabólicas que afectan al músculo cardíaco derivadas de la diabetes se describen a continuación:

Hiperlipidemia

En condiciones normales, el corazón puede utilizar como sustrato tanto los ácidos grasos libres como la glucosa, un aumento en la expresión del cluster de diferenciación (CD36) y de la translocasa de ácidos grasos (FAT) por sobre la expresión de GLUT-4 en el sarcolema debido a la resistencia a la insulina provoca una mayor entrada de estos generando una esteatosis cardíaca. Su utilización como sustrato deriva en la activación de la kinasa piruvato deshidrogenasa 4 en la mitocondria, proceso que requiere altas cantidades de oxígeno provocando un aumento en las especies reactivas de oxígeno (EROS) y productos de degradación de lípidos los cuales generan lipotoxicidad de las células cardíacas y provocarán un desacoplamiento mitocondrial disminuyendo las reservas energéticas de la célula alterando la contracción (48,49)

Hiperglucemia

A mayor disposición de glucosa mayor oxidación de la misma derivando en: aumento de las EROS las cuales dañan el ADN, inhibición de la enzima glucosa 3 fosfato deshidrogenasa (G3PDH) y activación de la enzima reparadora polipolimerasa, con lo cual se producirá un desvío hacia vías de glicolisis alternas aumentando los productos finales de glicosilación avanzada (AGE) responsables en

mayor medida de los daños celulares producto de la hiperglucemia, así, se produce un aumento de la producción y depósitos de colágeno en músculo cardíaco y liso arterial provocando la rigidez de los mismos, aumento de la disfunción endotelial y aterosclerosis, y junto a la mayor producción de hexosamina, el flujo de poliol, la activación de la protein kinasa c, y la expresión alterada de los canales de rianodina (RYR) y SERCA2, por el aumento de glucosa, derivan en una disfunción sistólica y diastólica tratada más adelante (48-52).

Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina

Como se describió anteriormente, la resistencia a la insulina provocará un mayor ingreso de ácidos grasos libres al retículo sarcoplásmico, adicional a ello aumenta la degradación y disminuye la producción de óxido nítrico, aumenta el calcio intracelular y la sensibilidad al mismo generando vasoconstricción coronaria, también aumenta la fosfatasa alcalina, la expresión de osteocalcina y la activación de los receptores del NF- κ B todo ello promoviendo la rigidez vascular que derivara en el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria (48-52).

La hiperinsulinemia a su vez causa hipertrofia cardíaca debido a: activación de la vía $\text{PI3K}/\text{AKT}$, activación del sistema nervioso simpático mediante receptores beta 1 adrenérgicos, fibrosis intersticial, disminución de la contractibilidad y aumentan la apoptosis, adicionalmente aumenta la expresión de la vía MAP kinasa por encima de la IRS-1 promoviendo el crecimiento y remodelado cardíaco y promoviendo la muerte celular endotelial y miocárdica (48-52).

El aumento de EROS producirá un estrés del retículo endoplasmático que junto con el desacoplamiento mitocondrial, provocará la alteración de las proteínas transportadoras, sumado a esto, el aumento de triglicéridos intracelular altera la apertura de canales de KATP (ATP-sensitive potassium channel) disminuyendo el potencial de acción, todo ello derivando en un transporte de calcio inadecuado alterando la respuesta del músculo al estímulo eléctrico, retrasando la relajación de la diástole (48-52).

También se ha encontrado una disminución del GLP-1 (glucagon like peptide-1) debido al aumento de la actividad del DPP-4 la cual disminuye la síntesis y aumenta la degradación del primero. Se han visto actividades protectoras del GLP-1 como la disminución de las cifras de

tensión arterial y mejoría de la función cardiaca en diabéticos, proceso alterado en la DM (48-52).

El llenado normal del ventrículo izquierdo durante la diástole ocurre en un 90% de manera pasiva mientras que al final de la misma un 10% es activa. Los cambios metabólicos, estructurales y funcionales anteriormente mencionados producen una alteración de la pared muscular ventricular derivando en una discapacidad en la fase de llenado pasiva en un primer momento, la progresión de esta discapacidad generará la CD la cual se produce en tres fases a saber:

- Fase temprana: los cambios metabólicos como la resistencia a la insulina, el aumento de glucosa, la hiperlipidemia, alteran el flujo coronario. Pocos son los cambios estructurales como la rigidez cardiaca, o la alteración del llenado temprano en esta fase, la cual suplirá la contracción atrial.

- Fase avanzada: presenta cambios celulares como fibrosis, aumento de la apoptosis y necrosis, estrés oxidativo y mala respuesta inmune. Se presentan cambios estructurales como aumento de la masa ventricular, engrosamiento de la pared y un mayor tamaño ventricular izquierdo generando cambios funcionales como una marcada alteración del inicio de la diástole y una ligera disminución de la fracción de eyección.

- Fase tardía: estructuralmente hay un aumento del colágeno intersticial y perivascular, pérdida de fibras musculares, necrosis, y en los vasos coronarios pequeños hipertrofia, engrosamiento y esclerosis del músculo liso y microaneurismas capilares, que junto con las alteraciones metabólicas descritas derivaran en una activación neurohumoral las cuales generan una alteración microvascular coronaria, afectando la sístole y la diástole ventricular izquierda (48-52).

Presentación clínica y diagnóstico

Actualmente se han encontrado dos patrones de presentación de la cardiomiopatía diabética, el primero hace alusión a una falla cardiaca con fracción de eyección reducida y el segundo a una falla cardiaca con fracción de eyección preservada.

Falla cardiaca con fracción de eyección preservada

En este fenotipo, el ventrículo izquierdo se encuentra de tamaño normal, rígido, con un remodelado que ocurre de forma concéntrica, con disfunción diastólica, pero sístole normal, al estudio histopatológico se encuentran cardiomiocitos hipertróficos, sarcómeras normales, alta tensión entre ellas, volumen de colágeno modificado y aumento de triglicéridos todo ello debido a la hiperglucemia, resistencia a la insulina y la lipotoxicidad. Esta es la forma de presentación de cardiopatía en pacientes que presentan diabetes tipo 2 por lo cual, al realizar el diagnóstico, el antecedente de esta enfermedad toma especial relevancia. Suele encontrarse síntomas como edema de miembros inferiores y disnea, signos como galope, S4, congestión pulmonar, distensión de las venas del cuello y hepatomegalia (45,52).

La confirmación se realiza mediante estudios paraclínicos, se debe excluir la presencia de enfermedades concomitantes como enfermedad coronaria, HTA, valvulopatías y enfermedades cardiacas congénitas para lo cual la realización de una angiografía coronaria y doppler se hace necesaria. Adicional a ello se debe excluir enfermedad infiltrativa cardiaca por biopsia miocárdica (45,52).

Después de descartar posibles comorbilidades, debe evaluarse la función sistólica la cual debe ser normal ($\geq 50\%$) con un volumen al final de la sístole ≤ 97 mL/m² y evidencia de disfunción diastólica mediante doppler (45,52).

Falla cardiaca con fracción de eyección reducida

Se ha encontrado en pacientes con diabetes tipo 1 remodelado cardiaco excéntrico, disfunción sistólica ventricular izquierda. En cuanto a los cardiomiocitos se encuentra daño en las sarcómeras con una menor contracción de las mismas, alto volumen de colágeno, muerte celular, así como depósitos de triglicéridos. Debido al daño autoinmune de la vasculatura cardiaca se evidencia alteración endotelial con reducción del flujo sanguíneo cardiaco sin presencia de enfermedad arterial coronaria (45,52).

La confirmación se realiza descartando la miocarditis viral y aquellas comorbilidades anteriormente descritas,

se debe poseer DM y pueden estar presentes síntomas como disnea y signos de congestión, S3 y galope. Se confirma el diagnóstico mediante ecocardiografía encontrándose alteración sistólica (<50%) con volumen al final de la diástole anormal (>97 ml/m²) (45,52).

Como se describió anteriormente el diagnóstico de CD se da después de descartar la presencia de comorbilidades que deriven en insuficiencia cardíaca, enfermedades que se presentan frecuentemente en el paciente diabético dificultando el reconocimiento de CD, por ende, se revisará el diagnóstico de la falla cardíaca en general, clasificación y tratamiento actual.

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca (IC) debe estar fundamentado en una completa historia clínica y examen físico riguroso. La historia debe recabar datos como: antecedente familiar de IC, síntomas como disnea y fatiga, dolor torácico, duración, severidad, capacidad y actividad física, actividad sexual, anorexia y saciedad precoz, pérdida o ganancia de peso y palpitaciones, problemas de sueño, recientes hospitalizaciones o medicamentos para IC. Al examen físico: índice de masa corporal, presión arterial (PA) en decúbito dorsal y sentado, frecuencia de pulso y frecuencia cardíaca, ingurgitación yugular, presencia de ruidos cardíacos agregados especialmente S3 o soplos, choque de la punta, frecuencia respiratoria, estertores pulmonares o derrame pleural, hepatomegalia o ascitis, edema periférico y menor temperatura de las extremidades inferiores (53).

Paraclínicos e imágenes diagnósticas

Para el diagnóstico de falla cardíaca, diversas guías proponen el uso tanto de técnicas de imagen como de biomarcadores. Al identificar un posible caso de insuficiencia cardíaca recomiendan en primera línea el uso de ecocardiograma, química sanguínea y electrocardiograma (ECG). El uso de radiografía de tórax se discutirá más adelante (45,52).

Ecocardiograma

Las guías recomiendan el uso de ecocardiograma de preferencia transtorácico de 2 dimensiones con doppler, esta técnica permite analizar el volumen de las cámaras cardíacas, la función de las válvulas, el grosor y movimiento de las paredes del corazón y la función diastólica y sistólica, esta última permite la división de la falla car-

diaca en dos grandes grupos mediante la medición de la fracción de eyección pudiendo ser esta >50 % preservada o <50% reducida. Los resultados de imagen permiten adoptar medidas terapéuticas, realizar una evaluación del estado hemodinámico y sentar un pronóstico del paciente. Las anomalías ecocardiográficas más comúnmente halladas en falla cardíaca se exponen en la tabla 5 (45,52).

Electrocardiograma

Su uso permite ver el estado de la conducción eléctrica del corazón e identificar el ritmo cardíaco permitiendo guiar el manejo terapéutico, adicionalmente se pueden identificar criterios de hipertrofia ventricular, fibrilación auricular, así como ondas Q las cuales pueden indicar pérdida de miocardio funcional aportando datos sobre la posible etiología de la insuficiencia cardíaca. En la tabla 6 se muestran algunos criterios electrocardiográficos para identificar bloqueo de rama izquierda, hipertrofia ventricular izquierda y fibrilación auricular. (45,52).

Radiografía de tórax

No se recomienda su uso de rutina, está indicado cuando se realiza la evaluación de pacientes en quienes se sospecha una descompensación aguda de la falla cardíaca o en el debut de la enfermedad. La radiografía debe siempre correlacionarse con los hallazgos clínicos del paciente, se deben buscar signos de edema intersticial o alveolar, analizar el tamaño de la silueta cardíaca, y analizar otras posibles enfermedades torácicas que puedan ser causantes de la sintomatología encontrada (53-55).

Química sanguínea

La sociedad europea de cardiología recomienda la medición del péptido natriurético tipo A o B y propone diversos puntos de corte para ambos, adicional a ello, sodio, potasio, calcio, urea, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas, creatinina, estimación de la tasa de filtración glomerular y la realización de un hemograma, todo ello con el fin de analizar el mejor manejo terapéutico, realizar un adecuado seguimiento, detectar causas de las fallas cardíaca y obtener un pronóstico de la enfermedad (54).

Clasificación

La American Heart Association (AHA) usa la evaluación de las alteraciones estructurales y los factores de riesgo para el desarrollo de IC como medio para clasificar

en cuatro estadios a los pacientes, con lo cual arroja información sobre el desarrollo y progresión de la enfermedad (tabla 7). Así, una progresión en la clasificación se asocia

a una reducción del 5% en la supervivencia de estos pacientes, la estratificación permite enfocar los esfuerzos terapéuticos a cada estadio en particular (53).

TABLA 5. Anormalidades ecocardiográficas más comúnmente halladas en falla cardíaca.

Parámetros relacionados con función sistólica	
Medición	Anormalidad
Fracción de eyección VI*	Reducido (<50%)
Función VI	Hipocinesia, acinesia, discinesia.
Diámetro final diástole VI	Aumentado (diámetro ≥ 60 mm, >32 mm/m ² volumen >97 mL/m ²)
Diámetro final sistólica VI	Aumentado (diámetro >45 mm/ >25 mm/m ² , volumen >43 mL/m ²)
Parámetros relacionados con función diastólica	
Medición	Anormalidad
Parámetros disfunción diastólica	Anormalidades del patrón de flujo mitral. (e') o E/e' radio
Índice volumen atrial derecho	Aumentado (volumen >34 mL/m ²)
Índice de masa VI	Aumentado: >95 g/m ² en mujeres y >115 g/m ² en hombres

*Ventrículo izquierdo. Adaptado de: McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2012;33(14):1787-1847.

TABLA 6. Criterios electrocardiográficos para identificación de bloqueo de rama izquierda, hipertrofia ventricular izquierda y fibrilación auricular.

Hallazgos	Criterios
Bloqueo de rama izquierda	a. Duración de QRS $\geq 0,12$ seg b. Complejos RR' en v5 o v6 (ausencia de onda s) c. Onda T invertida y asimétrica en v5 o v6
Hipertrofia ventricular izquierda	a. Índice de Sokolow-Lyon: -SV 1 + R V5 o v6: $> 3,5$ mV o S de DI +R de V6: $> 3,5$ mV -R aVL $> 1,1$ mV b. Medición del producto voltaje-duración de Cornell: - Duración de QRS \times voltaje de Cornell > 2.436 mm-s (seg \times mv) -Duración de QRS \times suma de voltajes en todas las derivaciones > 1.742 mm-s (seg \times mv) (Criterios de voltaje de Cornell: S en V3 +R en aVL $\geq 2,8$ mV (hombres); SV 3 + RaVL > 2 mV (mujeres)) c. Onda S más profunda + onda S de V4 (≥ 2.3 mV mujeres y ≥ 2.8 mV hombres)
Fibrilación auricular	a. Frecuencia: 400-700 LPM b. Ritmo: Irregular. c. Ondas P: no hay ondas P d. Complejo QRS: Normal excepto si hay FA preexcitada e. Amplitud de la onda R: varía irregularmente

Adaptado de: Abedin Z y Conner R. ECG Interpretation, The Self-Assesment Approach. 2ed. Texas. Blackwell Futura; 2008.

La clasificación de la New York Heart Association (NYHA) evalúa la sintomatología de los pacientes y su capacidad física ubicándolos en uno de los cuatro grupos, si bien esta clasificación depende en parte del juicio del médico examinador y cambia en periodos de tiempo permite predecir la mortalidad de los pacientes con IC (tabla 8) (53).

Se ha realizado una clasificación alterna en búsqueda de una mejor evaluación de los pacientes con IC con el objetivo de establecer un pronóstico más preciso y ofrecer un mejor enfoque terapéutico (56). La clasificación HLM (tabla 5) propone la evaluación de parámetros cardíacos (H), pulmonares (L) y la función de otros órganos (M). A nivel cardíaco tiene en cuenta: hipertrofia ventricular, infarto previo con o sin elevación del segmento ST, remodelado ventricular, fracción de eyección < 35% o flujo transmitral para dar una estratificación de 1-4. En cuanto a los parámetros de alteraciones pulmonares se evalúa si hay hipertensión pulmonar precapilar (< 15 mmHg) o poscapilar (> 15 mmHg), derrame pleural o edema pulmonar dando como resultado tres estadios de daño pulmonar. Por último, analiza diversos parámetros de daño renal, hepático, sistema nervioso central dando 4 estadios. Esta clasificación busca correlacionar los diferentes daños en estos órganos causados tanto por la IC como por las co-

morbilidades y factores de riesgo que suelen encontrarse en estos pacientes (tabla 9). Sin embargo, son necesarios más datos clínicos y nuevos estudios para su validación (57).

Tratamiento

El tratamiento del paciente con IC debe estar enfocado en la estabilización de la enfermedad disminuyendo los signos y síntomas como la disnea y el edema, disminuir la probabilidad de hospitalizaciones; mejorar la sobrevida y calidad de vida de los pacientes. La sociedad europea de cardiología recomienda primero clasificar al paciente en función de su fracción de eyección, bien sea preservada o reducida permitiendo dar un tratamiento diferente a cada grupo, a su vez, dividen las recomendaciones de cada grupo de acuerdo a la clasificación de la NYHA dando patrones de manejo desde NYHA II. Para pacientes con fracción de eyección reducida el manejo debe comenzar con el uso de diuréticos para aliviar los signos y síntomas de congestión, seguido de la adición de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II) en caso de no ser tolerados los primeros. Adicionar betabloqueadores y hacer seguimiento buscando mejoría de la sintomatología. El uso de antagonistas de la aldosterona como

TABLA 7. Clasificación ACCF/AHA.

A	Con alto riesgo para IC* pero sin alteraciones cardíacas estructurales o síntomas de IC.
B	Alteraciones cardíacas estructurales sin signos o síntomas de IC.
C	Alteraciones cardíacas estructurales con sintomatología previa o actual de IC.
D	IC refractaria la cual requiere intervenciones especializadas.

*IC: Insuficiencia cardíaca. Adaptado de: Low Wang C, Hess C, Hiatt W, Goldfine A. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2016;133(24):2459-2502.

TABLA 8. Clasificación funcional NYHA.

I	Sin limitación de la actividad física.
II	Leve limitación de la actividad física. Sin síntomas en reposo pero actividad física ordinaria causa sintomatología de IC*.
III	Marcada limitación de la actividad física. Sin síntomas en reposo pero menos de la actividad física ordinaria causa sintomatología de IC.
IV	Incapaz de realizar actividad física sin síntomas de IC o síntomas de IC en reposo

*IC: Insuficiencia cardíaca. Adaptado de: Low Wang C, Hess C, Hiatt W, Goldfine A. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2016;133(24):2459-2502.

TABLA 9. Clasificación HLM.

Corazón (H)	Pulmones (L)	Disfunción otros órganos (M)
H-1 Disfunción sistólica o diastólica alterada sin daño estructural	L-0 Sin compromiso	M-0 Sin alteración
H-2 Disfunción sistólica o diastólica y alteración estructural (hipertrofia, infarto previo)	L-1 Congestión hemodinámica	M-1 Alteración de un órgano debido a IC
H-3 Disfunción sistólica y diastólica con remodelado ventricular izquierdo	L-2 Congestión clínica	M-2 Alteración 2 órganos debido a IC
H-4 disfunción sistólica y diastólica biventricular	L-3 Pulmón cardiaco*	M-3 Daño múltiples órganos

*Arterialización de la vasculatura precapilar y poscapilar pulmonar. IC: Insuficiencia cardiaca. Modificado de Fedele et al. Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2014 May 20;63(19):1959-60.

digoxin o hidralazina debe ser tomado en cuenta si el paciente continúa en clasificación NYHA II-IV y hay presencia de bloqueo de rama izquierda, taquicardia sinusal, prolongación del QT entre otros signos (53,54).

En cuanto al manejo farmacológico de los pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección preservada no hay suficientes datos significativos sobre el uso de medicamentos que reduzcan la morbilidad y mortalidad. Algunos diuréticos junto con los ARA II y los IECA pueden ser usados, adicional a ello, anticálcicos como el verapamilo pueden mejorar la capacidad física de estos pacientes. En cuanto a la guía de la AHA/ACCF las recomendaciones están dadas para los diversos niveles en que se estratifica al paciente pudiendo ser A, B, C o D, adicionalmente es usada la clasificación de la NYHA correlacionando esta con los estadios C y D para dar las recomendaciones. Para pacientes en estadio A deben controlarse los factores de riesgo que puedan derivar en falla cardiaca, para el estadio B debe considerarse el uso de ARA II, IECA o betabloqueadores bajo ciertas circunstancias como infarto previo, fracción de eyección reducida asintomática entre otras situaciones junto con cambios en el estilo de vida (53,54).

En los estadios C y D además de los cambios en el estilo de vida, se recomienda el uso de tratamiento farmacológico el cual se debe escoger procurando evitar la mayor cantidad de efectos adversos para el paciente pero que garanticen un adecuado control de la enfermedad. Para el estadio C con fracción de eyección preservada el uso de diuréticos está indicado junto con el tratamiento de las comorbilidades que impidan el control de los sín-

tomas. Para el mismo estadio en paciente con falla cardiaca con fracción de eyección reducida están indicados el uso de diuréticos, IECA, ARA II y antagonistas de la aldosterona. Previa individualización del paciente otros medicamentos deben usarse de acuerdo a la evolución de la enfermedad. En el estadio D refractario al tratamiento está indicado el uso de terapias avanzadas, consideración de trasplante cardiaco, uso de inotrópicos crónicos positivos entre otros. (53,54).

Nefropatía diabética

Definición

Se define como nefropatía diabética (ND) aquellas lesiones renales originadas por afección microangiopática, es decir es una complicación vascular crónica, exclusiva de la DM, en la que se afecta la microcirculación renal la cual genera tanto alteraciones funcionales como estructurales encontrándose principalmente una afección a nivel glomerular. La ND consiste en la presencia de albuminuria persistente (igual o superior a 300 mg/24 h o igual o superior a 200 mg/min). Esta definición es válida tanto para la DM tipo 1 (DM1) como para la DM tipo 2 (DM2). La presencia de microalbuminuria, es decir, excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h) se define como nefropatía incipiente (58).

Epidemiología

En el mundo industrializado, la DM es la primera causa de enfermedad renal terminal (ERT). A pesar de los avances en la atención a los pacientes con DM, tanto la incidencia como la prevalencia de ERT secundaria a DM

siguen aumentando. En EE.UU. más del 30% de los enfermos que requieren diálisis o trasplante renal tienen ERT a consecuencia de la ND y el 40% de los nuevos casos de ERT son atribuibles a la DM. En la actualidad, más de 200.000 pacientes están siendo tratados por ERT secundaria a DM (59).

La ERC afecta del 10% al 16% de adultos, constituyendo un serio problema mundial (60). En Suramérica, la prevalencia de DM y de ERC en estadios terminales (ERCT) incrementó en las últimas décadas, existiendo gran disparidad entre los países respecto al acceso a diálisis (61,62).

En Ecuador, la prevalencia de pacientes que recibieron tratamiento sustitutivo de la función renal fue de 406 personas por millón de habitantes, en el 2010 (2). Por otra parte, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) constituyen la mejor opción terapéutica para la ND, pero el riesgo residual de ERCT permanece elevado y la asociación de estas drogas estuvo relacionada con hiperpotasemia e insuficiencia renal aguda (IRA) (63,64).

La prevalencia e incidencia de ERC en Colombia no se conoce con exactitud, pero se calcula que ha tenido un aumento progresivo, debido a su asociación con múltiples factores de riesgo (65). En el caso colombiano, el 28% de la población diabética y entre el 21 y el 36% de la población hipertensa desarrollan ERC (66).

Desde la perspectiva de la ERCT, un análisis de supervivencia entre pacientes que ingresaron al programa de diálisis peritoneal y hemodiálisis entre 2001 y 2003, donde no solo se reconoce la DM como precursora de ERC (35.9% de los casos que ingresaron a hemodiálisis y 45.3% de los casos que ingresaron a diálisis peritoneal), sino además como condicionante de supervivencia una vez instaurada la nefropatía. En el análisis por intención de tratar (a partir de un modelo de Cox univariado) el riesgo de no supervivencia se asoció con la presencia de DM con un Hazard Ratio (HR) de 2.34 [IC 95% (1.8 – 2.9)], al igual que en el análisis de casos tratados, donde la diabetes tuvo un HR de 2.19 [IC 95% (1.77 – 2.73)]; en los análisis multivariados se ratificó la asociación entre la presencia de DM y el mayor riesgo de no supervivencia en ERC (67).

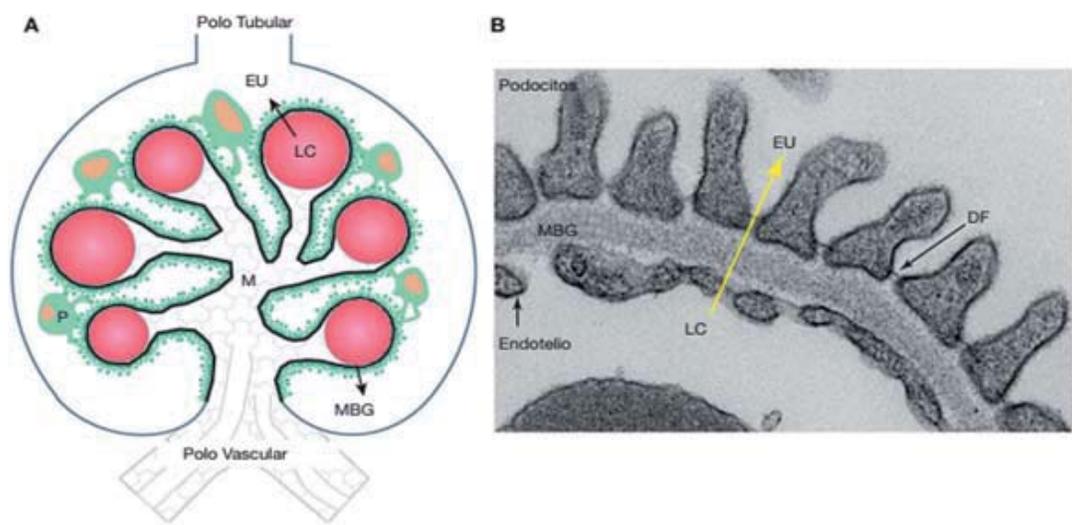


FIGURA 3. Barrera de filtración glomerular. A: representación esquemática del glomérulo, la barrera filtración glomerular (BFG) formada por los podocitos (P), la membrana basal glomerular (MBG) y el endotelio. El ultrafiltrado del plasma atraviesa la BFG (flecha negra) para llegar al espacio urinario (EU). Los podocitos (verde) contactan varios capilares glomerulares (representados como círculos rojos) y el mesangio intraglomerular (M). La MBG (línea negra) envuelve los capilares y rodea al mesangio. El endotelio glomerular está simbolizado por una línea celeste entrecortada, ubicada entre la luz capilar (LC) y la MBG, el polo vascular en la parte inferior del glomérulo, el polo tubular en la parte superior. B: Ultraestructura de la BFG observada con un microscopio electrónico. Los podocitos, la MBG, el diafragma de filtración (DF) y el endotelio fenestrado. El ultrafiltrado del plasma atraviesa la BFG, flecha amarilla, desde la luz capilar (LC) al espacio urinario (EU). Adaptado de: Carranza K, Veron D, Cercado A, Bautista N, Pozo W, Tufro A, et al. Aspectos celulares y moleculares de la nefropatía diabética, rol del VEGF-A. *Nefrología*. 2015;35(2):131-138.

Etiopatogenia

La ND se acompaña muy frecuentemente de HTA y de disminución de la función renal. Es por esta razón que es sumamente importante realizar una detección precoz de los pacientes con ERC y su tratamiento es fundamental para disminuir la morbilidad cardiovascular y la velocidad de progresión de la enfermedad renal, reduciendo los costes para el sistema sanitario (68,69).

Parece haber diferentes procesos patogénicos que conducen a la ND. La glomerulosclerosis, por ejemplo, puede ser el resultado de la hipertensión intraglomerular inducida por la vasodilatación renal o de la lesión isquémica inducida por la arterioesclerosis hialina de los vasos que irrigan los glomérulos (70).

La hiperglucemia es responsable de la glucosilación no enzimática de proteínas circulantes y estructurales. Este proceso es capaz de inducir hiperfiltración glomerular e incrementar la secreción de citocinas y factores de crecimiento que producen proliferación mesangial e incremento de la matriz extracelular. Junto con el aumento en la expresión y síntesis de TGF- β y PDGF, la hiperglucemia por sí misma aumenta la expresión de receptores AT 1 de angiotensina II que se encargan de la vasoconstricción, la proliferación vascular y la inflamación principalmente llevando a un cúmulo de matriz extracelular por aumento de producción y reducción de la degradación del colágeno (70). La activación de citocinas, elementos profibroticos, inflamación, y factores de crecimiento vascular (factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF) pueden estar involucrados en la acumulación de la matriz en la ND (71).

El sistema renina-angiotensina (SRA) juega un papel importante en el control de la PA sistémica, la presión intraglomerular, la proteinuria y la infiltración de macrófagos que, entre otros, perpetúan la destrucción del tejido renal el cual, en su afán de restituir su morfología y función, favorece los procesos de fibrosis glomerular. La proteinuria supone un fracaso de la barrera de filtración glomerular, esta barrera limita el paso de macromoléculas en función de su tamaño, su forma y sus cargas eléctricas ya que aquellas con carga negativa no pueden atravesar con facilidad. La barrera de filtración glomerular está constituida por una capa de células endoteliales, una membrana basal y células especializadas llamadas Podocitos (Figura 3) (72).

En la nefropatía se desarrolla un estado de hiperfiltración glomerular, seguido de esto se produce un aumento de la presión capilar glomerular la cual es sostenida y daña directamente los capilares glomerulares y distiende las células mesangiales, lo que resulta en aumento de la síntesis de citocinas con capacidad de inducir proliferación y fibrogénesis. A nivel molecular en la ND sobresalen una serie de cambios importantes como el incremento de la expresión de renina y de angiotensinógeno en las células mesangiales que junto a los podocitos sintetizan angiotensina II y expresan receptores de angiotensina (72).

El aumento de angiotensina II estimula la expresión de TGF-Beta, VEGF-A, factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), interleukina 6 y proteína quimiotáctica para monocitos-1 induciendo expansión de la membrana extracelular y apoptosis de los podocitos. Desde el punto de vista histopatológico, estos cambios se traducen en hipertrofia glomerular y, finalmente, glomerulosclerosis (73).

Cuadro clínico

En la ND es importante identificar la fase preclínica la cual consiste en una etapa de normo o micro albuminuria y una fase clínica caracterizada por macro albuminuria documentada, también pueden verse, aunque muy poco frecuente, casos de hematuria. El sedimento de la orina en la ND es generalmente leve, pero se ve una hematuria microscópica que puede ocurrir en cualquier forma de enfermedad glomerular, incluyendo trastornos tales como nefropatía membranosa que no está asociado con glomerulonefritis. En esta progresión de la enfermedad el aumento de la presión capilar parece ser un factor decisivo de la progresión de la ND, en esta fase la PA es aún normal. La retención de líquidos se observa tempranamente en el curso de la enfermedad renal, es decir, en una etapa caracterizada por la función renal bien conservada y sólo una modesta reducción en el nivel sérico de albúmina. Cuando se desarrolla micro albuminuria persistente de al menos 30mg/24hr y después de aproximadamente 10 años de evolución de la enfermedad, la filtración glomerular puede mantenerse normal o elevarse debido a los cambios histológicos renales como el engrosamiento de la membrana basal glomerular y tubular. La micro albuminuria es más específica de la ND por DM1 que por DM2

debido a que en estos pacientes es mayor la prevalencia de HTA que por sí misma puede producir micro albuminuria. Imanishi y colegas han demostrado que la hipertensión glomerular está presente en pacientes con DM2 y nefropatía temprana y que ésta se encuentra estrechamente correlacionada con el aumento de excreción de albúmina urinaria. La albuminuria y el edema periférico son a menudo los primeros signos de ND (75).

Cuando el aumento severo de albuminuria, llamado anteriormente “macroalbuminuria” (definido como la excreción urinaria de albúmina superior a 200 mg/día o por encima de 300 mg/g de creatinina) precede al desarrollo de albuminuria grave, se considera como un hallazgo de mal pronóstico, en esta fase se suele presentar una proteinuria franca (más de 500mg de proteínas totales/día) detectable con una tira para proteínas urinarias. En esta fase la filtración glomerular (FG) suele estar por debajo de las cifras normales, la hipertensión suele hacerse más difícil de controlar y la biopsia renal muestra la lesión de Kimmelsteil-Wilson patognomónica de la ND avanzada (presente en el 25% de los pacientes) otro rasgo patognomónico es la hialinosis de las arteriolas aferentes y eferentes que puede distinguirse de la lesión arteriolar de la hipertensión esencial (solo afecta la eferente) (76).

En la ND franca, hay un declive de la función renal y la FG comienza a ser cada vez menor, aunque puede mantener la creatinina sérica en cifras normales. En las fases más avanzadas hay una insuficiencia renal crónica con cifras de proteinuria correspondiente a síndrome nefrótico (76).

Diagnóstico

Dentro de los fundamentos para el diagnóstico de la ND se debe tener en cuenta que del 20 a 30% de los diabéticos tienen microalbuminuria casi 15 años después de que se diagnostica DM por primera vez. Inicialmente se incrementa la tasa de filtración glomerular (GFR por sus siglas en inglés), posteriormente regresa a la normalidad a medida que se produce más daño renal, para finalmente continuar disminuyendo llegando a tener una proteinuria >1 g/m²/d, es decir, en rango nefrótico. En el ultrasonido pueden apreciarse riñones de características normales o aumentadas de tamaño; la biopsia muestra expansión de la matriz mesangial, glomeruloesclerosis difusa e intercapilar nodular, esta última es patognomónica de la ND (77).

Al principio, la ND se manifiesta por proteinuria; más tarde, conforme la función renal se deteriora, se acumulan urea y creatinina en la sangre. Los métodos sensibles de radioinmunoanálisis para detectar pequeñas cantidades de albúmina urinaria permiten la detección de concentraciones en microgramos, a diferencia de las tiras reactivas menos sensibles. Las recolecciones convencionales de orina de 24 horas, además de causar molestias al paciente, también muestran una amplia variabilidad en la excreción de albúmina, porque varios factores, como la postura erguida sostenida, las proteínas dietéticas y el ejercicio, tienden a incrementar las tasas de eliminación de albúmina. Por tales razones, se prefiere el cálculo del índice albúmina-creatinina en una muestra urinaria matutina temprano al despertar. En la orina matutina temprana, se considera normal un índice de albúmina ($\mu\text{g/L}$)/creatinina (mg/L) menor de 30 $\mu\text{g/mg}$ de creatinina y un índice de 30 a 300 $\mu\text{g/mg}$ de creatinina sugiere microalbuminuria anormal. Se necesita que al menos dos muestras matutinas de orina sean anormales en un periodo de tres a seis meses para determinar el diagnóstico de microalbuminuria. La hiperglucemia a corto plazo, el ejercicio, infecciones de vías urinarias, insuficiencia cardíaca y la enfermedad febril aguda pueden ocasionar albuminuria transitoria y por ello se aconseja posponer la valoración de microalbuminuria hasta la resolución de estos problemas (77).

Por último, la disfunción avanzada asociada a hipervolemia, HTA, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, anemia y trastornos minerales conllevan a ERCT. En los adultos mayores de 40 años la tasa de progresión renal normal es de 0,7-1 ml/min/1,73 m² año (78). Se puede considerar que un paciente presenta progresión renal anormal cuando el descenso de la FG es > 5 ml/min/año o > 10 ml/min en cinco años (79) La evaluación de la progresión de la ERC se basa en dos aspectos fundamentales (Tabla 10), el primero es la progresión a una categoría superior o más grave de deterioro en la función renal (estadio 1-5) o de albuminuria (< 30 , 30-299, > 300 mg/g creatinina) y el segundo es el porcentaje de cambio respecto a la situación basal (> 25 % de deterioro en el FG) o más del 50 % de incremento en el cociente albúmina/creatinina. Para la valoración de la progresión renal se recomienda la estimación de la FG basal y la albuminuria, así como identificar aquellos factores de progresión renal (Tabla 11) (80); para realizar este procedimiento las nuevas guías recomiendan el cambio de la ecuación para estimar el FG a la fórmula CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) de 2009 (81).

TABLA 10. Clasificación de la ERC por grupos según FG y pronóstico de ERC por filtrado glomerular estimado y albuminuria

Pronóstico de la enfermedad renal crónica y albuminuria: KDIGO 2012.				Categorías por albuminuria					
				A1	A2	A3			
				Normal o levemente aumentado <30 mg/g <3 mg/mmol	Aumento moderado 30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	Aumentado grave ≥300 mg/g ≥30 mg/mmol			
Categorías por FGe (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	>90		1 si ERC	1		2	
	G2	Levemente disminuido	60-89		1 SI ERC	1		2	
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59		1		2		3
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44		2		3		3
	G4	Descenso grave	15-29		3		3		4 o más
	G5	Fallo renal	<15		4 o más		4 o más		4 o más
ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.					Control por nefrología.				
Nota: Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de población general. El riesgo menor corresponde al color verde (categoría «bajo riesgo»); si no hay datos de lesión renal, no se puede catalogar siquiera como ERC), seguido del color amarillo (riesgo «moderadamente aumentado»), naranja («alto riesgo») y rojo («muy alto riesgo»), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados. Reproducido con permiso de KDIGO (78).					Control por Atención Primaria u otras especialidades.				
Cociente albúmina/creatinina: 1 mg/g = 0,113 mg/mmol. 30 mg/g (3,4 mg/mmol).				Nota: Los números en las casillas son las visitas anuales					
Como puede apreciarse, los estadios según el FG se denominan ahora G1 a G5 y se confirma la división del estadio 3 en dos subgrupos: G3a y G3b, división también útil para determinar la prioridad de la derivación y las diferencias de riesgo									

Adaptado de: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:S6-308.

Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento son el control de la glucemia, de la HTA, de los lípidos y la restricción de proteínas. Como demuestran los estudios DCCT15 para la DM1 y UKPDS16 y Kumamoto Study

26 para la DM2, el control estricto de la glucemia puede retrasar o prevenir la aparición de microalbuminuria, el desarrollo de la ND, Reduce el paso de normoalbuminuria a micro o macroalbuminuria, tanto en DM1 como en DM2 (81). Por el contrario, sus efectos en la regresión de la microalbuminuria o de la nefropatía clínica han sido

TABLA 11. Factores relacionados con progresión renal anormal.

Caso 1.	Paciente masculino de 55 años de edad, raza negra, creatinina: 2 (mg/dL), proteínas en parcial de orina: 280 (mg/g). Resultado por fórmula CKD-EPI: 42,3 (mL/min/1,73 m ²) y albuminuria en A2. Paciente en estadio renal G3b (Descenso moderado-grave) y A2 con aumento moderado de la albuminuria. Este paciente debe tener control por Atención Primaria u otras especialidades.
Caso 2.	Paciente femenino de 50 años de edad, raza blanca, creatinina: 2,3 (mg/dL), proteínas en parcial de orina: 350 (mg/g). Resultado por fórmula CKD-EPI: 24 (mL/min/1,73 m ²) y albuminuria en A3. Paciente en estadio renal G4 (Descenso grave) y A3 con aumento grave de la albuminuria. Este paciente debe estar en control por nefrología 4 veces o más por año.

Adaptado de: Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Aten Primaria. 2014;46(9):501–519 e Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:S6-308.

menos evidentes. Además, recientemente se ha observado que el control demasiado estricto de la glucemia puede tener complicaciones cuando se produce hipoglucemia. En cuanto al uso de hipoglucemiantes orales en la insuficiencia renal en estadio III a V, las sulfonilureas y las biguanidas deben ser evitadas, mientras que están aceptados las glinidas y los inhibidores de la DPP-4 (82).

El control de la PA es un pilar fundamental del tratamiento de la ND. Como prevención primaria, en la fase de normoalbuminuria, la reducción de la PA, especialmente con el bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA o ARA-II, retrasa la aparición de la microalbuminuria en la DM1 y la DM2. En la fase de microalbuminuria el bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante IECA en la DM1 o de ARA-II en la DM2 es la medida más eficaz para frenar la progresión desde microalbuminuria a proteinuria, incluso se ha visto como estos tratamientos pueden promover la regresión a normoalbuminuria (83).

En la nefropatía establecida (proteinuria), el tratamiento más eficaz se basa en IECA y ARA-II, que permiten frenar la progresión. La reducción de la PA disminuye la albuminuria y además enlentece la velocidad de descenso de la tasa de filtrado glomerular, aunque esto no se suele conseguir en fases avanzadas de la enfermedad. El control de la PA debe persistir en el tiempo para que sea eficaz. Además del descenso de la PA, la magnitud del descenso de la proteinuria en respuesta al tratamiento también es un factor independiente de protección renal (83).

Se recomiendan cifras de PA en el paciente diabético por debajo de 140/90 mm Hg para conseguir una nefro-

protección eficaz, aunque si la proteinuria es superior a 1 g/día se debe intentar reducir aún más la PA a cifras algo inferiores a 130/80 mm Hg. De forma ideal, se debería reducir la magnitud de la albuminuria al menos un 50% e idealmente conseguir valores inferiores a 0,5-1 g/día en pacientes con ND. La magnitud de la albuminuria es además un marcador independiente de riesgo cardiovascular, incluso en el rango bajo de microalbuminuria, y, por ello, su normalización constituye un objetivo terapéutico. Para conseguir estos objetivos de reducción de PA y proteinuria, a menudo, es necesario añadir a los IECA o ARA-II otros antihipertensivos como calcioantagonistas (no dihidropiridínicos o dihidropiridínicos) y/o tiazidas o diuréticos de asa si la tasa de FG es inferior a 30 mL/min y/o alfabloqueantes. Los betabloqueantes se deberían reservar para pacientes con una indicación adicional a usarlos, por ejemplo, en prevención secundaria de cardiopatía isquémica (83).

La restricción proteica está recomendada para frenar la progresión de la ND. Conforme avanza la insuficiencia renal, ha de ser compensada para evitar la desnutrición y el riesgo de hipercatabolismo, con un ajuste de la ingesta proteica a 0,6-0,8 g/kg al día, con un 60% a 65% de hidratos de carbono, reducción de grasas saturadas a 1/3 de las calorías totales y reducción de peso, especialmente en la DM2 (83).

Completan la protección de estos pacientes los tratamientos concomitantes, encaminados a controlar todos los factores que pueden influir en la progresión y el desarrollo de dicha complicación y en la morbimortalidad cardiovascular. Entre estos factores se encuentran la obe-

sidad, el control de los lípidos con estatinas (objetivo de colesterol LDL inferior a 100 mg/dL, HDL-colesterol superior a 45 mg/dL en varones y a 55 mg/dL en mujeres, triglicéridos por debajo de 150 mg/dL), cese del hábito tabáquico y antiagregación plaquetaria en mayores de 45 años (83).

En presencia de insuficiencia renal crónica, la anemia es más precoz en el paciente diabético que en el no diabético y debe ser tratada tempranamente con agentes estimuladores de la eritropoyesis, dado que puede contribuir a mejorar la cardiopatía isquémica y a frenar la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda y de la retinopatía, así como a mejorar la calidad de vida del paciente. En las fases avanzadas de insuficiencia renal se debe prevenir la malnutrición con dieta adecuada y suplementos. Cuando todas estas medidas fracasan y se avanza hacia la fase de ERCT, debe prepararse al paciente para su entrada en tratamiento sustitutivo renal. El paciente diabético puede ser candidato a un trasplante combinado renopancreático (en la DM1) o renal aislado (en la DM2), siempre bajo una estricta valoración del riesgo cardiovascular bien individualizada del paciente. La posibilidad de un trasplante de islotes pancreáticos aún no ofrece perspectivas exentas de un elevado riesgo (83).

Referencias

- Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes [internet]. [Consultado 2017 Jun 02]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf
- Observatorio de Diabetes en Colombia [internet]. Bogotá: Organización para la Excelencia de la Salud OES. [Consultado 2017 Jun 02]. Disponible en: <http://www.odc.org.co/>
- American diabetes association. Strategies for Improving Care. Diabetes care [internet] 2016;39(1):13-20 [Consultado 2017 Jun 02]. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf
- Ibarra CT, Rocha J, Hernández R, Nieves RE, Leyva R. Prevalencia de neuropatía periférica en diabéticos tipo 2 en el primer nivel de atención. Rev Médica Chile. 2012;140(9):1126-1131.
- Brownlee M, Aiello LP, Cooper ME, Vinik AI, Plutzky J, Boulton A. Complicaciones de la diabetes mellitus. En: Williams tratado de endocrinología. 13ed. España: Elsevier; 2017. p.1484-1581.
- González CP. Monofilamento de Semmes-Weinstein. Diabetes Práctica Actual Habilidades En Aten Primaria. 2010;1(1):8-19.
- Jurado J, Ybarra J, Romeo JH, Pou JM. Clinical screening and diagnosis of diabetic polyneuropathy: The North Catalonia Diabetes Study. Eur J Clin Invest. 2009;39(3):183-189.
- Olmos PR, Niklitschek S, Olmos RI, Faúndez JI, Quezada TA, Bozinovic MA. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. Rev Médica Chile. 2012;140(12):1593-1605.
- Hernández BJ, Lluch MC, Nogueira JM. Fisiopatología. En: Tratado de pie diabético [internet]. España: Jarpyo Editores; 2012 [Consultado 2017 May 03]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion/capitulo_2.pdf
- García WM. Neuropatía diabética: etiopatogenia y fisiopatología. Medica hondureña [internet]. [2017 Mar 14]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1984/pdf/Vol52-3-1984-6.pdf>
- Smith G, Updates in diabetic peripheral neuropathy [internet]. F1000 Faculty; 2016 [Consultado 2017 May 02]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4847561/pdf/f1000research-5-8502.pdf>
- Andrew JM, Boulton y Malik. Neuropathy En: Jameson, J. Larry. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 920-933.
- Pino F, Reynals de Blasis E, Vidal Puig A, Aschner Montoya P. Diabetes mellitus. En: Farreras Rozman Medicina Interna [internet]. 18 ed. Elsevier; 2016 [Consultado 2017 Feb 12]. p. 1824-1862. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es#!/content/book/3-s2.0-B9788490229965002222?scrollTo=%23h10002974\(Farreras%20Rozman.%20Medicina%20Interna%20diabetes%20mellitus\)](https://www.clinicalkey.es#!/content/book/3-s2.0-B9788490229965002222?scrollTo=%23h10002974(Farreras%20Rozman.%20Medicina%20Interna%20diabetes%20mellitus))
- Bakris G. Descripción general de la nefropatía diabética. [internet]. Wolters kluwer; 2016 [Consultado 2017 Feb 02]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-diabetic-nephropathy?source=search_result&search=nefropatia%20diabetica&selectedTitle=1~150#H6319416
- López de Briña PE. Nefropatía diabética. En: Farreras Rozman Medicina Interna [internet]. 18 ed. Elsevier; 2016 [Consultado 2017 Feb 07]. p. 863-865. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/book/3-s2.0-B978849022996500096X?scrollTo=%23h10000083>
- Feldman E. Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico de polineuropatía Diabética [internet]. Wolters kluwer; 2015 [Consultado 2017 Feb 12]. Disponible en: <https://xa.yimg.com/kq/groups/21983256/194883683/name/Clinical+manifestations+and+diagnosis+of+diabetic+polyneuropathy.pdf>
- Pradilla G. Diagnóstico y tratamiento de las neuropatías periféricas. [internet]. Asociación Colombiana de Neurología; [Consultado 2017 Feb 12]. Disponible en: <http://www.acnweb.org/guia/g5cap14.pdf>
- Shy M. Neuropatías periféricas. En: Cecil y Goldman tratado de medicina interna [internet]. 24 ed. Madrid: Elsevier; 2013 [Consultado 2017 Feb 7]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/book/3-s2.0-B9788480869713004289>
- Ray T. Elevada frecuencia de neuropatía periférica en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 de un hospital general de Lima-Perú. Rev Medica Hered [internet]. 2016 [Consultado 2017 Mar 05];24(2). Disponible en: <http://www.perurevista.com/index.php/medica/article/view/4566>

20. Yang Z, Chen R, Zhang Y, Huang Y, Hong T, Sun F, et al. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. En: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [Consultado 2017 Mar 05]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010974>
21. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications: Michigan Neuropathy Screening Instrument in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(7):937-944.
22. Katirji B. *Neurología de Bradley en la práctica clínica*. [internet]. 7. Vol. II. Elsevier; 2016 [Consultado 2017 Feb 12]. 1791-1866. p. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/book/3-s2.0-B9780323287838001071?scrollTo=%23h10003626>
23. Feldman EL, McCulloch D. *El tratamiento de la neuropatía diabética*. [internet]. Wolters kluwer.; 2017 [Consultado 2017 Feb 12]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-neuropathy?source=search_result&search=neuropatia%20diabetica&selectedTitle=1~150
24. Botas Velasco M, Cervell Rodríguez D, Rodríguez Montalbán AI, Jiménez VS, Fernández de Valderrama Martínez I. Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. *Angiología* [internet]. mayo de 2017 [Consultado 2017 Jun 02];69(3):174-81. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003317016300967>.
25. San Miguel FV, Puente DM, Julià JV. Neuropatía diabética y pie diabético. *Med-Programa Form Médica Contin Acreditado* [internet]. 2016;12(17):971-981. [Consultado 2017 Jun 02]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216301457>
26. Isquemia miocárdica - MeSH - NCBI [internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. [Consultado 2017 Feb 06]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68017202>
27. Moreno P, del Portillo J. Isquemia miocárdica: conceptos básicos, diagnóstico e implicaciones clínicas. Primera parte. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(5):403-409
28. Organización Panamericana de la Salud. *Perfil de Enfermedades Cardiovasculares*. [internet]. [Consultado 2017 Feb 06]. Disponible en: http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=7283&Itemid=40876&lang=es
29. Organización Mundial de la Salud. *Enfermedades cardiovasculares* [internet]. Who.int. 2015 [Consultado 2017 Feb 02]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
30. Organización Mundial de la Salud. *Las 10 causas principales de defunción en el mundo* [internet]. Who.int. 2014 [Consultado 2017 Feb 02]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>
31. Marzilli M. Aterosclerosis coronaria obstructiva y cardiopatía isquémica: un eslabón elusivo! *Elsevier* [internet]. 2012;60(11):951-956 [Consultado 2017 Feb 06] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954239>
32. Puri R, Kataoka Y, Uno K, Nicholls S. La Naturaleza Distintiva de la Enfermedad Vascular Aterosclerótica en la Diabetes: Perspectivas Fisiopatológicas y Morfológicas. *Informes actuales sobre la diabetes*. 2012;12(3):280-285.
33. Zeadin M, Petlura C, Werstuck G. Mecanismos Moleculares Vinculando la Diabetes al Desarrollo Acelerado de la Aterosclerosis. *Revista Canadiense de Diabetes*. 2013;37(5):345-350.
34. Bornfeldt K. 2013 Russell Ross Conferencia Memorial en Biología Vascular: Mecanismos Celulares y Moleculares de la Diabetes Mellitus-Acelerada Aterosclerosis. *Arterioesclerosis, Trombosis y Biología Vascular*. 2014;34(4):705-714.
35. Moreno P, del Portillo J. Isquemia miocárdica: conceptos básicos, diagnóstico e implicaciones clínicas. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(6):500-507.
36. Antman Loscalzo J. *Cardiopatía isquémica*. En: Loscalzo J, Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 19 ed. Ciudad de México: McGrawHill; 2016. Página 1998-2015.
37. Flores Salinas H. *Cardiovascular*. En: Ramos Herrera I, Martínez Ceccopieri D, Hernández Chávez A, Centeno Flores M, Vázquez Valls R. *CAM Curso de Actualización Médica* [internet]. 2015 [Consultado 2017 Feb 10]. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2048/content.aspx?sectionid=122466502&bookid=1739&jumpsectionID=122466593&Resultclick=2#1126986469>
38. Bashore T, Granger C, Jackson K, Patel M. *Cardiopatías*. En: Papadakis McPhee S, *Diagnóstico clínico y tratamiento*. 54 ed. Madrid España: McGrawHill; 2016. p. 317-416.
39. Melo E, Cintra R, Biselli B, Melo R, Ribeiro H, Ávila L et al. Utilidad clínica de la angiografía coronaria y de la resonancia nuclear magnética en el diagnóstico de la cardiomiopatía isquémica. *Rev Bras de Cardiol Invasiva*. [internet]; 2013;21(3):276-80 [Consultado 2017 Feb 15]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2179-83972013000300014
40. Marui A. Cinco años de resultados de percutáneo frente a la cirugía coronaria de revascularización en pacientes con diabetes mellitus (de CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1063-1072.
41. Contini GA. Cinco años de resultados de revascularización miocárdica quirúrgica o percutánea en pacientes diabéticos. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1028-1033.
42. BARI 2D Study Group. Un ensayo aleatorio de los tratamientos para la diabetes tipo 2 y la enfermedad arterial coronaria. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-2515.
43. Kappetein AP. Tratamiento de la enfermedad coronaria compleja en pacientes con diabetes: resultados a 5 años que comparan los resultados de la cirugía de bypass y la intervención coronaria percutánea en el estudio SYNTAX. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(5):1006-1013.
44. Tcheugui E, Justin B. Sobre la importancia de la evaluación global del riesgo cardiovascular en personas con diabetes tipo 2. *Atención primaria Diabetes*. 2014;7(2):95 - 102.
45. Tarquini, R., Lazzeri, C., Pala L. et al. La cardiomiopatía diabética. *Acta Diabetol*. 2011;48: paginas 173 - 180.

46. Dandamudi. Prevalencia de la cardiopatía diabética. *Journal of Cardiac Failure*. 2014; 20(5): 1015-1030.
47. Low Wang C, Hess C, Hiatt W, Goldfine A. Clinical Update: Enfermedad cardiovascular en diabetes. *Circulation*. 2016;133(24):2459-2502.
48. Jia, G, DeMarco VG, Sowers, JR. Resistencia a la insulina e hipersulinemia en cardiomiopatía diabética. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2016;12(3):144-153.
49. McCormick, Liam M et al. Glucagon-like Peptide-1 protege contra la disfunción isquémica del ventrículo izquierdo durante la hiperglucemia en pacientes con enfermedad coronaria y diabetes mellitus tipo 2. *Diabetología Cardiovascular*. 2015;14(2):102-110.
50. Mandavia CH. Mecanismos moleculares y metabólicos de la disfunción cardíaca en la diabetes. *Life Sciences*. 2013; 92(18) página 601-608.
51. Joshi, M, Kotha SR, Malireddy S. Enigma de la patogénesis de la cardiomiopatía diabética: papel de la disfunción endotelial vascular, especies de oxígeno reactivo y mitocondrias. *Mol Cell Biochem*. 2014;36(27):1718-1727.
52. Seferović PM, Paulus WJ. Cardiomiopatía diabética clínica: una enfermedad de dos caras con fenotipos restrictivos y dilatados. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1718-1727.
53. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Drazner M et al. ACCF/AHA Guías para el manejo de la falla cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1167.
54. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012: El grupo de trabajo para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología. Desarrollado en colaboración con la asociación de falla cardíaca (HFA) de la ESC. *European Heart Journal*. 2012;33(14):1787-1847.
55. Pérez del Villar C, Yotti R, Bermejo J. Técnicas de imagen en la insuficiencia cardíaca aguda. *Revista Española de Cardiología*. 2015;68(7) páginas: 612-623.
56. Fedele F, Gatto M, D'Ambrosi A, Mancone M. TNM-Like Clasificación: un nuevo método propuesto para la estadificación de la insuficiencia cardíaca. *The Scientific World Journal*. 2013;13(1):20-28.
57. Fedele F, Severino P, Calcagno S, Mancone M. *Heart Failure*. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1959-1960.
58. Rozman Borstnar C, Cardellach F. Farreras Rozman. *Medicina interna* [internet]. Barcelona: Elsevier; 2016. Páginas 863-865 [Consultado 2017 May 31]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B978849022996500096X.pdf?locale=es_ES
59. Cecil RL, Goldman L, Schafer AI. *Nefropatías hereditarias y alteraciones del tracto urinario en Goldman and Cecil*. 25ed. Barcelona: Elsevier; 2016. 804-806.
60. Gonzalez Suarez ML, Thomas DB, Barisoni L, Fornoni A. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy? *World J Diabetes*. 2013;4:245-255.
61. Eggers PW. Has the incidence of end-stage renal disease in the USA and other countries stabilized? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;20:241-245.
62. Diez RG, Gonzalez Bedat M, Pecoits Filho R, Marinovich S, Fernandez S, Lugon J, et al. Renal replacement therapy in Latin American end-stage renal disease. *Clin Kidney J*. 2014;7:431-436.
63. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1892-1903.
64. Roscioni SS, Heerspink HJ, de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:77-87.
65. Ministerio de la Protección Social, Programa de Apoyo a la Reforma de Salud. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica y modelo de prevención y control de la enfermedad renal crónica. Componente de un modelo de salud renal. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2007.
66. Martínez F, Ordóñez I, García D. Deficiencias en el tratamiento de pacientes diabéticos que terminaron en enfermedad renal crónica. *Acta Médica Colombiana*. 2007; 32(2) páginas: 135-150.
67. Gómez RA. Renal disease in Colombia. *Renal Failure*. 2006;28(8):643-647.
68. Alcázar R, Portolés JM, Egocheaga I, Lobos JM, Rosado J, Arrieta F, et al. Recomendaciones sobre la detección, seguimiento y criterios de derivación de la enfermedad renal crónica en el ámbito de la Comunidad de Madrid. *Médicos de familia*. 2012(1);13:9-16.
69. Gómez Huelgas R, Martínez Castela A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Grupo de trabajo para el documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014; 34(1):34-45.
70. De Briñas, López EP. Nefropatía diabética. En: Farreras Rozman. *Medicina Interna* 19ed. España. Elsevier; 2016. p. 863-865.
71. Kelly KJ, Dominguez JH. Treatment of the post-ischaemic inflammatory syndrome of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. octubre de 2012; 25(10):3204-3212.
72. Campbell KN, Raj L, Mundel P. Role of angiotensin II in the development of nephropathy and podocytopathy of diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2012;7(1):3-50.
73. Obrador Vera GT. Enfermedad renal crónica. En: Farreras Rozman. *Medicina Interna* 19ed. España. Elsevier; 2016. p. 829-836.
74. Carranza K, Veron D, Cercado A, Bautista N, Pozo W, Tufro A, et al. Aspectos celulares y moleculares de la nefropatía diabética, rol del VEGF-A. *Nefrología*. 2015;35(2):131-138.
75. Bakris G, Glassock R, Nathan M, Descripción general de la nefropatía diabética [internet]. [Consultado 2017 Feb 18]. https://www.uptodate.com/recursosonlinea.juanncorpas.edu.co:2443/contents/overview-of-diabetic-nephropathy?source=search_result&search=nefropatía%20diabética&selectedTitle=1~150#H6319416

76. Rossing P, Fioretto P, Rasmussen B, Parving HH. Diabetic Nephropathy. *Brenner and Rector's. The Kidney* 2016;39(9):1283-1321
77. Masharani U. Diabetes mellitus e hipoglucemia. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. eds. *Diagnóstico clínico y tratamiento*. 54ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2015. <http://accessmedicina.mhmedical.com/recursosenlinea.juanncorpas.edu.co:2048/content.aspx?bookid=1610§ionid=99862701>. Accessed marzo 05, 2017.
78. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):6-308.
79. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2012;30(1):78-86.
80. Martínez Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Aten Primaria*. 2014;46(9):501-519.
81. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-612.
82. Medavilla bravo. Guías clínicas diabetes mellitus. [internet] Semergen. 2015, págs. 132-145 [Consultado 2017 Jun 01]. Disponible en: http://2016.jornadasdiabetes.com/docs/Guia_Diabetes_Semergen.pdf
83. Rojas Guzman, Gracia Rubí. Prevención, diagnóstico y tratamiento temprano de la Nefropatía Diabética. Recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) Avalado por la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) [internet]. [Consultado 2017 Jun 01]. Disponible en: <http://alad-americalatina.org/wp-content/uploads/2016/10/PREVENCIÓN-DE-NEFROPATIA.pdf>

¿Estamos preparados para trascender las fronteras del monolingüismo?

Martha Florez¹

¹ Dr Martha Florez, PhD, MA, GDHE, BEd,
Associate Member, Centre for Global
Research, School of Global, Urban and
Social Studies. RMIT University, Aus-
tralia.

Resumen

La diversidad lingüística se manifiesta como una de las representaciones del plurilingüismo no solamente en la sociedad en la que nos desenvolvemos diariamente, sino en la sociedad global en la que traspasamos fronteras geográficas con gran facilidad. Lejos de minimizar cuan significativo son los políglotas como participantes activos en el desarrollo de la economía global, el objetivo de este artículo es examinar la importancia e inclusión del plurilingüismo en la preparación de los estudiantes en una sociedad pensante e innovadora, independientemente al campo de acción profesional para el que se esté capacitando. Aprender un idioma extranjero se ha convertido en indispensable y vital para el desarrollo profesional y personal ya que desarrolla una gran capacidad de entendimiento cognitivo e intercambio cultural. Paralelamente al rápido desarrollo de la tecnología que provoca cambios continuos surgen, nuevos paradigmas y nuevos enfoques disciplinarios que trascienden parámetros lingüísticos y culturales creando diferentes necesidades. Por consiguiente, es importante plantearnos si estamos preparando a nuestros estudiantes para superar las barreras del monolingüismo y si estamos respondiendo a sus necesidades comunicativas y desafíos que enfrentan en un entorno digital. Este trabajo presenta en forma sistemática y genérica los nuevos enfoques pedagógicos en el aprendizaje de lenguas extranjeras que al colocarlos juntos se concatenan y engranan para dar paso a nuevas corrientes interdisciplinarias. En este contexto, nos concentramos en el modelo de desarrollo de la Competencia Intercultural. Se trata de una reflexión basada en el modelo teórico existente, así como un análisis crítico sobre la implementación y desarrollo de la interculturalidad bajo sus principios teóricos en el diseño del currículo de aprendizaje de idiomas extranjeros. Este marco teórico nos presenta parámetros específicos para lograr resultados de aprendizaje que los estudiantes de lenguas extranjeras necesitan para enfrentarse a un mundo multicultural.

PALABRAS CLAVE: monolingüismo, aprendizaje de lengua extranjera, tecnología, interculturalidad, diversidad lingüística.

Correspondencia: Dra. Martha Florez
martha.florez@rmit.edu.au

Como citar: Florez M. ¿Estamos preparados para trascender las fronteras del monolingüismo? *Cuarzo* 2016; 21 (1): 39-50.

Recibido: 10 de marzo de 2016.
Aceptado: 20 de mayo de 2016.
Publicado: 30 de junio de 2016.

Licencia creative commons



Are we prepared to transcend the boundaries of monolingualism?

Multilingualism is represented by linguistic diversity not only in today's society, but also beyond geographical boundaries in the global society. Rather than concentrating on how significant polyglots are as active participants in the development of the global economy, the aim of this article is to examine the importance and inclusion of plurilingualism in preparing students for active and successful participation in a knowledgeable and innovative society, regardless of their professional field. Learning a foreign language has become crucial for professional and personal development as it progresses to cognitive and critical understanding for cultural exchange. Just as the rapid development of technology causes continuous change, new paradigms and new disciplinary approaches that transcend linguistic and cultural parameters are creating different needs. Hence, it is important to consider whether we are preparing our students to overcome the barriers of monolingualism and whether we are responding to their communicative needs and challenges they face in a digital environment. This work presents in a systematic and generic way the new pedagogical approaches in the learning of foreign languages. It is a reflection based on research, observations and critical analysis. In this context, major emphasis is to present and explain the Intercultural Approach, how it has developed and implemented under its theoretical principles in the language curriculum design. This framework gives us specific and clear parameters to achieve learning outcomes that are aligned with foreign language learners needs to deal with a pluricultural world.

KEYWORDS: monolinguals, foreign language learning, intercultural approach, linguistic diversity, language curriculum design.

Introducción

El plurilingüismo, y, por ende, la diversidad multicultural refuerzan las relaciones económicas, sociales e interpersonales en el proceso de globalización al que nos estamos enfrentando. El desarrollo de la tecnología, la información disponible, la facilidad de libre acceso a ésta y la naturaleza interactiva que ha creado favorece el proceso de aprendizaje de un idioma, sea éste como segunda lengua o lengua extranjera ¹. De ahí que el aprendizaje de idiomas extranjeros se haya convertido en una exigencia para el desarrollo profesional, la participación activa en la economía global, el alcance y la comprensión de lo transcultural tanto como el intercambio cognitivo. Dicho fenómeno ha provocado cambios continuos y acelerados generando nuevos paradigmas que se expanden y se solidifican con evidencias sólidas y coinciden en que las

barreras del monolingüismo interfieren con el pleno desarrollo del proceso de intercambio que los seres humanos establecen entre sí, es decir, no responden a las necesidades inherentes a intercambios culturales significativos que enriquecen la vida personal y/o profesional del individuo.

Dentro de dicho contexto, el desarrollo de la competencia intercultural juega un papel importante en la comprensión y respeto por otras culturas y un conocimiento más profundo de la cultura propia para lograr cambios positivos y de actitud frente a situaciones que pudiesen ser similares o diferentes. Además, en pleno siglo veintiuno es imprescindible tener una mirada inquisitiva en cuanto a la aplicación de las políticas públicas educativas, si éstas cumplen con el propósito de preparar debidamente a la nueva generación frente a la realidad a la que se enfrenta.

El artículo que aquí se presenta se ha estructurado de la siguiente manera: en la primera parte se lleva a cabo una breve reseña histórica respecto a los fenómenos del monolingüismo y multilingüismo; seguido de un breve recorrido sistemático de las tendencias pedagógicas bajo la gran sombra del Enfoque de Competencia Comunicativa, centrándonos en la Competencia intercultural. A partir de éste ofrecemos la valoración e integración del aspecto cultural en el ámbito curricular de una lengua extranjera frente a un mundo multicultural. En último lugar,

¹ Es importante distinguir estos dos términos. Una Segunda Lengua se refiere al aprendizaje de una nueva lengua en un ambiente de inmersión total como en el caso de los inmigrantes que deben aprender el lenguaje oficial del lugar. Lengua extranjera se relaciona con el aprendizaje de una nueva lengua en un entorno ajeno a esa lengua, la inmersión se reduce parcialmente a la clase como tal, oportunidades de interacción a través de la red electrónica o actividades extras que complementen y expandan lo aprendido, y/o con hablantes nativos residentes en ese país.

se exponen consideraciones que, lógicamente, se derivan de la inclusión de estos contenidos en los planes de estudio.

Monolingüismo y plurilingüismo: políticas educativas públicas

Breve reseña histórica

Existe una relación directa entre las políticas públicas que rigen la implementación de modelos educativos con el pensamiento ideológico del partido político de turno que ejerce el poder. Al remontarnos a la época colonial se ha visto que la implementación de las políticas lingüísticas se ha amparado bajo el discurso nacionalista con falsas pretensiones de unificación y patriotismo donde el populismo halla el perfecto escenario para ejercer control y dominio. Desde luego la imposición de la lengua y cultura del colonizador no se hace esperar y desde entonces se declara una hegemonía monolingüista y monocultural que se ha preservado por muchos años con el fin de conservar la supremacía occidental.

El monolingüismo se institucionaliza, se preserva y se mantiene gracias a las políticas públicas, sanción de leyes y actas legislativas sobre inmigración que defienden la política de asimilación total. La primera Guerra mundial ha sido notablemente influyente en la conservación del monolingüismo cuya justificación se resguarda bajo medidas de auto-protección y auto-defensa. En los países anglosajones surgen políticas que defienden la supremacía blanca sobre las demás. En el caso de Estados Unidos, al acercarse la primera guerra mundial en 1906, se exige dominar el idioma para hacerse ciudadano, se excluyen a los extranjeros analfabetos, y se prohíbe la enseñanza de lenguas extranjeras a los niños, entre otras medidas. Similarmente en Australia, las bases del monolingüismo en inglés se asentaron debido a la creciente xenofobia hacia los europeos del sur, cuya inmigración se restringió después de la primera guerra mundial, a través de la política pública *White Australia Policy* (Política de la Australia blanca) que se mantuvo desde 1901 hasta 1973. A pesar del progreso y el giro que se ha dado al discurso en las últimas décadas, estamos viviendo un momento de fanatismo, xenofobia y discriminación a raíz de la elección presidencial de Donald Trump en Estados Unidos, sin sumar el agravante de repercusión que tendrá en los demás países. Podríamos afirmar que el movimiento *English First*, 1986 (Inglés primero) está recobrando fuerza.

Para un futuro cercano habrá alrededor de dos billones de personas que hablarán el inglés con fluidez, la estadística más reciente del año 2014, indica que esta cifra ha alcanzado a 1.5 millones de personas de las cuales 375 millones son hablantes nativos de inglés y los demás son aprendientes (1). Es de esperarse que el número de hablantes seguirá ascendiendo en las siguientes cuatro décadas. Según el informe *English next*, 2006, preparado por el lingüista británico David Graddol (2), el pronóstico sería de tres billones. Dicha predicción indudablemente facilitaría la comunicación de los angloparlantes monolingües, sin embargo, existe un peligro por esta propagación masiva. Se incurre en un lineamiento longitudinal y unidimensional, por cuanto la verdadera conciencia epistémica se relaciona con un conocimiento profundo ligado a las otras culturas. Con la unilateralidad se ignoran los avances que se desarrollan en otras partes del mundo dando asentamiento a las actitudes de xenofobia, misoginia, racismo, discriminación y supremacía cultural, lingüística y cognitiva. Asimismo, no se puede desconocer el gran avance tecnológico para documentar, descifrar y compilar sobre lo que ya se sabe, ante todo, el reconocimiento de los conocimientos ancestrales. Al no existir una posición comprensiva de entendimiento y respeto por los conocimientos ancestrales, se están omitiendo los verdaderos principios de diálogo y convivencia.

Respecto al español, se podría argumentar que el monolingüismo lejos de ser una desventaja es una retribución adquirida por el número de hablantes hispanos en el mundo y el de aprendices de español. Sin embargo, incurriríamos en una posición muy cómoda y caeríamos en una supremacía irracional. Hoy en día, el punto de encuentro y pensamiento global no podrían ser concebidos solamente a través de una sola corriente, ya se ésta euro-centrista, indigenista, asiática o del medio este, ya que podríamos estar al borde de un ostracismo y estancamiento de sí mismos. Nos corresponde sacar de la ignominia al mundo occidental en cuanto a las corrientes, métodos y teorías de investigación que se están desarrollando en el mundo latino para dar a conocer sus alcances tanto lingüísticos, cognitivos, culturales, entre otros. Para ello el aprendizaje y dominio de otras lenguas son esenciales para informar, es decir, para “dar a conocer lo nuestro, porque lo de ellos ya los sabemos”.

Independientemente del idioma que se hable por una gran mayoría de población, como en el caso del mandarín, el español y el hindi, no garantiza que seguir siendo

monolingüe sea una ventaja frente a los que dominan más de un idioma. Como lo afirma (3), en el ambiente monolingüe se corre el riesgo de un aislamiento tanto cultural como económico.

Volviendo a nuestro recorrido histórico, respecto al multilingüismo, se aduce que éste ha sido un fenómeno de integración e intercambio muy arraigado en las culturas ancestrales. A pesar de la aculturación indígena y la progresión uniforme al sistema educativo, las evidencias corroboran cómo las comunidades indígenas independientemente del lugar donde se encuentren, coinciden en el respeto por mantener las lenguas indígenas y la lucha constante por su conservación.

Después de la segunda guerra mundial, en las políticas públicas de educación aparece un nuevo tipo de discurso, el pluralista. Los movimientos de lucha por los derechos civiles y la igualdad en los años sesenta, el surgimiento del pluralismo en los años setenta, el reconocimiento de los derechos lingüísticos de los indígenas en la década de los noventa, entre otros, han contribuido para que en el nuevo milenio se recobren esos fundamentos multiétnicos y multiculturales. Sin embargo, aún persiste un distanciamiento entre los requerimientos de infraestructura y la provisión efectiva de la misma para implementar esas políticas públicas.

En las últimas décadas el multilingüismo ha evolucionado considerablemente a partir del reconocimiento de disciplinas como la sociolingüística, la psicología y la lingüística aplicada por su relevancia en la interacción entre lengua y sociedad. No obstante, mientras que en muchos países se incentiva el aprendizaje de más de dos idiomas, como en el caso de Europa, en otros se prefiere ignorar la importancia de adquisición y aprendizaje de idiomas diferentes a la lengua oficial. El Marco Común Europeo de Referencia, MCRR, estándar internacional para el aprendizaje, la enseñanza y la evaluación de lenguas destaca que "...la finalidad de la educación en una lengua queda profundamente modificada. Ya no se contempla como el simple logro del «dominio» de una o dos –o incluso tres lenguas– cada una considerada de forma aislada, con el «hablante nativo ideal» como modelo fundamental. Por el contrario, el objetivo es el desarrollo de un repertorio lingüístico en el que tengan lugar todas las capacidades lingüísticas. Esto supone, naturalmente, que las lenguas que se ofrecen en las instituciones educativas tienen que diversificarse y que a los alumnos debe dárseles la posi-

bilidad de desarrollar una competencia plurilingüe” (4). Hoy en día los países europeos han logrado formar estudiantes plurilingües. Es muy común hallar europeos que dominan más de dos o tres idiomas.

Asimismo, Australia tiene un recurso extraordinario en su población multilingüe. En el currículo nacional australiano* ² se está integrando la enseñanza de varias lenguas, entre ellas: italiano, francés, alemán, español, mandarín, japonés, indonesio, vietnamita, griego, coreano y algunas lenguas indígenas. Según los datos del último Censo 2011, más de tres millones de adultos australianos hablan un idioma comunitario en su hogar* ³ que se enseñan a través de escuelas étnicas subsidiadas por el gobierno. En el estado de Victoria, por ejemplo, existe una escuela pública de lenguas (5) desde 1935. Inicialmente comenzó con la enseñanza de italiano y japonés y en la actualidad ofrece más de 40 lenguas y cuenta con un número de 13.000 estudiantes en clases presenciales y 1.400 más a distancia. Es un empoderamiento de generación a generación que se ha logrado mantener y esparcir. Dicha población está en una posición privilegiada para contribuir como interlocutores, actuar como agentes importantes entre sus culturas y la de los anglo-australianos y, a su vez, ser los responsables políticos y mediadores culturales del futuro del país.

Entre tanto los países asiáticos como China, Japón y Corea están destinando fondos monetarios para preparar competitivamente a sus nuevas generaciones en el extranjero a nivel profesional y en el dominio de otros idiomas. Algunos países en Latinoamérica como Brasil y Chile, comparativamente con los demás países latinoamericanos, han aumentado su presupuesto con el mismo cometido.

Enfoques pedagógicos

Estudios realizados demuestran que el proceso de aprendizaje en la lectura y escritura de la lengua materna puede ser transferido a una segunda o tercera lengua, aunque difieran en sus alfabetos. Asimismo, existen evi-

² A nivel estatal se viene dando desde los años sesenta en las escuelas primarias y secundarias.

³ Entre ellos, árabe, asirio, alemán, bengalí, cantonés, cingalés, coreano, croata, español, francés, griego, holandés, húngaro, hindi, indonesio, italiano, japonés, jemer, macedonio, maltes, mandarín, persa, polaco, portugués, punjabi, ruso, samoano, serbio, tagalo, tamil, tailandés, turco, urdu, vietnamita y algunas lenguas indígenas.

dencias que sugieren que entre más temprana edad se comience la adquisición de una segunda lengua puede mejorar las competencias de su primera (6,7). Todo aquello que si bien era patrimonio de la adquisición de una segunda lengua ha extrapolado el campo de la lingüística para establecerse en el aula. Hoy, la enseñanza de lenguas afronta retos que trascienden su campo de acción como tal para integrarse a otras disciplinas. El nuevo milenio se expande hacia nuevos horizontes e implícitamente exige la necesidad de desarrollar propuestas interdisciplinarias teniendo en cuenta diversos campos de investigación con aportaciones de ciencias y teorías relevantes a la relación entre lengua y comunicación.

En el campo de la pedagogía y el de la enseñanza de lenguas específicamente en las últimas décadas del siglo veinte surge un nuevo paradigma, el Enfoque Comunicativo el cual se fundamenta en la lengua como instrumento de comunicación en los procesos cognitivos de la misma para ser usados en contextos reales y situar al aprendiente como práctica central del proceso enseñanza-aprendizaje. El Enfoque Comunicativo percibe sus principios en relación al significado que proviene del uso y considera al aprendiente como miembro activo de una sociedad y como parte central del aprendizaje. Se enmarca a través de tareas que enfatizan la aplicabilidad de la lengua con el fin de usarla en la vida real. Dentro de este enfoque se han desarrollado modelos como el Enfoque Natural, TNA, *The Natural Approach* (8); Interculturalismo en la enseñanza de un lenguaje, ILT, *Intercultural Language Teaching*, Instrucción basada en el contenido, CBT, *Content Based Teaching*; Enfoque por tareas, TBLT, *Task Based Language Teaching* (9-16); Aprendizaje de lenguas asistido por computador, CALL, *Computer Assisted Language Learning* (17); Adquisición de las Variedades del Español a través de Películas, AVESPE, *Acquisition of Spanish Varieties through Films* (18,19). Teoría de persuasión, *Engagement Theory* (20).

En este apartado expondremos algunos modelos, sin pretender con ello reducir el campo de estudio respecto a este tema. Aprender con base en el desarrollo de tareas colaborativas y proyectos en torno a temas de interés común permite traspasar las paredes del aula alcanzando dimensiones inimaginables de tiempo y espacio. Se promociona un estilo de aprendizaje donde los estudiantes ‘aprenden haciendo’ es decir investigan, exploran recursos, interactúan y trabajan en equipo. Dicho estilo se corrobora con

los principios de la Teoría de persuasión, *Engagement theory: relate* (relacionar), *create*(crear) *and donate* (donar) (20):

- Relacionar: trabajo en equipo; comprende comunicación, planificación, procedimiento y uso de habilidades sociales.
- Crear: se basa en proyectos; hace del aprendizaje una actividad creativa y con un propósito definido.
- Donar: se proyecta hacia una audiencia diferente a la clase haciendo especial énfasis en el valor de una contribución útil al aprendizaje.

Además, al fomentar las ventajas de la red como una constante y creciente fuente de información de aporte cognitivo se proyecta un gran potencial en el uso del idioma en situaciones y tareas de comunicación auténticas. La red electrónica ofrece materiales tangibles y oportunidades de interacción con una audiencia de hablantes reales ya sea de forma sincrónica o asincrónica, es decir, posibilita el intercambio y la negociación de significado con otros hablantes. El uso del correo electrónico, listas de discusión y foros, medios de comunicación social como facebook, twitter, entre otros, así como, grupos de interés social desarrollan las destrezas de producción escrita a un mejor nivel.

Indudablemente las mejoras en el proceso de adquisición de una nueva lengua, sea ésta bajo parámetros de una segunda lengua o como lengua extranjera, no depende de tecnologías sofisticadas únicamente, sino de propuestas pedagógicas avaladas en modelos que las integren y que demuestren el mejor uso en un entorno cultural. A continuación, hacemos especial énfasis en el *Enfoque por Tareas* y el de la *Competencia intercultural* que desde hace tres décadas han tenido un asentamiento y un florecimiento que cada vez se hacen más obvios como respuesta a las necesidades del aprendiente de una nueva lengua. Dichos enfoques permiten establecer un alineamiento constructivo entre los objetivos, los logros y su respectiva evaluación o examinación.

Enfoque por Tareas

El enfoque por tareas se ha convertido en el referente actual de la práctica educativa para el diseño curricular, el diseño de unidades de desarrollo por temas con base en el contenido y el diseño de materiales, independientemente

al campo de acción que se aplique. Su punto de partida para la enseñanza de lenguas específicamente es la contextualización de situaciones del *mundo real*. A través de éste el aprendiente de una lengua extranjera está expuesto a situaciones que le permiten evolucionar en el uso del lenguaje no solamente desde un punto práctico (reproductivo) sino uno productivo y creativo.

La importancia de la conciencia lingüística y metalingüística enfatizan los procesos de aprendizaje basados en la comunicación y en la interacción. De tal forma que la aparición de nuevos modos de entender estas perspectivas no nos encamina hacia estructuras cognitivas concretas sino a su funcionamiento integral. Así, el enfoque por tareas se centra en el aprendizaje de una lengua organizada en unidades que consisten en actividades de uso real de la lengua en el aula, mediante el cual, se hace énfasis en un proceso de comunicación e interacción. La propuesta surge en el mundo anglosajón durante la época de los noventa como evolución del Enfoque Comunicativo (12,21,22).

Desde una perspectiva teórica se puede afirmar que el Enfoque por tareas se ha formado a partir de diferentes disciplinas con el fin de mejorar los procesos de comunicación de los aprendices de una lengua extranjera. El sustento teórico del enfoque se construye sobre una serie de principios y de características entre las que se destacan las de la adquisición del lenguaje y las del aprendizaje. Inicialmente se basa en ideas derivadas de la psicología cognitiva y el constructivismo respecto a los procesos psicológicos inherentes al aprendizaje, el sujeto interactúa con el objeto del conocimiento mediante un proceso individual y subjetivo (23) el aprendizaje es significativo para el sujeto cuando hay un procesamiento de la información respecto a sus expectativas las cuales determinan la percepción que tiene del mundo, y, además, puede interactuar con otros (24,25). Progresivamente se han venido incorporando otras disciplinas y modelos, como el de aprendizaje natural de Krashen (8), que realza el componente vivencial y el emocional necesarios en el proceso. Asimismo, se contemplan aspectos extralingüísticos que determinan el uso del lenguaje según la pragmática; aspectos lingüísticos (estructura y forma), aspectos sociolingüísticos y estudios socioculturales.

Insistimos en la base de que el desarrollo de la capacidad de uso de la lengua consiste en el ejercicio de ese uso. Ya que la comunicación no se reduce a una codificación y descodificación de símbolos, reglas y estructuras

de una lengua. Se trata de interpretar el sentido del mensaje a partir del texto mismo y del conocimiento que el interlocutor tiene sobre el contexto en el que se desarrolla la comunicación. Los principios del *Enfoque por Tareas* consisten en:

- establecer metas claras para el desempeño de la tarea (estructura pedagógicamente adecuada);
- ofrecer una orientación apropiada para realizar la tarea (abierta a la intervención activa y a las aportaciones personales de los alumnos en cuanto a su desarrollo y resultados)
- asegurarse de que los estudiantes adopten un papel activo;
- animar a los estudiantes en la toma de decisiones y retos;
- ofrecer oportunidades para centrarse en la forma y el significado;
- exigir a los estudiantes que evalúen su rendimiento y progreso. (9).

La implementación del *Enfoque por Tareas* en el aula ofrece una amplitud de posibilidades para que haya una concatenación más lógica entre lo teórico y lo práctico. Los autores más representativos y sus planteamientos más esenciales se pueden profundizar en *Methodology in Task-Based Language Teaching* (9); Aspectos teóricos de la interculturalidad a partir del enfoque por tareas (26); *Doing Task-based Teaching* (13); *Task-Based Language Teaching and Learning: an overview* (11); *Task Based Language Teaching* (12); *Task-based Language Teaching and Learning* (10); *Researching PedagogicTasks: Second language learning, teaching and testing* (27,28); *A framework for task-based learning*, (13); *Three approaches to Task-based syllabus design* (14); *Task-based Language Learning and Teaching* (9); *Second language pedagogy* (15); *Learner contributions to task design* (22); *Language learning tasks* (21,22); *A role for instruction in second language acquisition: Task-based language teaching* (16).

El reto consiste en seleccionar temas de interés relacionados con los estudiantes de diferentes disciplinas para desarrollar tareas específicas y modalidades según el campo de acción de desarrollo profesional.

Otro de los aspectos que se quiere incluir en este artículo es el desarrollo de destrezas de la Competencia Intercultural, *Intercultural Competence* (29-31) inherentes a los conceptos de plurilingüismo (6,7).

Competencia intercultural

La relevancia del aspecto cultural inherente al desarrollo interpersonal permite la toma de una conciencia socio-cultural. La cultura es multifacética, variable y dinámica, teniendo en cuenta que “en las diferentes culturas la gente habla de una manera característica no sólo porque se comunica utilizando un código lingüístico diferente, esto es, un código gramatical y semántico distinto, sino lo que es más importante porque tienen diferentes maneras de usar este código”⁴ (32).

A partir del argumento de que el lenguaje juega un importante papel en la trasmisión de los códigos culturales, que el lenguaje y la cultura están intrínsecamente unidos, y que las formas del lenguaje tanto visible como invisible proveen conocimiento cultural, se demarca la enseñanza de lo pluricultural (6,7,33,34). La enseñanza pluricultural, ante todo, independientemente de que sea a nivel internacional, regional o local implica desarrollar la capacidad de reflexión con el aprendiente sobre el conocimiento y entendimiento de su propia lengua y cultura en relación con el idioma y cultura adicional en aprendizaje al que se expone. “Se trata de un diálogo que permita llegar a un punto común de negociación donde los diferentes puntos de vista se contemplan y a su vez se reconocen, se dilucidan y se aceptan”⁵ (33). Pero más que aceptar es el respeto mutuo que se debe practicar para no incurrir en el discurso de tolerancia tan trillado que se usa a menudo cuando se habla sobre el tema de pluriculturalidad.

Considerando cuan significativo es, ante todo, el respeto por la individualidad y a la vez la identidad colectiva cultural de los otros, tendríamos que tener una idea clara sobre lo que es Competencia Intercultural, a partir de la cual podremos poner en acción los principios y objetivos de la misma. Consiguientemente, “...la competencia intercultural se trata de nuestras relaciones del uno al otro y, en última instancia, nuestra propia supervivencia como humanidad ya que trabajamos juntos para retar los desafíos globales que enfrentamos en este siglo”⁶ (29-31).

Los objetivos de la Competencia Intercultural realzan la comprensión y valoración de todas las lenguas y sus respectivas culturas; la comprensión y valoración de

su(s) propia(s) lengua(s) y cultura(s); la comprensión y valoración de la (s) lengua(s) meta y su(s) cultura(s); la comprensión y valoración de la forma cómo mediar entre diferentes lenguas y culturas; y, el incentivo para desarrollar una toma de conciencia y susceptibilidad intercultural como objetivo perenne. Es decir, se trata de un proceso de desarrollo constante y acumulativo a través de la vida.

Los principios fundamentales de la Competencia Intercultural en el aprendizaje de lenguas se centran en:

- la *construcción activa*, el aprendizaje involucra la construcción activa del conocimiento, con un propósito y en un contexto sociocultural de uso.
- el *establecimiento de conexiones*, el aprendizaje se basa en el conocimiento previo y los conceptos que el aprendiente posee para que dichas conexiones permitan reorganizar y extender su actual marco de conocimiento.
- la *interacción social*, el aprendizaje es social e interactivo.
- la *reflexión*, el aprendizaje se refleja a través de la toma de conciencia y de la reflexión.
- y la *responsabilidad*, el aprendizaje depende de las actitudes y disposición del aprendiz para interactuar con personas de diferentes culturas (26).

El estudio de los instrumentos normativos internacionales y otros documentos resultantes de conferencias internacionales ponen de relieve la opinión de la comunidad internacional a través de la UNESCO sobre la educación intercultural. Se puede identificar un cierto número de principios recurrentes que compelen con los descritos anteriormente:

⁴ In different cultures people speak differently, not only because they communicate using a different linguistic code that is a code of different lexicon and grammar, but more importantly because they have different ways of using this code (32).

⁵ Intercultural language learning involves developing with learners an understanding of their own language(s) and culture(s) in relation to an additional language and culture. It is a dialogue that allows for reaching a common ground for negotiation to take place, and where variable points of view are recognised, mediated and accepted.(33 p.43).

⁶ “... intercultural competence is about our relationships with each other and ultimately, our very survival as humankind, as we work together to address the global challenges that confront us in this century” (29).

Principio 1: La educación intercultural respeta la identidad cultural del alumno a través de la provisión de una educación de calidad culturalmente apropiada y sensible para todos.

Principio 2: La educación intercultural ofrece a cada estudiante el conocimiento, las actitudes y las habilidades culturales para lograr una participación activa y plena en la sociedad.

Principio 3: La educación intercultural facilita a todos los alumnos conocimientos, actitudes y habilidades culturales que les permitan contribuir al respeto, la comprensión y la solidaridad entre los individuos, las naciones y los grupos étnicos, sociales, culturales y religiosos*⁷ (35).

El modelo intercultural prepara e incentiva al aprendiente para que produzca un cambio en su toma de conciencia y consecuentemente haya un desarrollo interpersonal más activo, dinámico y social. De esta manera se le facilita el proceso para sortear situaciones culturales imprevistas con causa de conocimiento. Su competencia cultural se concibe como la habilidad de interactuar en la cultura meta de manera informada. Es la formación de una conciencia sociocultural para ser crítico de su propia cultura con respecto a las demás y éstas con la suya. Tal valoración e integración del aspecto intercultural es el que se está inculcando en el currículo australiano.

Finalmente, y considerando los aspectos mencionados previamente sobre el enfoque por tareas y el de la competencia intercultural se puede establecer un nexo entre estos dos:

1. *Aumento gradual de toma de conciencia*

- Incentiva el establecimiento de una comparación para hacer resaltar las diferencias y similitudes por medio de un proceso de interacción entre la nueva cultura y la propia.

⁷ Principle 1: Intercultural education respects the cultural identity of the learner through the provision of culturally appropriate and responsive quality education for all; Principle 2: Intercultural education provides every learner with the cultural knowledge, attitudes and skills to achieve active and full participation in society. Principle 3: Intercultural education provides all learners with cultural knowledge, attitudes and skills that enable them to contribute to respect, understanding and solidarity among individuals, ethnic, social, cultural and religious groups and nations. (30)

- Ayuda a los estudiantes a identificar los elementos interpersonales que se necesitan para participar en determinada tarea, aceptar, pedir, rechazar, negociar, opinar, criticar.

2. *Experimentación*

- Ofrece oportunidades para realizar prácticas culturales.

- Facilita el uso del vocabulario según la situación tanto como las expresiones y convenciones asociadas al tipo de texto, estilo, respeto o autoridad. Asimismo, el lenguaje corporal apropiado, expresiones faciales y tono de voz que se necesita para participar en determinada tarea.

3. *Producción*

- Permite al aprendiente actuar según las diferencias y similitudes culturales frente a situaciones reales.

- Provee oportunidades para interactuar con un hablante nativo de la lengua en aprendizaje para identificar los factores culturales que se necesitan para participar en determinada tarea.

4. *Retroalimentación*

- Estimula la reflexión sobre la experiencia, es decir, cómo el uso del lenguaje, ideas y valores, comportamiento, lenguaje corporal, normas de cortesía, entre otras, se asemejan o diferencian de su propia lengua y cultura.

- incentiva el reconocimiento de las diferentes perspectivas en relación con la lengua y la cultura en proceso de aprendizaje para evitar uso de estereotipos y prejuicios sociales.

Consideraciones finales

En materia de currículo, las decisiones que se deben tomar son cruciales en cuanto a opciones que se le pueden ofrecer a los estudiantes. Se puede optar estratégicamente en la selección de lenguas con el fin de lograr una fluidez genuina. La diversificación cultural y el plurilingüismo hacen evidente que “ni el monolingüismo ni la uniformidad cultural constituyen el patrón común y que es más bien la heterogeneidad social, lingüística y la cultural la que caracteriza a nuestras sociedades” (36).

Académicos, especialistas y docentes debemos trabajar conjuntamente y colaborativamente en proyectos que sean sostenibles y que inciten a un proceso de sa-

neamiento hacia el fenómeno del monolingüismo. Los estudiosos de las humanidades tenemos una significativa oportunidad de desempeñar un papel más importante en el desarrollo de la competencia lingüística en diferentes lenguas con el fin de cambiar drásticamente la condición de monolingües.

En cuanto a las políticas públicas, los responsables y la sociedad civil, no basta solamente con el reconocimiento sobre cuán significativo es el desarrollo de las competencias interculturales en la adquisición de habilidades para negociar los límites culturales a lo largo de encuentros profesionales y experiencias personales. Se necesita crear una verdadera infraestructura, un plan de desarrollo y medidas controladas para que el proceso de implementación no se quede estancado a medio camino.

Conclusión

El lenguaje como vehículo de comunicación, es más que una herramienta para reducir su uso a nivel de relaciones públicas, diplomáticas o económicas. Es un medio para comprender al ser humano en el hallazgo de puntos de encuentro, respeto y entendimiento. El pluralismo, la diversidad multicultural y la trascendencia intercultural indudablemente son formas tangibles que no se pueden ignorar para lograrlo. Además, la tecnología favorece la adquisición y desarrollo de las competencias necesarias para participar proactivamente en la sociedad actual y satisfacer las demandas económicas y las exigencias de los nuevos perfiles profesionales. La revitalización de los procesos de enseñanza-aprendizaje de lenguas como una constante exige del docente, un desafío para innovar sus prácticas pedagógicas con el fin de satisfacer las necesidades, intereses, motivación inherente a los medios tecnológicos y habilidades cognitivas de un alumnado que es digital nativo. Con la combinación adecuada de capacitación, la comprensión de los principios teóricos de los nuevos enfoques y modelos que se aplican en el aula, los recursos y herramientas disponibles en la red se puede lograr un buen diseño curricular respecto a la enseñanza de idiomas extranjeros.

La capacidad de entendernos unos a otros a nivel global depende primordialmente del dominio de dos o más idiomas para traspasar las barreras culturales que muchas veces se demeritan o se admiran sin tener conocimiento de causa. Es esencial el desarrollo de destrezas comunicativas inherentes a una profunda conciencia cognitiva del medio cultural de la lengua meta en aprendizaje.

Siendo críticos de nuestra propia cultura respecto a otras maneras de actuar frente a lo establecido por nuestra lengua materna nos permite crear y construir vínculos cognitivos a través de distintos contextos. De esta manera, nuestra visión del mundo se amplía, y nuestra propia cultura se enriquece.

Para finalizar queremos puntualizar que no depende de tecnologías sofisticadas las mejoras en los procesos de enseñanza-aprendizaje, Hemos, a grandes rasgos y sin pretensión alguna de ser exhaustivos en ello, esbozado un panorama descriptivo de algunos modelos de enseñanza y para ello hemos recorrido el camino que va desde los proyectos tradicionales, con sus ventajas e inconvenientes, hasta los desarrollos actuales usando nuevas tecnologías, algunos de ellos aún están presentes en nuestros centros de enseñanza formal y no formal y otros ni siquiera estamos cerca de poder implementar debido a múltiples factores en los que, por supuesto, no falta el referido a políticas educativas erradas o tomadas de otros contextos y el económico.

Este capítulo asienta la base teórica que nos permite explicar los procesos de e-a que hemos visto y/o experimentado para ello exponemos las relaciones con las NNTT y hacemos especial énfasis en la e-a de las Matemáticas, esto nos permite adoptar acciones adecuadas al pasar a ser observadores participantes.

El uso de estas estrategias dependerá del contenido de aprendizaje, de las tareas que deberán realizar los alumnos, de las actividades didácticas efectuadas, de ciertas características de los aprendices.

Uno de sus fundamentos consiste en la distinción entre los contenidos necesarios para la comunicación y los procesos de comunicación.

Estos principios de orden conceptual se hacen operativos en una serie de procedimientos de trabajo, que atañen en lo fundamental a la fase de programación y secuenciación de actividades y a la de su realización en el aula:

- En la fase de programación se invierte el habitual recorrido de la lengua a las actividades. En los modelos anteriores se realizaba primero un análisis de la lengua, en sus distintos niveles de descripción, con el fin de obtener los inventarios lingüísticos (de vocabulario, de estructuras morfosintácticas, de nociones y funciones), a partir de cuya interiorización podían luego los alumnos realizar actividades de uso. En la enseñanza mediante tareas, sin

negar la utilidad de esos inventarios para la realización de actividades en el aula o para la preparación de exámenes, se parte de actividades que los alumnos deberán realizar comunicándose en la lengua; en esas actividades descubrirán conjuntamente los profesores y los alumnos aquellas unidades de los distintos niveles de descripción de la lengua que serán objeto de aprendizaje.

- En la fase de realización de las actividades, las tareas se caracterizan por aunar los procesos de uso con los de aprendizaje, esto es, de aprender la lengua usándola, al modo como sucede en las situaciones de aprendizaje natural; y, al propio tiempo, esos procesos de uso y aprendizaje se vinculan con procesos de atención a la forma, de reconocimiento necesidades de aprendizaje y de selección de contenidos lingüísticos de los diversos niveles de descripción de la lengua.

La realización de esos procesos se ve facilitada por una nueva distinción que se establece en el seno de las tareas: es la que se hace entre la tarea final (la actividad de uso en que consiste la globalidad de la tarea) y las tareas posibilitadoras (los pasos previos que se revelan como necesarios para que los alumnos puedan desarrollar las capacidades necesarias para ejecutar la tarea final).

En las primeras definiciones de la tarea se considera que ésta no consiste en otra cosa que en realizar en el aula actividades de uso de la lengua representativas de las que se llevan a cabo fuera de ella. Pronto se vio que esa definición no respondía satisfactoriamente a la realidad que se pretendía impulsar, y se propusieron varias definiciones nuevas; todas ellas pueden sintetizarse del siguiente modo:

- una tarea es una iniciativa para el aprendizaje,
- que consiste en la realización en el aula de actividades de uso de la lengua representativas de las que se llevan a cabo fuera de ella
- y que posee las siguientes propiedades:
 - Tiene una estructura pedagógicamente adecuada.
 - Está abierta, en su desarrollo y en sus resultados, a la intervención activa y a las aportaciones personales de los alumnos
 - Requiere de ellos, en su ejecución, una atención prioritaria al contenido de los mensajes.

- Les facilita al propio tiempo ocasión y momentos de atención a la forma lingüística.

- Partiendo de que esas políticas aun son vigentes, no obstante los neoliberales podrían argumentar lo contrario, podemos destacar dos fenómenos. Por un lado, hay un ostracismo sutil hacia el multiculturalismo que se venía desarrollando en la sociedad ancestral y por otro lado, la nueva sociedad se enmarca en las aras del monolingüismo.

Referencias

1. Knagg J. Internet world users by language. Top 10 languages. Junio 2016 [consulta en línea 6 octubre 2016]. Disponible en: <http://www.internetworldstats.com/stats7.htm>
2. Graddol D. English Next: Why global English may mean the end of "English as a Foreign Language. 1st ed. London: British Council. 2006.
3. Høj P. Can we afford to be without multilingualism? [internet] Melbourne: LCNAU; 2009 [Consultado 2011 noviembre 11]. Disponible en: <http://www.lcnau.org/wpcontent/uploads/2011/10/Triebel2009.pdf>
4. Common European Framework for Languages: Learning, Teaching, Assessment. Strasbourg: Council for Cultural Cooperation Education Committee, Language Policy Division; 2001.
5. Victorian School of Languages. Victoria State Government. Languages Provision in Victorian Government Schools, 2015. State of Victoria (Department of Education and Training). Melbourne; 2016.
6. Clyne M. Diverse language skills will open the world to Australians, The Age [internet]. 2008. [Consultado 2015 enero 20]. Disponible en: <https://www.scribd.com/document/143523777/Diverse-Language-Skills-Will-Open-the-World-to-Australians>
7. Clyne M. Blueprint for a monolingual and parochial Australia? Languages Education in Australia [internet]. Australia; 2007 [Consultado 2017 enero 30]. Disponible en: <http://www.languageeducation.com/clyne070809.pdf>
8. Krashen S, Terrell T. The Natural approach: Language acquisition in the classroom. San Francisco: The Alemany Press; 1983.
9. Ellis R. Methodology in Task-Based Language Teaching [internet]. 2014 [Consultado 2016 octubre 15]. Disponible en: <http://camelotproject.eu/rod-ellis/>
10. Ellis R. Task-based Language Teaching and Learning. 2nd ed. UK: Oxford; 2003.
11. Oxford R. Task-Based Language Teaching and Learning: an overview. Asian EFL Journal. 2006; 8(3):1-20.
12. Nunan D. Designing tasks for the communicative classroom. 1a ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1989.
13. Skehan P, Willis EJ, Willis D. Second language acquisition research and task-based instruction. En: Willis J, Willis D, editors. Challenge and Change in Language Teaching. Heinemann; 1996. p. 17-30.

14. Crookes G, Gass S. Tasks in a pedagogical context: Integrating theory and practice. Clevedon, UK: Multilingual Matters; 1993.
15. Prabhu NS. Second language pedagogy. 1a ed. Oxford: Oxford University Press; 1987.
16. Long MH. A role for instruction in second language acquisition: Task-based language training. En Hylltenstam K, Pienemann, editores. Modeling and assessing second language acquisition. 18a Ed. Clevedon, UK: Multilingual Matters; 1985. p. 77-100.
17. Warschauer M. Computer-mediated collaborative learning: Theory and practice. The Modern Language Journal. 1997;81:470-481.
18. Florez M. Ver para entender. La comprensión de expresiones coloquiales a través del cine y la internet en el aprendizaje del español. USTA ediciones, Bogotá; 2011:76-78.
19. Florez M. Ver para entender. La comprensión de expresiones coloquiales a través del cine y la internet en el aprendizaje del español. USTA ediciones, Bogotá; 2011:76-78.
20. Kearsley G, Shneiderman B. Engagement Theory: a framework for technology-based teaching and learning [internet]. 1999 [Consultado 2016 octubre 7]. Disponible en: <http://home.sprynet.com/~gkearsley/engage.htm>
21. Breen M. Learner contributions to task design. In C. Candlin & D. Murphy (Eds.) Language learning tasks; 1987.
22. Candlin C. Toward task-based learning. En: C. Candlin & D. Murphy. Language learning Tasks. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1987.
23. Wadsworth BJ. Piaget's theory of cognitive and affective development: Foundations of constructivism. Longman Publishing; 2004.
24. Williams M, Burden R. Psicología para profesores de idiomas. Enfoque del constructivismo social. Madrid: Cambridge University Press; 1999.
25. Williams M, Burden R. Psicología para profesores de idiomas. Enfoque del constructivismo social. Madrid: Cambridge University Press; 1999.
26. Florez M, Constanzo E. La interculturalidad en el currículo australiano. En IV Congreso Internacional La enseñanza del español en un mundo intercultural [internet]. Santiago de Compostela (España): FIAPE; 2011 [Consultado 2015 octubre 14]. Disponible en: http://www.mecd.gob.es/dctm/redele/MaterialRedEle/Numeros%20Especiales/2012_ESP_13_IVCongreso%20FIAPE/2012_ESP_13_12FlorezInzunza2.pdf?documentId=0901e72b812ef9df
27. Bygate M, Skehan P, Swain M. Researching Pedagogic Tasks: Second language learning, teaching and testing. London, UK: Longman; 2001.
28. Bygate M, Skehan P, Swain M. Researching Pedagogic Tasks: Second language learning, teaching and testing. London, UK: Longman; 2001
29. Deardorff D.K. Implementing intercultural competence assessment. En: the SAGE Handbook of Intercultural Competence, Deardorff D. ed. Thousand Oaks, CA: Sage. 2009. p. 477-491.
30. Deardorff D.K. Intercultural Competence in Foreign Language Classrooms: A Framework and Implications for Educators. En Witte & Harden's Intercultural Competence: Concepts, Challenges, Evaluations, ISFL. Peter Lang International Academic Publishers; 2011. Vol. 10.
31. Deardorff D. Theory reflections: Intercultural Competence Framework/model. 2006; [Consultado 2016 octubre 15]. Disponible en: http://www.nafsa.org/_/File/_/theory_connections_intercultural_competence.pdf
32. Wierzbicka A. Cross-cultural pragmatics: the semantics of human interaction. New York: Mouton de Gruyter; 1991.
33. Liddicoat A, Scarino A, Papa demetre L, Kohler M. Report on intercultural language learning. [Internet]. Canberra, Australia: Commonwealth Department of Education, Science and Training; 2003. [Consultado 2016 octubre 15] Disponible en: <http://www1.curriculum.edu.au/nalsas/pdf/intercultural.pdf>
34. Gudykunst W, Kim Y. Communicating with strangers. 1st ed. Nueva York: McGraw Hill; 1992.
35. United Nations Educational Scientific and Cultural Organization. Intercultural competence, Conceptual and operational framework. Paris: UNESCO; 2013.
36. Lopez, LE. Ciudadanía, interculturalidad y educación. Perspectivas latinoamericanas. 1era ed. Bolivia: Plural editores; 2009.

Bibliografía

1. Australian Bureau of Statistics. Languages spoken at home survey: summary of results, Australia, 2011 [Consultado 2015 octubre 15]. Disponible en: <http://www.abs.gov.au>
2. Batson T.W. The Electronic Networks for Interaction project: a networked classroom approach to writing instruction. Academic Computing, 1998; 55-56.
3. Beeching K. Authentic material 1. British Journal of Language Teaching, 1982;20(1):17-20.
4. Biggs J. Teaching for Quality learning at University. Constructive Alignment. SRHE and Open University Press, Buckingham. 1999.
5. Breen M. Learner contributions to task design. In C. Candlin & D. Murphy (Eds.) Language learning tasks. 1987.
6. Candlin C. Toward task-based learning. En C. Candlin & D. Murphy (Eds.) Language learning Tasks. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.1987.
7. Ellis R. The methodology of Task-Based Teaching. Asian EFL Journal, 2006;8(3):19-45.
8. Egbert J, Preus C, Huff L, McNeil L, Sellen J. Pedagogy, process, and classroom context: integrating teacher voice and experience into research on technology-enhanced language learning. The Modern Language Journal. 2009;93(9):755-768.
9. Estaire S, ZanonJ. Planning Classroom: a task-based approach. Oxford: Macmillan Heinemann.1994.
10. Foster P. Doing the task better: how planning time influences students' performance. En Jane Willis & Dave Willis (eds) Challenge and Change in Language Teaching. Heinemann; 1996. p. 17-30.

11. García O, Garden to sustainable languaging: Bilingual Education in a Global World. NABE Perspectives. 2011; [Consultado 2016 noviembre 1]. Disponible en: https://ofeliagarciadotorg.files.wordpress.com/2011/02/2012nabenewsletter_34n1_nov2011_dec2011.pdf
12. Gorter D. Cenoz J. Cultural diversity as an asset for human welfare and development. Benefits of linguistic diversity and multilingualism. Sustainable Development in a Diverse World. 2004 [Consultado 2016 diciembre 3]. Disponible en: http://www.susdiv.org/uploadfiles/RT1.2_PP_Durk.pdf
13. Gudykunst W, Kim Y. Communicating with strangers. Nueva York: McGraw Hill; 1992.
14. Kearsley G, Shneiderman B. (1999). Engagement Theory: a framework for technology-based teaching and learning [internet]. 1999 [Consultado 2016 octubre 7]. Disponible en: <http://home.sprynet.com/~gkearsley/engage.htm>
15. Knagg J. Internet world users by language. Top 10 languages. Junio 2016 [Consultado 2016 octubre 6]. Disponible en: <http://www.internetworldstats.com/stats7.htm>
16. Leaver B.L, Willis J. Task-based Instruction in Foreign Language Education: practices and programs. Washington DC; 2004.
17. Wadsworth BJ. Piaget's theory of cognitive and affective development: Foundations of constructivism. Longman Publishing; 2004.

Fisiopatología de la sepsis por gram positivos

Yardany Méndez Fandiño¹, María Claudia Barrera C.²

¹ Médico Internista, Epidemiólogo.
MSc. Investigación Clínica Yardany-
mendezf@yahoo.es

² Médico general, Microbióloga
industrial. mcbsarai@yahoo.com

Resumen

Las bacterias gram positivas vienen cobrando importancia como agentes etiológicos de la sepsis siendo algunos de principales representantes *Staphylococcus aureus*, las cepas de *S.aureus* meticilino resistentes (MRSA del inglés) y el *Streptococcus pyogenes* o también llamado *Streptococcus* del grupo A invasivo (GAS). Dado que en su estructura celular presentan diversas moléculas que pueden ser reconocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) como son el peptidoglicano (PNG) el ácido teicoico (LTA), las lipoproteínas; y otras que activan directamente el sistema inmune adaptativo como son los Superantígenos; los pacientes infectados pueden exponerse de manera simultánea a una respuesta inmune amplificada de manera sinérgica entre todos estos tipos de antígenos, que a través de vías de señalización intracelular desencadenarán la transcripción de genes codificadores de citocinas pro inflamatorias como el TNF α , la IL-1 β , la IL-6, el INF γ , IL-8, IL-18, IL-2, IL-12, IL-10 que darán lugar a muchas de las manifestaciones clínicas de la sepsis y se vienen asociando como predictores del pronóstico de esta junto a otros marcadores moleculares de la misma.

PALABRAS CLAVE: Sepsis, Bacterias Gram positivas, Molecular, Factores de virulencia, Patología clínica.

Towards an educational proposal to promote undergraduates' professional identity

Gram positive bacteria are becoming important as etiological agents of sepsis, with some of the main representatives of *Staphylococcus aureus*, strains of *S. aureus* methicillin resistant (MRSA) and the *Streptococcus pyogenes* or also *Streptococcus* group A invasive (GAS). Since in their cellular structure they present several molecules that can be recognized as molecular pathogen associated pathogens (PAMPs) such as peptidoglycan (PNG), teichoic acid (LTA), lipoproteins; and others that directly activate the adaptive immune

Correspondencia: Dra. María Claudia Barrera
maria-barrera@juanncorpas.edu.co

Como citar: Méndez Y, Barrera MC. Fisiopatología de la sepsis por gram positivos. Cuarzo 2016; 21 (1): 51-65.

Recibido: 25 de febrero de 2016.
Aceptado: 1 de junio de 2016.
Publicado: 30 de junio de 2016.

Licencia creative commons



system such as Superantigens; infected patients can be exposed simultaneously to a synergistically amplified immune response among all these types of antigens, which through intracellular signaling pathways will trigger the transcription of genes encoding pro-inflammatory cytokines such as TNF α , IL-1 β , IL-8, IL-12, IL-12, IL-10, IL-10, which will lead to many of the clinical manifestations of sepsis and are associated as predictors of prognosis of this with other molecular markers of the same

KEYWORDS: Sepsis, Gram-Positive Bacteria, Molecular, Virulence Factors, Clinical Pathology.

Introducción

Durante mucho tiempo se consideró que los principales microorganismos que causaban la sepsis eran bacterias gram negativas, sin embargo, en los últimos 25 años se ha evidenciado que las bacterias gram positivas vienen cobrando importancia como agentes principales de la sepsis. En Estados Unidos se han encontrado cerca de 200 000 casos de sepsis por gram positivos frente a aproximadamente 150 000 casos de sepsis de gram negativos, siendo sus principales representantes *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, quienes tanto en países en desarrollo como en países industrializados, acompañadas de las *Enterobacteriaceae* sp, son la principal causa de sepsis tardía en neonatos. Adicionalmente, en los últimos 20 años, se ha hecho protagonista de sepsis el *Streptococcus pyogenes* del grupo A invasivo (GAS), considerado un importante problema de epidemiología mundial y responsable en un 10 – 16% de la sepsis en infecciones en las que es su principal agente etiológico como infecciones puerperales, artritis séptica, fascitis necrotizante, celulitis, entre otras; y 20% de la sepsis en las admisiones en unidades de cuidados intensivos en casos de infección invasiva por este microorganismo (1–4).

Bacterias Gram positivas: Estructura molecular antigénica

Las bacterias grampositivas cuentan en su estructura con un gran arsenal de factores de virulencia que facilitan la adhesión tisular, evasión inmune y lesión celular del huésped que finalmente llevarán a la inflamación, alterarán la función de las células inmunes, alteran la coagulación y comprometerán la integridad de la vasculatura. Dentro de este arsenal se encuentran los componentes de su pared celular incluido el peptidoglicano (PGN), que, en estas, a diferencia de las gram negativas, es más grueso; y el ácido lipoteicoico (LTA), ambos pertenecen a los llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), sin embargo, el LTA se ha comparado en su

efecto antigénico con el LPS de las bacterias gram negativas. Sumados al LTA y el PNG, recientemente se ha centrado la atención en las lipoproteínas bacterianas involucradas en procesos como son la nutrición, la resistencia antibiótica, secreción de proteínas, biogénesis de la pared celular y adhesión a matriz extracelular y tejidos del huésped. Éstas son sintetizadas como pre – lipoproteínas las cuales son modificadas mediante dos enzimas altamente conservadas en las bacterias: la Lgt que les transfiere moléculas de diacilglicerol, luego de lo cual son trasladadas a través de la membrana citoplasmática donde por acción de la segunda enzima Lsp se rompe el enlace entre el aminoácido de la primera posición (glicina) y el residuo de cisteína de la lipoproteína convirtiéndola en la lipoproteína madura que logra ser reconocida como PAMPs (5-7).

El Peptidoglicano, que en las bacterias gram positivas llega a ser de 40 a 80 capas, es considerado una gran macromolécula que forma un sáculo alrededor de la célula bacteriana y está compuesto por cadenas con enlaces beta 1-4 entre moléculas de glicanos alternadas del tipo Nacetilglucosamina (GlcNAc) y Ácido N acetilmurámico (MurNAc). A éste último se unen, a través de grupos lactilo, cadenas de pentapéptidos constituidos principalmente por la secuencia L- Alanina – D glutamina - Ácido mesodiaminopimérico (mDAP) (o L-Lisina) – D alanina – D alanina. A esta pared de peptidoglicano se ancla el ácido lipoteicoico definido como un polímero soluble de unidades repetidas de glicerolfosfato o ribitolfosfato que se une a la membrana mediante un enlace glicolípido o unido covalentemente al ácido Nacetilmurámico del PGN, y en tal caso hablamos de ácido teicoico (WTA). De acuerdo a su estructura química hay 5 tipos de LTA, el tipo I es el mejor estudiado y se halla en *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* y *Listeria monocitogenes*, el tipo II, contiene en *Lactococcus garviaea*, el tipo III en *Clostridium inccuum*, el tipo IV en *Streptococcus pneumoniae*, y el tipo V en *Clostridium difficile* (Figura 1). La modificación del

LTA con adición de azúcares como α -galactosa o N- acetil glucosamina, así como la modificación de la cadena peptídica o de las moléculas de glicanos 8NAM – NAG) del PNG, son algunos de los mecanismos de evasión del sistema inmune con que cuentan las bacterias gram positivas (6-9).

En el caso del *Streptococcus pyogenes* del grupo A, asociado a un amplio rango de enfermedades que van desde impétigo, faringitis aguda y sus secuelas como son la fiebre reumática postestreptococica, enfermedad cardiaca reumática y la glomerulonefritis aguda, hasta enfermedades invasivas como fascitis necrotizante y síndrome de

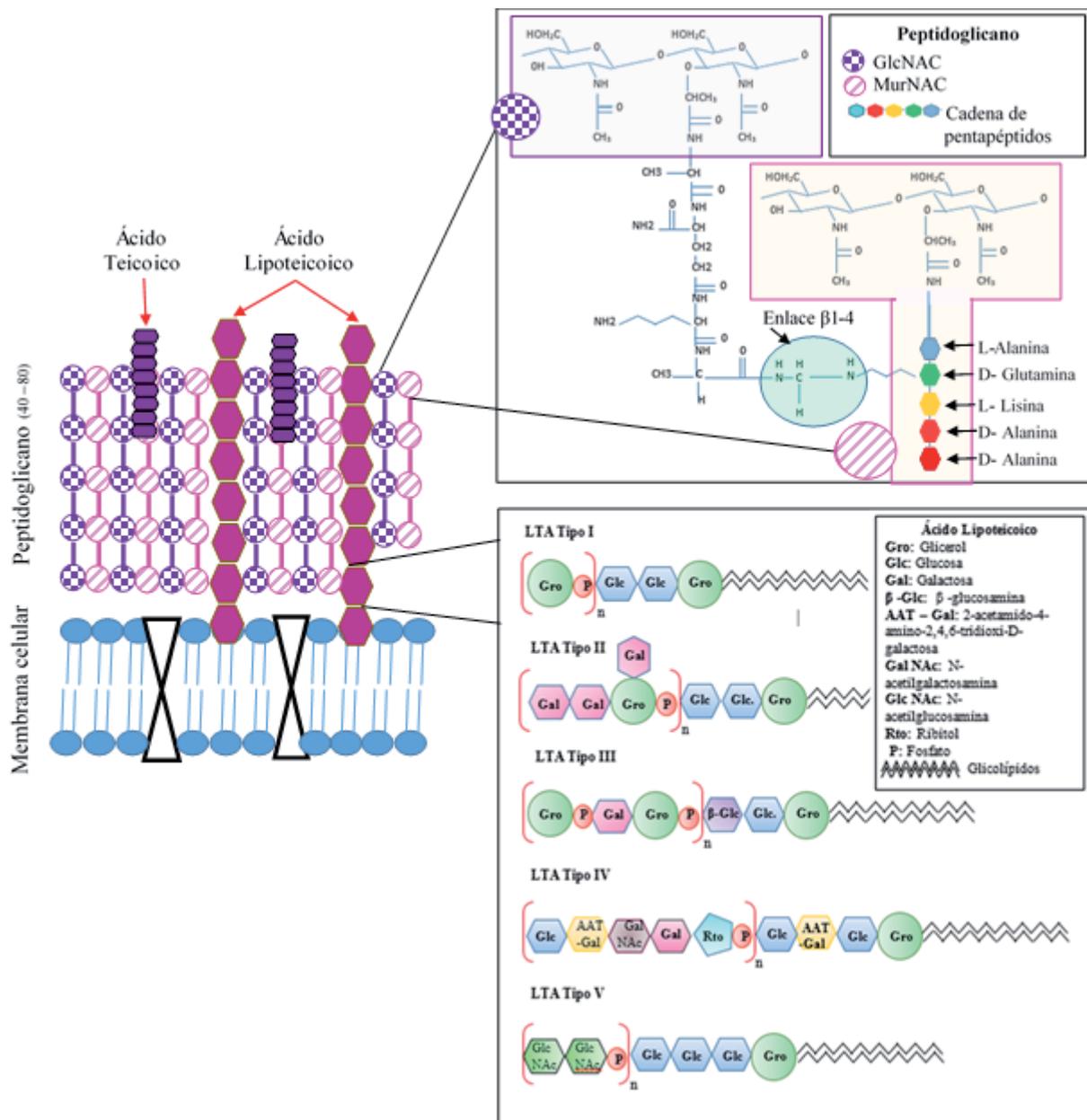


FIGURA 1. Estructura del Peptidoglicano y el Ácido Lipoteicoico en las bacterias gram positivas

Fuente: Construida por los autores con base en las halladas en: Kang SS, Sim JR, Yun CH, Han SH. Lipoteichoic acids as a major virulence factor causing inflammatory responses via Toll-like receptor 2. Arch Pharm Res [internet]. 2016;1-11 [consultado 2016 Agosto 20]. DOI:10.1007/s12272-016-0804-y; y Malanovic N, Lohner K. Gram-positive bacterial cell envelopes: The impact on the activity of antimicrobial peptides. Biochim Biophys Acta. 2016;1858(5):936-46.

shock tóxico estreptocócico muchas capaces de cursar con cuadros sépticos severos(10, 11); se reconoce que es capaz de producir gran variedad de factores de virulencia, más que muchos otros patógenos; que participan en su adhesión y colonización haciendo de este un patógeno exitoso. Dentro de estos se encuentran las estreptolisinas, estreptocinasas, proteinasas, esterases, inhibidor del complemento, superóxido dismutasa, hialuronidasas, el peptidoglicano, el ácido teicoico, y en especial el amplio número de pilis que exhiben en su superficie y la proteína M de superficie celular (Figura 2) (11,12).

Los pilis de la superficie, detectados hasta 2005, son filamentos constituidos por cadenas simples protéicas unidas con enlaces covalentes que conforman una pilina mayor (BP del inglés) que se polimeriza en uno de sus extremos; dos pilinas auxiliares que funcionan como adhesinas (AP-1 en inglés) y una proteína adaptadora que une la base del pili, mediante un enlace covalente al peptidoglicano de la pared celular. Esta estructura es altamente variable en esta especie y hoy se sabe que constituye el blanco del sistema de clasificación de Lancefield empleado por mucho tiempo para subclasificar a estas bacterias; adicionalmente se sabe que esta estructura es codificada en la región altamente variable de su genoma, el locus codificador del antígeno T, proteína de unión a colágeno y fibronectina (FCT del inglés), en la que también es codificado el antígeno T6 y las adhesinas de superficie que confieren a este microorganismo la capacidad de unirse al colágeno humano y la fibronectina y participa activamente en su patogénesis facilitando su adhesión a nivel del epitelio faríngeo y de los queratinocitos, especialmente las AP-1. Aunque se desconoce el receptor específico de esta estructura, se cree que es a través de regiones conservadas del colágeno tipo I, la glicoproteína de la saliva gp340, y se ha asociado a casos de cepas con hipervirulencia que promueven el reclutamiento de neutrófilos, formación de trampas extracelulares de neutrófilos (del inglés NETs) y participan en el progreso hacia sepsis asociada a este microorganismo (11,13,14).

La Proteína M, el mayor determinante de virulencia en este microorganismo, media la unión a las células del huésped y la resistencia a la fagocitosis mediada por leucocitos polimorfonucleares al no existir anticuerpos específicos. Existen más de 200 serotipos de esta proteína en virtud de la región N- terminal de la misma constituida por cerca de 50 aminoácidos (aa) cuyo mecanismo de

variabilidad aún es desconocido. Se sabe que en su estructura consta de 4 secuencias repetidas, la A con 14 aa, la B con 25 aa, la C con 2.5 bloques de 42 aa cada uno y la D que en realidad son cuatro pequeñas repeticiones similares entre sí y que su anclaje a la pared celular se da a través del extremo C- terminal en el que se ha identificado una secuencia común denominada LPXTG la cual es compartida con otras proteínas de superficie estreptocócica (11,15).

Las especies invasivas de este microorganismo, que son las asociadas a sepsis y síndrome de shock tóxico (STSS) son los serotipos M1 y M3 responsables del 50% de STSS en Europa y 30% en Estados Unidos. La proteína M es codificada por el gen emm y se han identificado más de 200 secuencias diferentes. El serotipo M1 es el más asociado a enfermedades invasivas y en los últimos 30 años se ha diseminado el serotipo relacionado a este, llamado MIT1 definido como las cepas que contienen el bacteriófago que codifica el factor de virulencia extracelular estreptodornasa D (Sda 1) y la exotoxina tipo A (SPE a), ambos factores aumentan la capacidad de diseminación y virulencia del microorganismo, la Sda1 le permite a la bacteria escapar de la muerte mediada por neutrófilos persistiendo en el sitio de la infección inicial ya que degrada mediante una DNasa (DNasa Sda 1) las NETs. Sumada a esta proteína, las cepas invasivas cuentan con un sistema de mutaciones espontáneas en un grupo de genes denominados CovRS, que potencian su virulencia. Este grupo de genes constituye el operon que codifica para la cápsula de ácido hialurónico que aísla la bacteria del medio evadiendo el sistema inmune; la estreptolisina O (SLO) que entre otras funciones induce la apoptosis de las células epiteliales, neutrófilos y macrófagos; el inhibidor estreptocócico del complemento (SIC) que interfiere con la formación del complejo de ataque de membrana (MAC) al inhibir la unión del complejo del complemento C5b67 con la membrana celular del huésped haciendo a la bacteria resistente a la lisis mediada por el complemento; la endopeptidasa de inmonoglobulina G (IdeS o MspA) que inhibe la activación de los neutrófilos y la formación de EROs, la Proteasa interleucina – 8 (SpyCEP C) que destruye la interleucina-8 (IL-8) quimio atrayente de neutrófilos; la esterasa secretada por estreptococo que permite el rápido crecimiento en sangre y suero humano, las proteínas de unión al hierro ferroso (Fe²⁺), la proteína de superficie spy1325 que confiere a las cepas bacterianas la capacidad de adherirse fuertemente a la superficie celular,

la adenosin sintasa A (AdsA) que le permite sobrevivir dentro de los neutrófilos permitiéndole diseminarse en sangre y tejidos periféricos. Adicionalmente, como veremos más adelante poseen las toxinas pirogénicas estreptocócicas que actúan como superantígenos promoviendo la unión de las células presentadoras de antígenos a las células efectoras del sistema inmune conduciendo a su activación policlonal (16-18).

Sumado a las estructuras de la pared celular, cobran gran importancia, en la capacidad antigénica de las bacterias gram positivas, los factores de virulencia conocidos como toxinas bacterianas, las cuales se clasifican en tres tipos de acuerdo a su modo de acción: Toxinas Tipo I, aquellas que rompen las células sin necesidad de penetrar a la célula, éstas incluyen los llamados superantígenos

(SAGs) producidos por las bacterias gram positivas *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, las Tipo II que incluyen las hemolisinas y las fosfolipasas que destruyen las membranas celulares del huésped, interrumpiendo las defensas del huésped e invadiendo las células; y las toxinas Tipo III, llamadas tipo A/B, por su estructura binaria que les permite unirse a la superficie celular y tener actividad enzimática que daña la célula, interrumpen las defensas del huésped y se diseminan en los órganos cercanos (2).

Un grupo de proteínas que ha cobrado importancia es el de las llamadas superantígenos, que son exoproteínas de bajo peso molecular no glicosiladas, resistentes al calor, a la proteólisis, a los ácidos y aún a la desecación como ocurre con la toxina de síndrome de shock tóxico

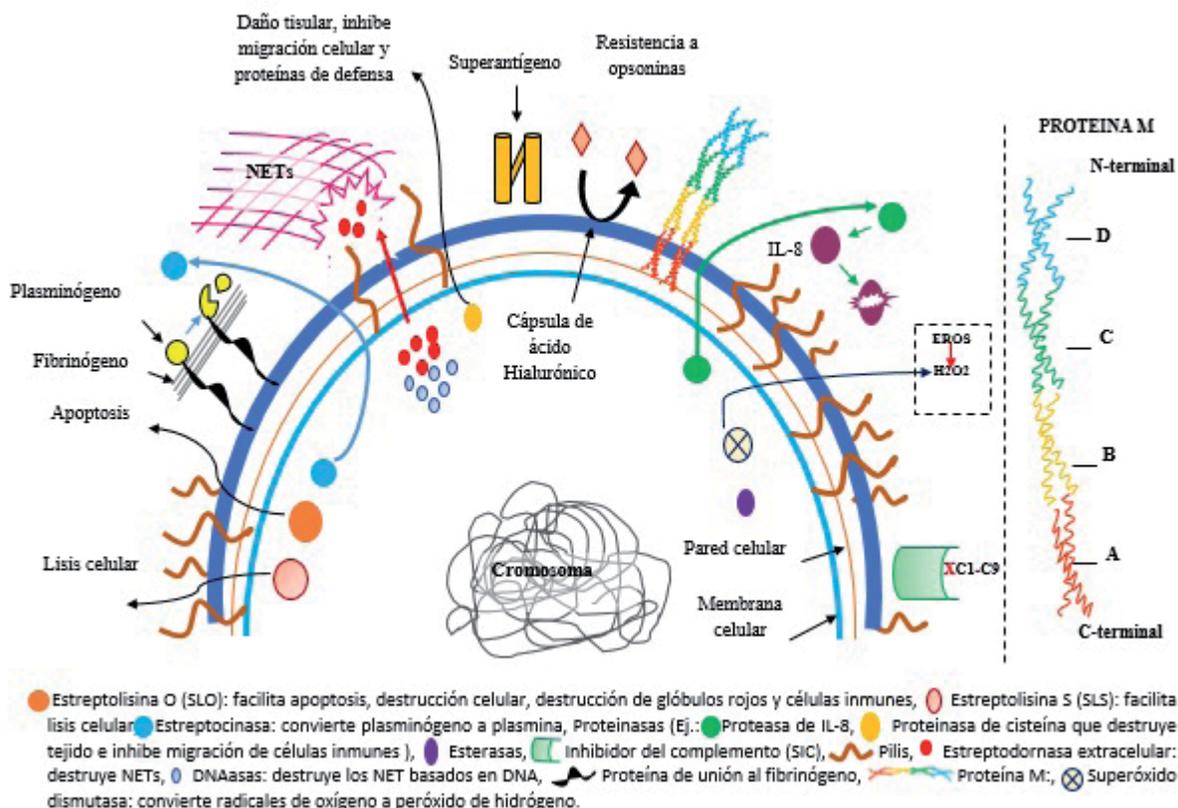


FIGURA 2. Estructura antigénica del Streptococcus pyogenes del grupo A.

Fuente: Construida por los autores con base en las halladas en los artículos: Hynes W, Sloan M. Secreted Extracellular Virulence Factors. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [internet]. Oklahoma: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016 [Consultado 2016 febrero 22]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333411/>; y 16. Cole JN, Barnett TC, Nizet V, Walker MJ. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. Nat Rev Microbiol. 2011;9(10):724-36.

1(TSST-1). Este grupo de proteínas es producido especialmente por el género *Streptococcus sp* incluyendo el *S. pyogenes*, *S. dysgalactiae* o *Streptococcus* del grupo C y *S. equi* o *Streptococcus* del grupo G, además se encuentran en *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativa. Estas moléculas se consideran los más potentes activadores del sistema inmune, y de acuerdo a su secuencia de aminoácidos se pueden agrupar en tres subfamilias: la primera con secuencias homólogas en un 53 a 81% la integran los superantígenos pertenecientes a las enterotoxinas estafilocócicas (SEs) del serotipo A (SEA), D (SED), E (SEE), H (SEH) e I (SEI); la segunda se compone de la SEs del serotipo P (SEP), los dos serotipo C (SECs) y la del serotipo G (SEG) que son homólogos entre sí en un 50 a 66%, y finalmente la tercera familia en la que se encuentra la TSST-1 que comparte solo un 28% con el resto de los superantígenos y tiene una secuencia distintiva de 194 aminoácidos sin cisteínas ni puentes disulfuros, característicos de los demás. Todas estas moléculas son capaces de interactuar de manera simultánea con receptores de las células T (TCRs), con el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II) de las células presentadoras de antígenos (APCs), sin que haya limitación para su unión asociada a determinantes estructurales polimórficos, adicionalmente dado que se unen a la región variable de la cadena V β del TCR dan lugar a una respuesta inmune celular masiva dada por alta proliferación de células T, cerca del 25% de las células T del individuo se activan en contraste con solo el 105-106 de células T que se activan con un antígeno normal dando lugar a una tormenta de citocinas poniendo en riesgo la vida del paciente; además, se da la activación de APCs como los macrófagos que finalmente junto a otros mediadores puede dar lugar al shock tóxico (2,19-21).

Los estreptococos del grupo A, secretan cerca de 11, el *S.pyogenes* produce entre otras la exotoxina pirogénica A, C (SPEA y SPEC), G a la M; la exotoxina mitogénica estreptocócica Z (SMEZ_n) y el superantígeno estreptocócico (SSA). El *Staphylococcus aureus* es capaz de secretar entre 23 a 24 superantígenos diferentes serológicamente dentro de los que se encuentran más de 20 enterotoxinas estafilococcicas (SEs del inglés) entre estas la TSST-1, las SEs con serotipos A, B_n, C_n, (N=múltiples variantes) D, E, F y G; y la SE – 1 (serotipo H, I y J a la X). En función de muchos de estos superantígenos, especialmente el SEA, y con menos frecuencia el SEG, SEC, SEI, se ha explicado la patogénesis de los *S.aureus* y su evolución hacia la sepsis; así como la patogénesis de los *S.aureus* meticilina

resistentes (MRSA en inglés) asociados a sepsis letal, endocarditis infecciosa y lesión renal en modelos animales debido específicamente a sus superantígenos SEA y SEC, así como al gen *mecA* que codifica la proteína de unión a la penicilina alterada (PBP2a) que es su principal mecanismo de resistencia a la meticilina lo que les hace unos de los microorganismos que más centran la atención en los últimos años de la comunidad científica y médica al ser responsables del aumento de la tasas de morbilidad y mortalidad de infecciones por estafilococos a nivel hospitalario y comunitario dada la multirresistencia que exhiben y el estar asociados (19-27).

Las cepas de *S.aureus* logran su adherencia a las células del huésped a través del grupo de proteínas conocidas como componentes de la superficie microbiana reconocidas como moléculas de adhesión a la matriz (MSCRAMMs del inglés) y además de los superantígenos mencionados, cuentan con el Sistema de dos componentes para expresión de exoproteínas de *S.aureus* (SaeRS TCS), operón que codifica para más de 20 factores de virulencia incluyendo hemolisinas, leucocidinas, superantígenos, proteínas de superficies y proteasas. Dentro de estos factores destacan dos grupos de proteínas que les permiten evadir la opsonofagocitosis, el primer grupo es el de las llamadas Proteínas de estafilococos inhibidoras de quimiotaxis (CHIPS) y el segundo es el de los Inhibidores del complemento de estafilococos (SCIN). CHIPS se une a los receptores celulares para C5a disminuyendo la habilidad de los péptidos bacterianos para activar el complemento y actuar como quimioatrayentes de los leucocitos y SCIN inhibe la actividad de C3 como convertasa reduciendo el depósito de B3b opsonina sobre *S.aureus* y al hacerlo reduce la muerte mediado por neutrófilos. Estos dos grupos protéicos actúan en la fase temprana del crecimiento bacteriano brindando una evasión rápida de la inmunidad innata. *S.aureus* presenta además la coagulasa factor de virulencia estafilococcico (Coa) y la proteína de unión al factor de Willebrand, ambos promueven la activación no catalítica de la protrombina favoreciendo la ruptura de las cadenas A α y B β del fibrinógeno soluble y con esto la formación de coágulos de fibrina que promoverán los factores de aglutinación mediados por proteínas (ClfA y ClfB) para agregación de estafilococos, los cuales permitirán la aglutinación de *S.aureus* en la sangre asegurando su supervivencia al protegerlo de la fagocitosis y contribuyendo además, al manipular la coagulación del huésped, a la respuesta inflamatoria sistémica (5,19,28,29).

A nivel sanguíneo, las células inmunes circulantes y el endotelio vascular son los blancos primarios de los factores de virulencia de los estafilococos quienes sumado a todo lo anterior, producen una serie de leucotoxinas, moléculas compuestas por dos componentes protéicos “S” y “F”, que se ensamblan sobre la superficie celular formando poros tipo β -barril en la superficie celular de los leucocitos incluyendo los neutrófilos, fagocitos mononucleares y células T, en quienes alteran la regulación osmótica, favoreciendo la entrada de calcio, activando genes de transcripción de citocinas proinflamatorias como IL-8, Leucotrieno 4; activando el inflamósoma por unión con el receptor intracelular NLRP3 que desencadena la vía de la caspasa 1 y la activación de citocinas infalmatorias como la IL-1 β , IL-18 e IL-33; secuestrando el hierro necesario para el crecimiento bacteriano y conduciendo finalmente a la lisis celular. En las cepas de *S.aureus* y en muchas de las MRSA, asociadas a infecciones humanas se encuentran 5 leucotoxinas, entre las cuales se sabe que existe antagonismo y sinergismo bloqueándose o potenciándose entre ellas, respectivamente, llevando a que la virulencia y patogénesis del microorganismo cambie. Estas son: Leucocidina Pantón – Valentin (PVL), Leucocidina AB/GH (LukAB/GH), Leucocidina ED (LukED) y gamma (γ) hemolisina (HlgABC) en sus dos formas: HlgAB o como HlgCB; esta última además lisa eficientemente los glóbulos rojos promoviendo la supervivencia del *S. aureus* en sangre; y péptidos citolíticos llamados modulinas solubles fenólicas (PSMs). La expresión incrementada de estos dos grupos de moléculas de virulencia, se encuentran en las cepas de *S.aureus* meticilino resistentes, en los que se han descrito como uno de sus mecanismos moleculares que incrementan la severidad de la enfermedad asociada a estas cepas (5,29-32).

Identificación antigénica e Inicio de respuesta

Dado que en el caso de las bacterias gram positivas encontramos tanto los PAMPs que son el PNG y el LTA que activan el sistema de la inmunidad innata, y al mismo tiempo los superantígenos que como veremos estimulan principalmente las células T y la inmunidad adaptativa, al exponerse el paciente de manera simultánea a ambos grupos de moléculas antigénicas se desencadena una activación sinérgica de ambos sistemas de la inmunidad que ayuda a explicar las condiciones clínicas y el empeoramiento del paciente en patologías como la sepsis y otras como el síndrome de shock tóxico y la neumonía (33).

El proceso de identificación antigénica, en el caso de los superantígenos, de manera convencional inicia por la unión de estos como moléculas intactas, a la cara externa de superficie celular a través del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH II) expresado sobre las células presentadoras de antígenos. Posteriormente por la unión una zona específica de la región variable de la cadena β del receptor de la célula T (TCR V β); a diferencia de los antígenos normales que se unen a la región $\alpha\beta$ del receptor T; presente tanto en células CD4 como CD8, llegando a activar entre el 30% al 70% del pool total de las células T. Se sabe también que los superantígenos son capaces de unirse al receptor CD28, un co-estimulador molecular sobre las células T. Una vez activadas las células T, por ambas vías, cada una inicia su función incluyendo la secreción de gran cantidad de citocinas proinflamatorias, dando lugar a la llamada “tormenta de citocinas”; la liberación de factores tisulares, enzimas líticas, especies reactivas de oxígeno (EROs) que finalmente desencadena el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, hipotensión, falla multiorgánica e incluso muerte. En paralelo a esto, la respuesta inducida por los superantígenos parece afectar las células de la inmunidad adaptativa al impedir que desencadenen respuestas específicas contra el *S. aureus* (2,33-35).

Una vez se unen los superantígenos a al CMH II y al TCR V β , se activan la señalización intracelular por diferentes vías: la vía del fosfatidil inositol, la protein cinasa C (PKC) y la proteína tirosina cinasa Lck asociada con los co – receptores CD4 y CD8 y adicionalmente en caso de no proceder la señalización por la Lck, se da por la vía alterna de la fosfolipasa C β asociada a proteína G ($G\alpha_{11}/PLC\beta$). La activación de estas vías conduce a la activación de los factores de transcripción NK – κB y AP – 1 que lleva a la expresión de la citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión en macrófagos y células T. Los superantígenos activan igualmente las células presentadoras de antígenos contribuyendo a la liberación de citocinas mediante la activación de la vía del factor de diferenciación mieloide (MyD88) que regula el NK – κB que lleva a la transcripción de los genes que codifican las citocinas proinflamatorias (Figura 3) (20,36).

En el caso del PGN y el LTA, son reconocidos como PAMPs de forma similar a como es reconocida la endotoxina de las gram negativas, pero a diferencia de las gram negativas, la señalización inducida tras la activación

de la inmunidad innata por las gram positivas es mucho más baja que la inducida por las gram negativas, y aún se continúa investigando respecto a la especificidad de los PAMPs de las gram positivas y los mecanismos que permiten su reconocimiento. Los componentes lipoproteicos del ácido lipoteicoico son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) del tipo Toll (TLRs) que pertenecen a las glicoproteínas transmembrana que contienen dominios extracelulares repetidos ricos en leucina (LRR) que reconocen el ligando, en este caso el PAMP, y un dominio intracelular de señalización llama-

do receptor Toll/Interleucina – 1 (TIR). Para el reconocimiento del PAMP de las gram positivas, el LTA, participa el receptor TLR2 que puede reconocer glicolípidos como los hallados en el ácido lipoteicoico, sin embargo, para poder reconocer el PAMP de las gram positivas se forman heterodímeros con el receptor TLR6, y moléculas de superficie como el CD14 y el CD36 que se hallan en las células del sistema de defensa del cuerpo como los macrófagos y se les ha llamado co-receptores. Hoy en día se sabe que el tipo de amino ácidos de la cadena peptídica, el el número de residuos acilo de las lipoproteínas (grado de

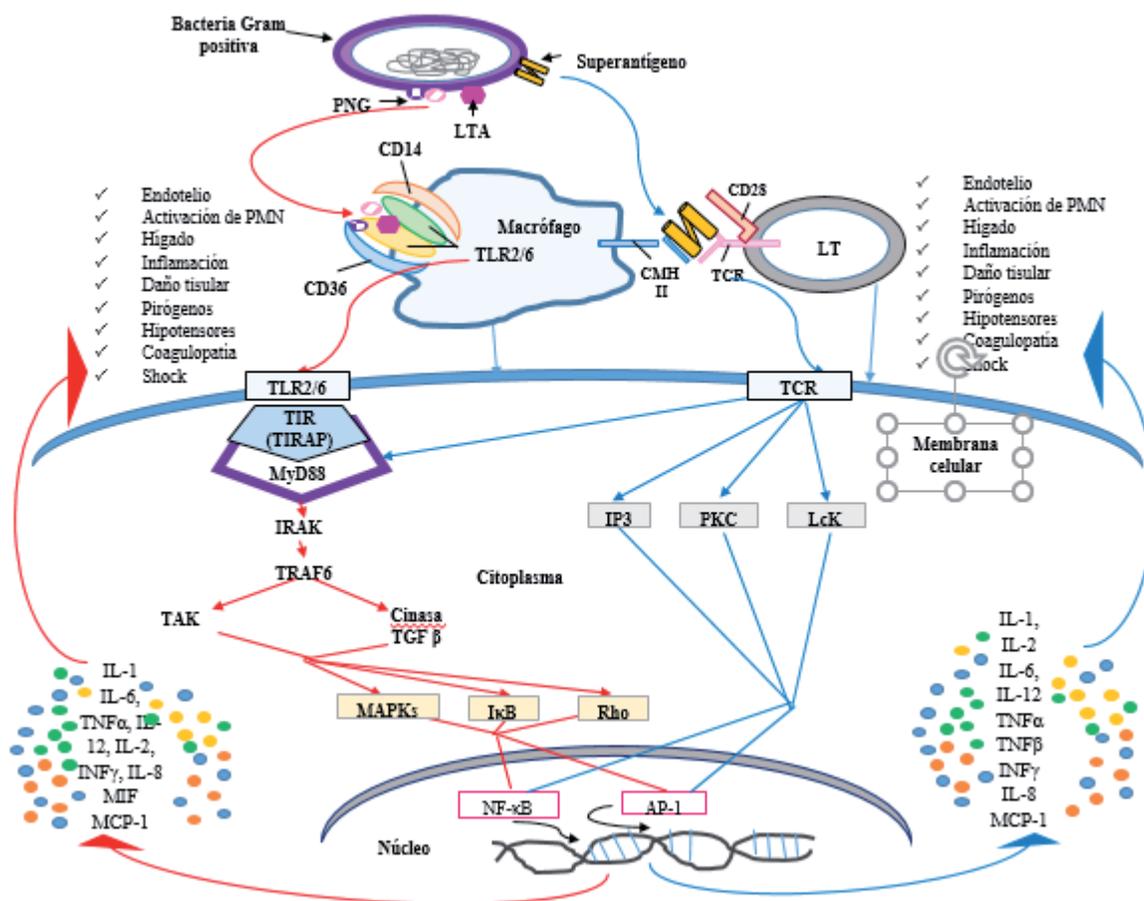


FIGURA 3. Identificación antigénica e inicio de respuesta inflamatoria inducida por los superantígenos, el PGN y el LTA de bacterias gram positivas. Fuente: Construida por los autores con base en las halladas en: 20. Krakauer T. Therapeutic down-modulators of staphylococcal superantigen-induced inflammation and toxic shock. *Toxins* (Basel). 2010;2(8):1963-83.; Schmidt RR, Pedersen CM, Qiao Y, Zähringer U. Chemical synthesis of bacterial lipoteichoic acids: an insight on its biological significance. *Org Biomol Chem*. 2011;9(7):2040-52.

acilación) son determinantes para que sean reconocidas por los TLRs, así las moléculas diaciladas, presentes en el LTA, son reconocidas por el complejo TLR2/6 y se unen específicamente a los LRR, activando los dominios intracelulares TIR y dando inicio a la cascada de señalización que lleva finalmente a la producción de citocinas, la respuesta inflamatoria y el proceso de sepsis. En línea con anterior se sabe además que el número de residuos de D-alanina es uno de los factores determinantes de la potencia de la respuesta inflamatoria desencadenada por las bacterias gram positivas, así el LTA de *S.aureus* tiene 70% de residuos de D-alanina, frente a solo 25% en *B. subtilis*, siendo más potente inductor de la respuesta inflamatoria el *S. aureus* (Figura 3) (6,37-39).

El inicio de la cascada de señalización intracelular se da a través de moléculas intracelulares que se adaptan a los dominios TIR del receptor TLR2/6, dentro de estas se encuentran el factor de diferenciación mielóide (MyD88) y la proteína adaptadora con dominio TIR (Mal o TIRAP). La TIRAP recluta la MyD88 y esta vía activa las proteínas cinasas asociadas al receptor de IL-1 (IRAK) y del factor 6 asociado al TNF (TRAF-6) que una vez activadas, conducen a la activación de mediadores como la cinasa activadora del factor de crecimiento transformante (TAK) y la cinasa activadora del factor de crecimiento transformante β , que a la vez activaran tres vías de señalización intracelular en las que participan: 1) las proteínas cinasas activadoras de mitógenos (MAPKs) del tipo p42/p44, JNK1/2, p38, 2) las cinasas I κ B y 3) pequeñas GTPasas de la familia Rho. Las tres vías activaran, mediante la participación de otras moléculas de señalización intermedia que aún están en estudio, los factores de transcripción como factor nuclear kappa B (NF- κ B) y AP-1 que regularán la expresión de los genes que codifican las citocinas y quimiocinas que desencadenaran diversas respuestas a nivel sistémico durante la sepsis, dentro de estas la IL-1, IL-6, TNF α , IL-12, IL-2, INF γ , IL-8, el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), entre otras. Adicionalmente tanto la MAPKs p38 como la familia Rho lleva a modificaciones del citoesqueleto, pérdida de uniones adherentes y disminución de los gap intercelular en las células endoteliales infectadas por *S.aureus* en quienes fue reconocido el LTA o el PNG, alterando esta barrera y la permeabilidad a nivel vascular (6, 20,40,41).

Mediadores Químicos y disfunción sistémica: La fisiopatología explicando la clínica

Las bacterias gram positivas son los agentes etiológicos de una de las manifestaciones más extremas de la sepsis, el llamado shock séptico, en el que la lesión vascular y la inflamación sistémica llevan a compromiso de la función cardíaca y la presión sanguínea con el daño final del aporte de oxígeno en los tejidos y falla orgánica. La explicación molecular de estas manifestaciones clínicas se encuentra al comprender el curso que siguen las diferentes moléculas generadas durante el reconocimiento y la activación de la respuesta inmune ante, en este caso, las bacterias gram positivas (Figura 3, Tabla 1).

Tanto los gram positivos como los gram negativos inducen la activación de los elementos del sistema inmune, como hemos visto, sin embargo, las gram positivas parecen activar de forma más prominente los neutrófilos y los linfocitos T y respecto a la concentración de las citocinas liberadas bajo el estímulo de uno u otro tipo de bacterias, se ha encontrado que aunque ambos grupos de bacterias inducen un mismo perfil de citocinas liberadas en la respuesta inmune inducida, la concentración de las mismas es diferente según se trate de una infección por bacterias gram negativas o gram positivas. Aunque en estudios in vitro se halla que la concentración de citocinas es mayor en el caso de las primeras, in vivo, la toxicidad inflamatoria de las bacterias gram positivas es innegable y se explica dada la acción sinérgica antigénica que exhibe el LTA junto al PNG, específicamente junto a los dipéptidos murámicos del PNG que son reconocidos por los receptores NOD intracelulares y desencadenan vías de señalización intracelular que activarán la liberación de citocinas pro inflamatorias. La diferencia en la cantidad de citocinas inflamatorias inducidas por uno u otro tipo de bacterias, ha llevado a que en diversos estudios se haya encontrado que la medición rápida de éstas se plantee como un indicador que puede ayudar a discriminar si la bacteremia del paciente es por gram positivas o por gram negativas, así se ha encontrado en algunos estudios que en el caso de la sepsis por bacterias gram negativas se detectan mayores niveles de TNF α -, IL-1 α , IL-1 β , e IL-8, y en sepsis por gram positivas el TNF α -, IL-1 β TNF β , IL-4 α , IL-18; en otros estudios se enfatiza que las mayores diferencias se observan a nivel de TNF α , IL-6, e IL-10, siendo la IL-10

un potencial marcador de la bacteremia por gram negativos en pacientes pediátricos hematológicos u oncológicos. Igualmente se ha encontrado que frente al efecto sobre la producción de marcadores de sepsis como es la procalcitonina (PCT en inglés), resulta más efectivo el Lipopolisacárido de las bacterias gram negativas de ahí que la PCT se esté considerando como un agente predictor de la etiopatogenia de la sepsis (42-46).

Uno de los primeros fenómenos que ocurre en la infección por bacterias gram positivas, gracias a la participación de las proteínas de anclaje de la pared celular (CWA) dentro de las que se encuentran las proteínas de unión a la fibronectina (FnBPs tipo A y B), que además participan en la formación de biopelículas sobre superficies inertes como catéteres e invasión de células epiteliales, endoteliales, fibroblastos, osteoblastos y queratinocitos por parte de bacterias como el *S.aureus* y específicamente de endotelio vascular por parte de las cepas de *S.aureus* metilino resistentes (MRSA); es su adherencia al endotelio generando cambios en el microambiente de los pequeños vasos o lo de flujo lento como los sinusoides hepáticos en los que con ayuda de las ClfA y ClfB inducirán la coagulación y formación de agregados que le permitirá evadir el sistema inmune por mecanismos como al evasión de la fagocitosis por neutrófilos al unirse el ClfA al factor 1 del complemento. Luego de la adhesión, otro mecanismo molecular involucrado en la fisiopatología de la infección por estos microorganismos, es el aumento de la permeabilidad vascular inducida por las bacterias lo cual se da por la disrupción endotelial ante la inflamación extrema y por acción de las toxinas bacterianas como la α toxina que rompe las uniones intercelulares a nivel de las uniones de cadherina en las células endoteliales. Esta pérdida de integridad de la barrera endotelial promueve la diseminación bacteriana lo cual es determinante en la fisiopatología de la sepsis (5,47).

Una vez se activa la respuesta inmune ante la infección por bacterias gram positivas, las citocinas inflamatorias liberadas, ejercerán sus funciones a través de receptores y vías de señalización específicas. Así la IL-1 interactúa con su receptor (IL-1R1) y activa la cascada de señalización de la MyD88, las IRAK y el TRAF-6; el TNF α se une a sus receptores (TNFR) y usa TRAF diferentes a los de la IL-1, pero que finalmente activan el NF- κ B que llevará a la expresión de otras citocinas y moléculas coestimuladoras. Además, el receptor del TNF α posee dominios que inducen muerte celular mediante la activación de las cas-

pasas. El INF γ se une a su receptor IFN γ R y sinergiza la actividad de IL-1 y TNF α . Luego de activadas las vías de señalización, cada una de estas citocinas desencadenan respuestas manifestadas en la clínica del paciente como son la fiebre, la hipotensión, taquicardia, compromiso cardiovascular, alteraciones microvasculares, coagulopatía, lesión pulmonar, entre otras (Tabla 1) (20,41).

Las quimiocinas liberadas desde las células activadas por los superantígenos de las bacterias gram positivas, atraen neutrófilos, células T, células dendríticas, monocitos y otro tipo de células que a través de receptores acoplados a proteínas G inducen la entrada de calcio y la activación de la fosfolipasa C β . Los neutrófilos activados migran a los sitios de lesión tisular e inflamación donde producen especies reactivas de oxígeno y proteasas que favorecen el daño celular y tisular; producen óxido nítrico que actuar como vasodilatador contribuye a la hipotensión característica del shock séptico. Por su parte las citocinas liberadas durante la respuesta inflamatoria inducida por los superantígenos de los gram positivos, específicamente *S. aureus* y *S. pyogenes*, cuya acción permite entender las manifestaciones clínicas de la sepsis, se encuentran: el TNF α , TNF β y la IL-1 que en asociación a otras citocinas actúan como pirógenos e hipotensores, inducen metabolitos del ácido araquidónico, factor activador plaquetario (PAF); el INF γ , citosina promotora de Linfocitos T helper tipo 1 (LTh 1) actúa en sinergia con los dos anteriores para promover la reacción inmune y lesión tisular, además produce rash cutáneo. Tanto el TNF α como la IL-1 y la IL-6, actúan en el hígado liberando reactantes de fase aguda, activan vías apoptóticas y disminuyen la función de limpieza del hígado. la Interleucina 2 (IL-2) genera vasodilatación que contribuye a la extravasación vascular y el edema; la interleucina 8 (IL-8), la proteína - 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), que activan y dirigen la migración de leucocitos, neutrófilos y células dendríticas hacia el tejido lesionado. Todos estos mediadores en alta concentración inducen disfunción orgánica y muerte (Tabla 1) (20,40).

Uno de los procesos que caracteriza las manifestaciones clínicas de la sepsis es la coagulopatía cuya magnitud puede variar desde un nivel insignificante hasta llegar a la coagulación intravascular diseminada (CID) caracterizada por activación sistémica de la coagulación, disminución de plaquetas, formación intravascular de fibrina, consumo de los factores de coagulación dando lugar a trombos que obstruirán la irrigación sanguínea condu-

ciendo a disfunción orgánica. Muchas de las moléculas liberadas tras el reconocimiento de los PAMPs provenientes de las bacterias gram positivas, como son el TNF α y la IL-1 activan el factor de transcripción NF- κ B en diversos tipos de células incluyendo las células epiteliales y endoteliales, y estas dos citocinas de manera sinérgica con el INF- γ incrementa la expresión de CMH-II, moléculas de adhesión y factor tisular sobre las células endoteliales, la expresión incrementada de este último no solo en las células endoteliales sino en células mononucleares, conduce a la activación del sistema de coagulación resultando en la CID que a la vez magnifica la respuesta inflamatoria al promover por medio de la trombina la producción de citocinas como TNF α , la IL-1 e IL-6. El TNF α y la IL-1 adi-

cionalmente estimulan la actividad fibrinolítica al inducir la liberación del activador tisular del plasminógeno (TPA) que activa el plasminógeno y degrada la fibrina; y de forma paralela aumentan la actividad fibrinolítica activando el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y el factor inhibidor activable de trombina (TAFI) presentes en la falla multiorgánica de la sepsis. La vía de la coagulación a través del factor XIIa puede activar el componente C1 del complemento, y la CID puede igualmente activar el componente C5a del mismo, a la vez el sistema del complemento amplifica la coagulación modificando los fosfolípidos de las membranas, activando plaquetas e induciendo la expresión del factor tisular (Tabla 1) (48).

TABLA 1. Moléculas liberadas durante la respuesta inflamatoria ante bacterias gram positivas y algunos de sus efectos expresados en la clínica del paciente con sepsis.

Manifestación Clínica		Molécula asociada		
Fiebre		IL – 1 y y TNF α liberados por macrófagos activos		
Shock distributivo y posteriormente cardiogénico	Mediadores celulares y las toxinas bacterianas	Causan shock circulatorio distributivo: hipotensión, taquicardia, disminución de resistencia vascular sistémica y aumento de gasto cardiaco; posteriormente hay disfunción sistólica y diastólica		
	TNF α , IL-1. IL-6	Actúan directamente sobre miocardio como depresores		
Compromiso Cardiovascular	Óxido nítrico (NO) y los productos generados por la ciclooxigenasa	Depresoras de miocardio. El NO incrementa la relajación miocárdica, el aumento de volumen final de diástole y aumento de presión final de diástole del Ventrículo Izquierdo; es antagonista de los beta adrenérgicos, induce menor respuesta del miocito al calcio intracelular,		
	Citocinas	Reducen el calcio intracelular en el miocito afectando la contracción miocárdica.		
	Factor activador de plaquetas (PAF)	Actúa como inotrópico negativo		
	Disfunción microvascular	Citocinas	Inducen expresión de la sintetasa del NO en el endotelio vascular coronario, endotelio endocárdico y miocitos cardiacos	
		Óxido Nítrico (NO)	Por medio de la vía del 3'5 guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) causa vasodilatación e hipotensión arterial sistémica, haciendo que domine en la sepsis el tono vasodilatador alterando la capacidad de la microcirculación para asegurar la oxigenación tisular; Es responsable de caída en resistencia vascular sistémica y con esto el desarrollo de hipotensión.	
	IL-2	Vasodilatación		
	Por acúmulo de leucocitos y plaquetas en los capilares, se da fuga de líquidos, producción de radicales libres de O ₂ .			

Compromiso pulmonar		TNF α	Induce producción de metabolitos del ácido araquidónico y PAF que inician la lesión pulmonar; Incrementa angiogénesis y neovascularización.
		IL-1	Incrementa liberación de aniones superóxido de las células endoteliales que junto a los intermediarios de oxígeno derivados de los neutrófilos, incrementan la lesión endotelial
		TNF α y la IL-1	Inducen la expresión de moléculas de adhesión en los neutrófilos y células endoteliales facilitando el atrapamiento de granulocitos en el lecho pulmonar ocasionando lesión del lecho vascular.
		TxA ₂ , PgE ₂ , Prostaciclina	Taquipnea e hiperventilación
		IL-2	Atrae células linfoides al tejido pulmonar y promueve el desarrollo de linfocitos que se adherirán a la superficie del endotelio microvascular.
		TNF α , la IL-1, IL- 8, el PAF, C3a y C5a, los leucotrienos LTB ₄ y LTC ₄ y	Aumentan permeabilidad alveolo capilar, causando edema alveolo intersticial y lesión pulmonar aguda
Manifestaciones renales		TNF α , IL-1, Tromboxano A ₂ , leucotrienos y el PAF	Inducen vasoconstricción renal favoreciendo oliguria por disminución de volumen sanguíneo circulante con perfusión renal inadecuada que puede evolucionar a necrosis tubular aguda.
Compromiso hematológico	Alteraciones de coagulación	IL-1	Leucocitosis: al estimular liberación de neutrófilos desde la médula
		TNF α , IL-1, IL -6, PAF, complemento	Activan la coagulación, deprimen los mecanismos inhibitorios de la coagulación e inhibición de sistema fibrinolítico.
		Trombocitopenia por aumento de destrucción y formación de microagregados.	
	Coagulación vascular diseminada (CID)	TNF α , IL-1, INF- γ	Incrementan la expresión de CMH-II, moléculas de adhesión y factor tisular sobre las células endoteliales y otras conduciendo a la activación del sistema de coagulación
		Trombina	Promueve la producción de citocinas como TNF α , la IL-1 e IL-6.
		Factor XIIIa de coagulación	Activa C1 del complemento
	Sistema de complemento	Amplifica la coagulación modificando los fosfolípidos de las membranas, activando plaquetas e induciendo la expresión del factor tisular	
Compromiso hepático		Mediadores inflamatorios (TNF α)	Incremento leve o moderado de enzimas hepáticas, de bilirrubina Insuficiencia hepática franca con caída de niveles de protrombina, ictericia e hipoglicemia Incremento en producción de reactantes de fase aguda
Manifestaciones cutáneas		Toxinas bacterianas	Eritrodermia difusa

Elaborada por los autores a partir de: Zapata JP. Sepsis: la otra cara de la respuesta inmune. *Iatreia*.2011;24(2):179-190; 25; Wu T, Xing J, Birukova AA Cell-type-specific crosstalk between p38 MAPK and Rho signaling in lung micro- and macrovascular barrier dysfunction induced by *Staphylococcus aureus*-derived pathogens. *Transl Res*. 2013;162(1):45-55; Carrillo R.C, Tapia J, Peña C.A, Kim Kohd M.J, Jaime A.R, Montalvo E. Bases moleculares de la sepsis. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2014;57(3):1-13; Briceño I. Sepsis: Etiología, Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico. *Medicrit* 2005; 2(9):203-213; Latini R, Caironi P, Masson S. Cardiac dysfunction and circulating cardiac markers during sepsis. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(6):697-710.

Se ha encontrado que la magnitud de la respuesta inflamatoria y el desenlace del síndrome de shock tóxico causado por bacterias grampositivas, se relaciona con haplotipos específicos del CMH II, aquellos pacientes que presentan el haplotipo DR15/DQ6 del complejo mayor de histocompatibilidad II, tienen una proliferación reducida de células T en respuesta a los superantígenos de los estreptococos, parece ser un factor protector ante el desarrollo de infecciones severas por estos microorganismos, exhiben un mayor nivel de citocinas anti – inflamatorias como la IL – 10 (40,49).

Conclusión

En la fisiopatología de la sepsis, conocer cuál es el agente causal de la misma, permite comprender los mecanismos moleculares que desencadenan todos y cada una de las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes. En el caso de las bacterias gram positivas la existencia de diversos mecanismos de virulencia incluidos el PGN, el LTA, los superantígenos, las leucotoxinas, las coagulasas entre otros, hacen de este grupo de microorganismos capaces de evadir el sistema inmune innato del huésped y avanzar en el desencadenamiento de respuesta inmunes masivas y simultáneas en las que cada una de las moléculas proinflamatorias liberadas llevan a la instauración de procesos sépticos en el paciente. El conocer los mecanismos por los que estas moléculas desencadenan los procesos orgánicos y sistémicos de la sepsis se convierten en el blanco terapéutico para el médico y el potencial sobre el cual se puede avanzar en el desarrollo de nuevas opciones de manejo y prevención de complicaciones de esta patología.

Referencias

- Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(6):701-6.
- Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review. *Virulence*. 2014;5(1):213-8.
- Silveira-Lessa AL, Quinello C, Lima L, Redondo AC, Ceccon ME, Carneiro-Sampaio M, et al. TLR expression, phagocytosis and oxidative burst in healthy and septic newborns in response to Gram-negative and Gram-positive rods. *Hum Immunol*. 2016;S0198-8859(16)30383-4:1-9.
- Reglinski M, Sriskandan S. The contribution of group A streptococcal virulence determinants to the pathogenesis of sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):127-36.
- Powers ME1, Bubeck Wardenburg J. Igniting the fire: Staphylococcus aureus virulence factors in the pathogenesis of sepsis. *PLoS Pathog*. 2014;10(2):1-1.
- Kang SS, Sim JR, Yun CH, Han SH. Lipoteichoic acids as a major virulence factor causing inflammatory responses via Toll-like receptor 2. *Arch Pharm Res* [internet]. 2016:1-11 [consultado 2016 Agosto 20]. DOI:10.1007/s12272-016-0804-y
- Henneke P1, Dramsi S, Mancuso G, Chraibi K, Pellegrini E, Theilacker C, et al. Lipoproteins are critical TLR2 activating toxins in group B streptococcal sepsis. *J Immunol*. 2008;180(9):6149-58.
- Bern M, Beniston R, Mesnage S. Towards an automated analysis of bacterial peptidoglycan structure. *Anal Bioanal Chem* [internet]. 2016:1-10 [consultado 2016 Agosto 20]. DOI 10.1007/s00216-016-9857-5
- Malanovic N, Lohner K. Gram-positive bacterial cell envelopes: The impact on the activity of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1858(5):936-46.
- Gupta VK, Sekhar S, Dhanda V, Toor D, Kumar R, Chakraborti A. Immune response against M protein-conserved region peptides from prevalent group A Streptococcus in a North Indian population. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016 ;49(3):352-8.
- Young PG1, Moreland NJ2, Loh JM3, Bell A4, Atatoa Carr P5, Proft T, et al. Structural conservation, variability, and immunogenicity of the T6 backbone pilin of serotype M6 Streptococcus pyogenes. *Infect Immun*. 2014;82(7):2949-57.
- Hynes W, Sloan M. Secreted Extracellular Virulence Factors. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [internet]. Oklahoma: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016 [Consultado 2016 febrero 22]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333411/>
- Immacuada Margarit y Ros. Streptococcus pyogenes Pili. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [internet]. Oklahoma: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016 [Consultado 2016 febrero 22]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333423/>
- Ryan PA, Juncosa B. Group A Streptococcal Adherence. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [internet]. Oklahoma: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016 [Consultado 2016 febrero 22]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333427/>
- Fischetti VA. M Protein and Other Surface Proteins on Streptococci. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [internet]. Oklahoma: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016 [Consultado 2016 febrero 22]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333431/>
- Cole JN, Barnett TC, Nizet V, Walker MJ. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(10):724-36.

17. Golińska E, Van der Linden M, Więcek G, Mikołajczyk D, Machul A, Samet A, et al. Virulence factors of *Streptococcus pyogenes* strains from women in peri-labor with invasive infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(5):747-54.
18. Kim HK, Thammaravongsa V, Schneewind O, Missiakas D. Recurrent infections and immune evasion strategies of *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Microbiol*. 2012 Feb;15(1):92-9. doi: 10.1016/j.mib.2011.10.012. Epub 2011 Nov 14.
19. Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DY, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):422-47.
20. Krakauer T. Therapeutic down-modulators of staphylococcal superantigen-induced inflammation and toxic shock. *Toxins (Basel)*. 2010;2(8):1963-83.
21. Proft T, Fraser JD. Streptococcal Superantigens: Biological properties and potential role in disease. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [internet]. Oklahoma: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016 [Consultado 2016 febrero 22]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333435/>
22. Aman MJ. Superantigens of a superbug: Major culprits of *Staphylococcus aureus* disease?. *Virulence*. 2016; 2:1-4.
23. Liu Q, Yeo WS, Bae T. The SaeRS Two-Component System of *Staphylococcus aureus*. *Genes (Basel)*. 2016;7(10):1-20.
24. Corredor Arias LF1, Luligo Espinal JS2, Moncayo Ortiz JI2, Santacruz Ibarra JJ3, Álvarez Aldana A. Relationship between super antigenicity, antimicrobial resistance and origin of *Staphylococcus aureus* isolated. *Colomb Med (Cali)*. 2016;47(1):15-20.
25. Salgado-Pabón W1, Breshears L, Spaulding AR, Merriman JA, Stach CS, Horswill AR, et al. Superantigens are critical for *Staphylococcus aureus* Infective endocarditis, sepsis, and acute kidney injury. *MBio*. 2013;4(4):1-9.
26. Deodhar D, Varghese G, Balaji V, John J, Rebekah G, Janardhanan J, et al. Prevalence of Toxin Genes among the Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* and its Clinical Impact. *J Glob Infect Dis*. 2015;7(3):97-102. doi: 10.4103/0974-777X.162234.
27. Imani Fooladi AA, Ashrafi E, Tazandareh SG, Koosha RZ, Rad HS, Amin M, et al. The distribution of pathogenic and toxigenic genes among MRSA and MSSA clinical isolates. *Microb Pathog*. 2015;81:60-66.
28. McAdow M, Kim HK, Dedent AC, Hendrickx AP, Schneewind O, Missiakas DM. Preventing *Staphylococcus aureus* sepsis through the inhibition of its agglutination in blood. *PLoS Pathog*. 2011;7(10):e1002307.
29. Aslam R, Laventie BJ, Marban C, Prévost G, Keller D, Strub JM, Dorselaer Av, Haikel Y, Taddei C, Metz-Boutigue MH. Activation of neutrophils by the two-component leukotoxin Luke/D from *Staphylococcus aureus*: proteomic analysis of the secretions. *J Proteome Res*. 2013;12(8):3667-3678.
30. Yoong P, Torres VJ. The effects of *Staphylococcus aureus* leukotoxins on the host: cell lysis and beyond. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16(1):63-69.
31. Yoong P, Torres VJ. Counter inhibition between leukotoxins attenuates *Staphylococcus aureus* virulence. *Nat Commun*. 2015;6(8125.):1-10.
32. Malachowa N, Kobayashi SD, Braughton KR, Whitney AR, Parnell MJ, Gardner DJ, Deleo FR. *Staphylococcus aureus* leukotoxin GH promotes inflammation. *J Infect Dis*. 2012;206(8):1185-1193.
33. Tilahun AY, Karau M, Ballard A, Gunaratna MP, Thapa A, David CS, Patel R, Rajagopalan G. The impact of *Staphylococcus aureus*-associated molecular patterns on staphylococcal superantigen-induced toxic shock syndrome and pneumonia. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014:468285.
34. Tilahun AY, Chowdhary VR, David CS, Rajagopalan G. Systemic inflammatory response elicited by superantigen destabilizes T regulatory cells, rendering them ineffective during toxic shock syndrome. *J Immunol*. 2014;193(6):2919-30.
35. Kulhankova K, King J, Salgado-Pabón W. Staphylococcal toxic shock syndrome: superantigen-mediated enhancement of endotoxin shock and adaptive immune suppression. *Immunol Res*. 2014;59(1-3):182-7.
36. Xu SX, McCormick JK. Staphylococcal superantigens in colonization and disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2(52):1-11.
37. Kak V. Mediators of systemic inflammatory response syndrome and the role of recombinant activated protein C in sepsis syndrome. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25(4):835-50.
38. Schmidt RR, Pedersen CM, Qiao Y, Zähringer U. Chemical synthesis of bacterial lipoteichoic acids: an insight on its biological significance. *Org Biomol Chem*. 2011;9(7):2040-52.
39. Ray A, Cot M, Puzo G, Gilleron M, Nigou J. Bacterial cell wall macroamphiphiles: pathogen-/microbe-associated molecular patterns detected by mammalian innate immune system. *Biochimie*. 2013;95(1):33-42.
40. Zapata JP. Sepsis: la otra cara de la respuesta inmune. *Iatreia*. 2011;24(2):179-190.
41. Wu T, Xing J, Birukova AA Cell-type-specific crosstalk between p38 MAPK and Rho signaling in lung micro- and macrovascular barrier dysfunction induced by *Staphylococcus aureus*-derived pathogens. *Transl Res*. 2013;162(1):45-55.
42. Surbatovic M, Popovic N, Vojvodic D, Milosevic I, Acimovic G, Stojicic M, et al. Cytokine profile in severe Gram-positive and Gram-negative abdominal sepsis. *Sci Rep*. 2015;5(11355):1-12.
43. Xu XJ, Tang YM, Liao C, Song H, Yang SL, Xu WQ, Shi SW, Zhao N. Inflammatory cytokine measurement quickly discriminates gram-negative from gram-positive bacteremia in pediatric hematology/oncology patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):319-26.
44. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Critical Care* 2010;14:1-7.

45. Arai T1, Ohta S2, Tsurukiri J2, Kumasaka K2, Nagata K2, Okita T, et al. Procalcitonin levels predict to identify bacterial strains in blood cultures of septic patients. *Am J Emerg Med*. 2016;34(11):2150-2153.
46. Feezor RJ, Oberholzer C, Baker HV, Novick D, Rubinstein M, Moldawer LL, et al. Molecular characterization of the acute inflammatory response to infections with gram-negative versus gram-positive bacteria. *Infect Immun*. 2003;71(10):5803-5813.
47. Foster TJ. The remarkably multifunctional fibronectin binding proteins of *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016. [Epub ahead of print]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604831>
48. Carrillo R.C, Tapia J, Peña C.A, Kim Kohd M.J, Jaime A.R, Montalvo E. Bases moleculares de la sepsis. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2014;57(3):1-13.
49. Brosnahan AJ, Schlievert PM. Gram-positive bacterial superantigen outside-in signaling causes toxic shock syndrome. *FEBS J*. 2011;278(23):4649-67.
50. Briceño I. Sepsis: Etiología, Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico. *Medicrit* 2005; 2(9):203-213.
51. Latini R, Caironi P, Masson S. Cardiac dysfunction and circulating cardiac markers during sepsis. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(6):697-710.

Alteración del estado mental, reporte de un caso

Sandra Marcela Monroy Pereira¹; Aníbal Teherán Valderrama²

- ¹ Residente de primer año Medicina de Emergencias. Universidad del Rosario-FSFB
- ² Docente-Investigador Grupo Complexus Fundación Universitaria Juan N. Corpas

Resumen

La alteración del estado de conciencia es una situación que puede corresponder a múltiples entidades, el diagnóstico y por ende el manejo correcto depende del adecuado abordaje que se le dé al paciente que se presenta al servicio de urgencias con esta alteración. A continuación, se presenta un caso clínico de un paciente de 37 años que es llevado por un familiar al servicio de urgencias por un cuadro de deterioro en el estado de conciencia, asociado a distonias, alucinaciones visuales y auditivas, temblor generalizado, marcado rechazo a la vía oral, tos con expectoración hemoptoica, con antecedente de consumo pesado de alcohol. Al ingreso paciente en mal estado general, taquicárdico, polipnéico, hipertenso, febril, deshidratado, con IMC bajo, a nivel neurológico desorientado, con actitud alucinatoria, temblor de predominio axial, por lo que como primera posibilidad se consideró síndrome de abstinencia por alcohol, con delirium tremens, se sospechó posible tuberculosis pulmonar, por lo que se inició manejo con benzodiacepinas, agonista α_2 y tiamina, con mejoría únicamente en valores de cifras tensionales y disminución del temblor, sin embargo persiste con actividad alucinatoria y fluctuación en el estado de conciencia, se tomaron múltiples paraclínicos, los cuales mostraron un líquido cefalorraquídeo sugestivo de meningitis bacteriana en el que también se detectó bacilo tuberculoso, por lo que se inició cubrimiento antibiótico de amplio espectro que luego se escalonó según aislamiento y antibiograma, también se inició tetraconjugado para tuberculosis meníngea, con mejoría de los síntomas de ingreso, sin secuelas neurológicas.

CONCLUSIÓN: un abordaje adecuado en el servicio de emergencias del paciente que ingresa con alteración del estado mental, es la guía más importante para poder realizar un diagnóstico certero y así instaurar un tratamiento adecuado y efectivo.

PALABRAS CLAVE: alteración del estado mental, delirium tremens, neuroinfección.

Correspondencia: Dra. Sandra Marcela Monroy, smarcelamonroy@yahoo.com

Como citar: Monroy SM, Teherán A. Alteración del estado mental, reporte de un caso. *Cuarzo* 2016; 22 (1): 66-72.

Recibido: 14 de marzo de 2016.
Aceptado: 23 de mayo de 2016.
Publicado: 30 de junio de 2016.

Licencia creative commons



Alteration of mental state, a case report

The altered state of consciousness is an issue that can be related with several entities, diagnosis and therefore the appropriate handling relays on the adequate approach to the patient who comes to ER services with such alteration. Here is a clinical case of a 37 patient who was indicted to ER services by a relative with deteriorate state of consciousness symptoms associated with dysthermias, visual and auditory hallucinations, general shaking, strong orally rejection, coughing with hemoptoic expectoration, with alcohol consumption background. At the entry he showed general physical discomfort, tachycardia, polypneic, hypertensive, febrile, dehydrated, with low BMI; in neurological level, disoriented with hallucinatory attitude, predominance axial shivering. Therefore, the first possibility was considered as alcohol withdrawal symptoms with delirium tremens. Pulmonary tuberculosis was considered so it was necessary benzodiazepine treatment including agonist α_2 and thiamine. He showed improvement only in blood tension figures and shaking reduction. However, hallucinatory activities and state of consciousness fluctuations persist. Complementary tests were taken and they showed cerebrospinal fluid which suggest bacterial meningitis as well as tubercle bacillus so that a spread spectrum antibiotic cover was started and staggered according to isolation and antimicrobial susceptibility testing. Also meningeal tuberculosis tetra conjugate was made and it showed improvement of the beginning symptoms without neurological effects.

CONCLUSION: An appropriate approach to the patient that comes to ER services with mental state alteration, is the most important guide in order to make an accurate diagnosis and start an adequate and effective treatment.

KEYWORDS: Altered mental status, delirium tremens, neuroinfection.

Introducción

La alteración del estado mental es un motivo de consulta común en los servicios de emergencias, cerca del 40-60% de adultos mayores ingresa a urgencias en Estados Unidos por esta condición, sin embargo la población joven puede también ingresar con alteración del estado mental y, en algunos casos, puede ser más sencillo la realización del diagnóstico. Estudios desde la década de los noventa han reportado tasas de hospitalización de hasta el 74% en todas las edades. La mortalidad por esta condición en definitiva es mucho más alta en la población mayor (1).

Un paciente con alteración del estado mental puede presentarse con una amplia gama de niveles de conciencia que puede encontrarse entre el coma y la combatividad y para esto se utilizan diferentes escalas para categorizar así dicha alteración (1). Sin embargo, es la Escala de Coma de Glasgow (GSC) la herramienta más fiable para determinar el nivel de Conciencia en un paciente (2). Los cambios agudos en el estado mental generalmente se desarrollan en lapsos de horas a días y requieren un reconocimiento temprano para realizar intervenciones que disminuyan al máximo la posibilidad de muerte o de secuelas permanentes (1).

Son múltiples las afecciones que pueden cursar con alteración del estado mental, cualquier proceso que disminuya o interfiera con la entrega o utilización de sustrato al cerebro puede alterar la actividad cerebral. Hipertermia o hipotermia, hipertensión o hipotensión, hiperglicemia o hipoglicemia, hipoxia o hipercapnia, concentraciones anormales de electrolitos, acumulación de productos de desecho (2). Dentro de las condiciones que más frecuentemente se asocian con alteración del estado mental se encuentran los procesos infecciosos ya sean originados en el sistema nervioso central o como consecuencia de otros procesos sépticos que producen liberación de mediadores proinflamatorios (citocinas, endotoxinas) e inclusive el estado de choque, enfermedades neurológicas vasculares, ictales, lesiones ocupantes de espacio, alteraciones cardiopulmonares, renales, metabólicas, trauma (especialmente trauma craneal), ingesta de tóxicos que puede ser alcohol o de otra naturaleza (2,3). Es común que los pacientes con alteración del estado mental tengan más de un diagnóstico y en algunos casos no se logra establecer la condición que ocasionó la alteración del estado mental.

La adecuada realización de la historia clínica, incluyendo si el paciente previamente ha presentado episodios de alteración del estado mental, es clave para realizar un diagnóstico adecuado (1).

El consumo de etanol ha sido aceptado socialmente durante décadas, sin embargo, esto conlleva a un aumento en la presentación de dependencia y adicción a este tóxico. Las consultas al departamento de emergencias relacionadas con consumo de etanol en los adultos mayores son en su mayoría para el manejo de las secuelas por el abuso crónico del etanol, mientras que los adolescentes y adultos jóvenes son tratados principalmente por cuadros de intoxicación aguda. Cuando un paciente con consumo crónico de alcohol ingresa por alteración del estado mental, se debe considerar la presencia de encefalopatía de Wernicke o encefalopatía hepática. En los pacientes alcohólicos que se presentan después del cese o disminución del consumo de etanol se debe evaluar la presencia de signos de abstinencia, con el objetivo de prevenir la progresión a una abstinencia severa o un delirium tremens (3).

Información del paciente

Edad: 37 años, sexo: masculino, origen étnico: mestizo, profesión: habitante de calle, MC: “esta raro, no se mueve de la cama y esta alucinando”. EA: paciente con cuadro de 7 días de alteración en el comportamiento dado por episodios de agresividad, lenguaje incoherente, temblor difuso y actitud alucinatoria, sin presencia de episodios convulsivos, paciente habitante de calle sin adecuada red de apoyo, otros habitantes de calle al verlo mal deciden informar a familiar, quien lo recoge y lo lleva a su casa, donde ha presentado aumento de episodios de agitación, hipertermia, lenguaje no coherente, temblor que limita actividades diarias, emesis con contenido sanguinolento y episodios de hemoptisis, dada ausencia de mejoría decide consultar. Familiar refiere que hace 4 días ha presentado tos con pintas de sangre, arcadas múltiples sin emesis, además de hiporexia, solo ha recibido pequeñas cantidades de sales de rehidratación oral, marcha antálgica, deformidad en miembro inferior derecho, familiar refiere hace 2 días orina colúrica. ANTECEDENTES: Personales: habitante de calle; Patológicos, Farmacológicos, Quirúrgicos, de Hospitalización y Familiares no hay información; no hay claridad de episodios previos de síndrome de abstinencia; Tóxico - alérgicos: consumo de 3 medias de alcohol etílico “chamber” al día, hace más de 10 años, no consumo de otros tóxicos.

Hallazgos clínicos

Examen físico: peso: 51 kg, talla 168 cm, IMC: 18 kg/m², mal estado general, caquéctico, diaforético, sin difi-

cultad respiratoria, no ictericia, no aliento alcohólico, impresiona ansioso al examen físico, intenta retirarse acceso venoso en múltiples ocasiones, no ha requerido inmovilización desde ingreso. Con signos vitales TA: 110/85 mmhg, FC: 124 lpm, FR: 24 rpm, SAT: 89% FiO₂: 0.21, T: 39.1°C. Normocéfalo, escleras anictéricas, conjuntivas normocrómicas, isocoria reactiva 3 mm, orofaringe no eritematosa, mucosas secas, cuello sin adenopatías, no ingurgitación yugular, tórax de expansión simétrica, no dificultad respiratoria o uso de músculos accesorios, ruidos cardíacos rítmicos taquicardicos, no soplos, ruidos respiratorios sin agregados, murmullo vesicular conservado, abdomen no distendido, no doloroso a la palpación profunda o superficial, no signos de irritación peritoneal, no masas o megalias, extremidades simétricas, con presencia de deformidad a nivel de rodilla derecha, sin presencia de calor o eritema, con dolor a la movilización pasiva, no presencia de derrame sinovial, no cianosis, llenado capilar mayor a dos segundos, pulsos simétricos conservados. Neurológico: alerta, desorientado en tiempo, espacio y persona, mirada de extrañeza, actitud alucinatoria, glasgow 12 (o4v2m6), afasia global, disartria severa, no ejecuta órdenes sencillas, juicio comprometido, isocoria normoreactiva, simetría y sensibilidad facial conservadas, no déficit de pares bajos, fuerza conservada en 4 extremidades, normoreflexia, sensibilidad normal, temblor de predominio axial.

Evaluación diagnóstica

Al ingreso del paciente a urgencias, los cambios más significativos a nivel del examen físico son su hipertensión que mejora con la administración de clonidina oral, la taquicardia y la fiebre que persisten los primeros días, los cambios de la esfera mental van mejorando lentamente en las primeras dos semanas. En cuanto a los hallazgos paraclínicos el paciente ingresa con un trastorno electro-lítico múltiple que requiere corrección por largos periodos de tiempo en especial de la hipokalemia, no presenta alteración en las pruebas de función renal, hemograma solo evidencia aumento en los valores de los volúmenes corpusculares sin otros cambios, hallazgo que permanece sin cambios a lo largo de su estancia hospitalaria, las pruebas de función hepática evidencian desde el ingreso leve hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta, con elevación discreta de transaminasas que no supera el doble del valor superior de referencia, con aumento progresivo de las mismas días posteriores al inicio de manejo con tetraconjugado, por lo que requirió suspensión de di-

cha terapia y con el retorno a su estado basal se reinició de manera progresiva con mejor tolerancia. Los tiempos de coagulación solo evidencian prolongación leve del ptt, el cual se mantuvo estable durante la estancia hospitalaria. Las imágenes diagnósticas utilizadas en este caso solo evidenciaron infiltrados intersticiales reticulonodulares difusos en la radiografía de torax (Figure 1), en la TACAR de tórax múltiples bulas de predominio apical izquierdo, bronquiectasias, patrón de árbol en yema, consolidaciones subpleurales apicales posteriores de predominio derecho, derrame pleural bilateral de predominio derecho (Figure 2), la tomografía computarizada de cráneo simple no mostró lesiones intracraneales agudas, solo cambios leves de atrofia cortical y subcortical (Figure 3).

El paciente cuenta con una red de apoyo débil y es habitante de calle, por lo que a su ingreso no cuenta con aseguramiento en salud, el servicio de trabajo social gestiona su vinculación y se registra como beneficiario del fondo financiero distrital. Dado que es atendido en un hospital de la red pública, este no cuenta con todos los servicios requeridos en especial de laboratorio, por lo que en algunos casos requiere la remisión de las muestras a laboratorios externos, lo cual hace que se demore la confirmación de estos resultados. También, dada la sobreocupación permanente del hospital algunos estudios como la

fibrobroncoscopia y el ecocardiograma se demoran varios días para el agendamiento de la cita y la realización del estudio, retrasando así el diagnóstico y el manejo.

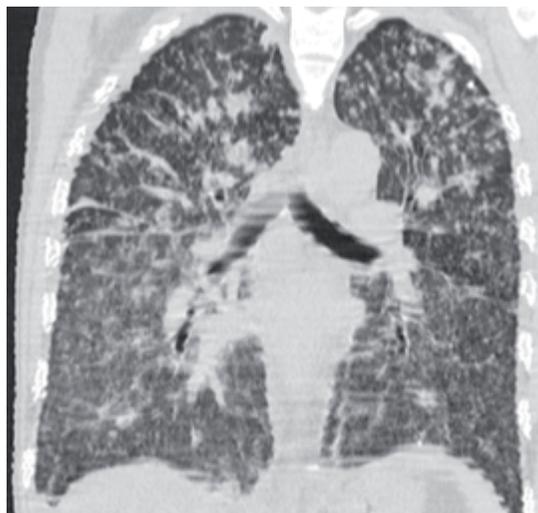


FIGURA 2. TACAR de tórax con múltiples bulas de predominio apical izquierdo, bronquiectasias, patrón de árbol en yema, consolidaciones subpleurales apicales posteriores de predominio derecho, derrame pleural bilateral de predominio derecho.

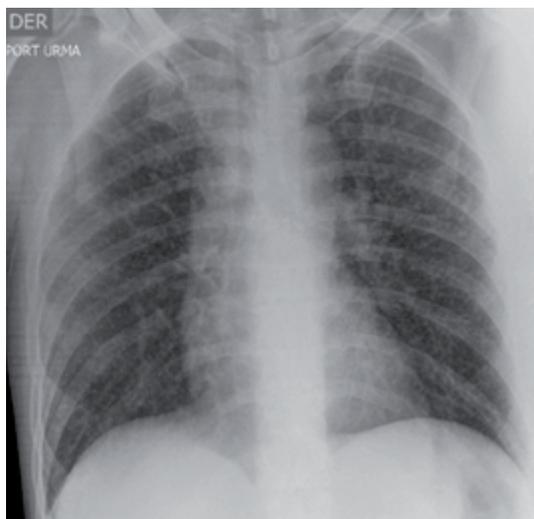


FIGURA 1. Radiografía de tórax con opacidades intersticiales reticulonodulares bilaterales.



FIGURA 3. Tomografía de cráneo simple con cambios leves de atrofia cortical y subcortical.

Desde el ingreso del paciente el síntoma más llamativo fue la alteración del estado mental y dados los antecedentes y los hallazgos del examen físico de ingreso se consideró como primera posibilidad un síndrome de abstinencia que en la primera valoración obtiene una puntuación de 36 en la escala de CIWA-ar, lo cual indica abstinencia severa y por el curso del cuadro clínico se consideró la presencia de un delirium tremens para lo que se inició manejo médico, además por su estado de deshidratación se consideró trastorno electrolítico concomitante. Por su antecedente de consumo problemático de alcohol también se debía descartar hepatopatía que pudiera desencadenar una encefalopatía, llamaba mucho la atención la presencia de fiebre y síntomas respiratorios, por lo que también se estudió para procesos infecciosos en especial a nivel pulmonar y de sistema nervioso central. Desde el ingreso se sospechó un posible estado de inmunosupresión por lo que se solicitó asesoría pretest y toma de VIH 1 y 2, el cual fue negativo con niveles de CD4 normales.

Intervención terapéutica

El paciente requirió terapia farmacológica principalmente, desde el ingreso se manejó con bolos de cristaloides para corregir su estado de deshidratación al ingreso

con lactato de ringer, posteriormente con cloruro de sodio al 0.9%, luego se continuaron únicamente líquidos basales; para su condición de consumo crónico de alcohol se indicó manejo con tiamina inicialmente 500 mg IV cada 8 horas los primeros 5 días, posteriormente se disminuye a 500 mg IV al día, hacia la segunda semana de estancia hospitalaria se cambia a presentación oral 300 mg/día, ácido fólico desde el ingreso 1 mg oral al día, sulfato de magnesio 1 ampolla al 20% IV al día durante 4 días.

Como parte del manejo del síndrome de abstinencia se indicó clonidina 75 mcg oral cada 12 horas y lorazepam que se inició a dosis de 12 mg/día, con destete progresivo según indicación de psiquiatría, con dosis al egreso de 3 mg/día. Por hipokalemia presentada desde el ingreso se indicó reposición con cloruro de potasio IV a 4 meq/hora durante 3 días, luego se continuó reposición con gluconato de potasio oral 10 cc cada 8 horas, que a los 3 días requiere cambio nuevamente por vía parenteral dada reanudación de hipokalemia durante 2 días adicionales. El proceso infeccioso del sistema nervioso central fue manejado empíricamente con vancomicina 2 gr IV cada 12 horas y ceftriaxona 2 gr IV cada 8 horas, que se inician al día siguiente del ingreso durante 3 días, hasta obtener resultado de cultivo de líquido cefalorraquídeo, posterior

CALENDARIO

21/02/2017	Ingreso a urgencias sala de reanimación	Se inicia estudio y manejo para síndrome de abstinencia en sala de reanimación.
22/02/2017	Continúa en sala de reanimación	Dada mejoría parcial de los síntomas neurológicos de ingreso y teniendo en cuenta múltiples factores de riesgo se decide realización de punción lumbar, que por hallazgos de citoquímico y gram sugieren meningitis bacteriana por lo que se inicia antibiótico de amplio espectro (ceftriaxona más vancomicina).
23/02/2017	Traslado a observación general en urgencias	Se descarta infección por VIH, GENE-EXPERT para TB de líquido cefalorraquídeo positivo, se documenta meningitis tuberculosa, se inicia manejo tetraconjugado.
24/02/2017		Por hemoptisis mencionada al ingreso se solicita broncoscopia más lavado broncoalveolar (negativos para bacilo tuberculoso u otros gérmenes), cultivo de líquido cefalorraquídeo con crecimiento de <i>Staphylococcus aureus</i> multisensible por lo que se desescalona antimicrobiano (oxacilina por 14 días).
09/03/2017		Se toman niveles de linfocitos CD4 y CD8 dada clínica de inmunosupresión con resultado previo de VIH negativo, los cuales fueron normales.
11/03/2017		Se inicia corticoide parenteral como complemento de terapia para TB meníngea, cursa con enfermedad diarreica aguda, se documenta gastroenteritis de origen parasitario, se inicia cubrimiento con metronidazol oral.

a esto se desescala terapia antimicrobiana a oxacilina 2 gr IV cada 4 horas durante 17 días. Desde el punto de vista mental el paciente requiere inicio de haloperidol gotas 10-0-20 por persistencia de agitación psicomotriz y síntomas psicóticos, que se inicia a la semana siguiente de su ingreso, se mantienen dosis sin cambios hasta su egreso. Para el manejo de la tuberculosis meníngea y pulmonar se indica tetraconjugado primera fase (rif 150, iso 75, pira 400, etamb 275) 3 tab día, el cual se inició al tercer día de estancia hospitalaria, previa valoración por grupo de TB, ésta terapia debió ser suspendida a los 13 días de iniciado por aumento de las transaminasas, sin embargo al reevaluar el patrón de elevación y normalización de estos paraclínicos consideran posible error de laboratorio dado que las transaminasas disminuyen notablemente antes de suspender la terapia antituberculosa, por lo que deciden reiniciar manejo tetraconjugado y hacer seguimiento de pruebas de función hepática. Se indicó piridoxina 50 mg oral al día la cual se inicia a los 3 días de inicio de isoniazida, dexametasona 16 mg iv cada día, como parte del esquema de tratamiento para TB meníngea, se postergó su inicio hasta completar esquema antimicrobiano para meningitis bacteriana. Heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) 40 mg sc cada día como profilaxis antitrombótica, se inicia 1 semana después de su ingreso y se mantiene durante toda la estancia hospitalaria. Metronidazol 500 mg vo cada 8 horas por 7 días para enfermedad diarreica aguda parasitaria presentada durante hospitalización.

Seguimiento y resultados

El paciente durante su estancia hospitalaria presenta mejoría notable de estado mental, sin deterioro de su estado de conciencia, en ocasiones con reaparición de síntomas psicóticos, responde bien a manejo psicofarmacológico instaurado por psiquiatría, no presenta deterioro neurológico ni respiratorio, con resolución de cuadro febril, sin nuevos síntomas de abstinencia por alcohol, pero por su estado de no afiliación a una entidad aseguradora en salud, no es posible hacer seguimiento ambulatorio.

Discusión

Este reporte de caso representa un reto para el médico de emergencias al afrontar un paciente con alteración del estado mental como principal motivo de consulta, que finalmente es explicado por un sinnúmero de condiciones simultáneas, que deben sospecharse, para poder diagnos-

ticarse y tratarse a tiempo y disminuir así las posibles secuelas o los resultados adversos en el paciente.

La alteración del estado mental es un término que tiene varios sinónimos como confusión, alteración del comportamiento, letargo, agitación, psicosis, desorientación, falta de atención y hasta alucinaciones (4). Ésta condición se presenta como consecuencia de múltiples alteraciones a nivel mental y orgánico, que pueden cursar de forma única o simultánea.

El paciente con consumo crónico de alcohol presenta múltiples problemas físicos y psicosociales, que con frecuencia requieren una consulta en el servicio de emergencias (5,6), el espectro de condiciones relacionadas con consumo de alcohol, que conducen a alteración del estado mental incluyen: la intoxicación alcohólica, alteraciones endocrinas en especial las relacionadas con el metabolismo de la glucosa, trastornos electrolíticos (hiponatremia, hipomagnesemia), cetoacidosis alcohólica, encefalopatía alcohólica (6).

Sin embargo, este tipo de pacientes tienen múltiples riesgos para desarrollar otro tipo de patologías que no están en relación directa con el consumo de alcohol y que también pueden generar alteración del estado mental, tal es el caso de la meningitis o meningoencefalitis, que cuando es de origen bacteriano pueden presentar adicionalmente fiebre, cefalea y/o cambios del comportamiento, de no identificarse y tratarse oportunamente, la meningitis bacteriana se asocia con una morbilidad significativa y con tasas de mortalidad de hasta el 27% (7).

En un país endémico como Colombia, la asociación a otros factores de riesgo como la pobreza y la malnutrición, deben ser tenidos en cuenta para sospechar enfermedades como tuberculosis, en este caso el paciente presentaba previamente síntomas respiratorios con posterior confirmación de tuberculosis pulmonar, pero también se documentó compromiso meníngeo, el cual también explica los cambios conductuales y la alteración del estado mental, este es un caso de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en un paciente inmunocompetente. La meningitis tuberculosa no tratada se asocia con una alta frecuencia de secuelas neurológicas y alta mortalidad si no se trata oportunamente (8).

Aunque los pacientes con consumo crónico de alcohol son menos propensos a desarrollar una intoxicación

aguda, dado que toleran mejor sus efectos, de presentar un cuadro de intoxicación aguda requiere una monitorización estrecha de múltiples parámetros, uno de ellos la evaluación frecuente del nivel de conciencia, cuando un paciente consumidor de alcohol cursa con una alteración del estado mental, en la que puede haber deterioro en el nivel de conciencia o confusión y delirio, de instauración aguda es necesario descartar eventos concomitantes que se puedan ver enmascarados por la ingesta reciente de alcohol; tales como trauma craneoencefálico, eventos cerebrovasculares, sepsis, neuroinfección, enfermedad hepática o cardíaca, también se debe sospechar e indagar el uso de otro tipo de sustancias de abuso (9).

Cuando el consumidor crónico de alcohol disminuye o suspende abruptamente la ingesta de alcohol se presenta el síndrome de abstinencia que puede variar desde leve hasta muy severo, pudiéndose presentar el delirium tremens, que de no manejarse oportuna y adecuadamente puede ser mortal (5,9). Los pacientes que ingresan por complicaciones asociadas a la ingesta de alcohol sea aguda o crónica, suelen presentar alteraciones hidroelectrolíticas que deben ser corregidas de forma oportuna para evitar complicaciones asociadas, e incluso que estas alteraciones perpetúen la alteración del estado mental que presenta el paciente (5).

En este paciente se considera como primera posibilidad un síndrome de abstinencia por alcohol, dado su antecedente de consumo crónico y suspensión reciente del mismo, además que los síntomas y hallazgos al ingreso son compatibles con esta condición, sin embargo ante la persistencia de algunos síntomas y los factores de riesgo conocidos se consideraron otras opciones, lográndose documentar varias patologías que explican ampliamente los cambios agudos presentados por el paciente a su ingreso y que a medida que recibió el tratamiento fueron mejorando paulatinamente.

La responsabilidad principal del médico de emergencias es considerar siempre el peor escenario posible, ante cualquier motivo de consulta (4,7). Para hacer un diagnóstico acertado lo primero que se debe tener en cuenta es la sospecha clínica, que posteriormente con la realización de una historia clínica dirigida pero completa y un examen físico, orienten al médico hacia la causa que está desencadenando los síntomas y así mismo eso definirá el tipo de estudios complementarios y la terapia que se debe instaurar (7,9). El abordaje de este tipo de pacientes necesita destreza, conocimiento y fortaleza por parte del médico de emergencias (5).

Referencias

1. Aslaner MA, Boz M, Çelik A, Ahmedali A, Eroğlu S, Metin Aksu N, Eroğlu SE. Etiologies and delirium rates of elderly ED patients with acutely altered mental status: a multicenter prospective study. *Am J Emerg Med.* 2017;35(1):71-76.
2. King D, Avner J. Altered Mental Status. *Clin Ped Emerg Med.* 2003;4:171-178.
3. Pitzele HZ, Tolia VM. Twenty per hour: altered mental state due to ethanol abuse and withdrawal. *Clin North Am.* 2010;28(3):683-705.
4. Han JH, Wilber ST. Altered mental status in older patients in the emergency department. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(1):101-36.
5. Morgan MY. Acute alcohol toxicity and withdrawal in the emergency room and medical admissions unit. *Clin Med (Lond).* 2015;15(5):486-9.
6. Allison MG, McCurdy MT. Alcoholic metabolic emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32(2):293-301.
7. Dorsett M, Liang SY. Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am.* 2016;34(4):917-942.
8. Khanna SR, Kralovic SM, Prakash R. Tuberculous Meningitis in an Immunocompetent Host: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2016;17:977-981.
9. Simpson SA, Wilson MP, Nordstrom K. Psychiatric Emergencies for Clinicians: Emergency Department Management of Alcohol Withdrawal. *J Emerg Med.* 2016;51(3):269-73.