



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA

Coordinador:

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
Jorge Alberto Castañón González
Luciano Domínguez Soto
Emilio García Procel †
Julio Granados Arriola
Gerardo Guinto Balanzar
Luis Miguel Gutiérrez Robledo
Gerardo Heinze Martín
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez
Alberto Lifshitz Guinzberg
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Miguel Ángel Mercado Díaz
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Ma. Eugenia Ponce de León
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Juan José Luis Sierra Monge
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz †
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XXIII, NÚMERO 6 NOVIEMBRE - DICIEMBRE 2014

Contenido

Inmunología de la Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica (CUCI)	1
Cuidados Paliativos	5
Acromegalia	7

Inmunología de la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI)

Esta enfermedad se relaciona directamente con la etnicidad, la predisposición genética, los hábitos alimenticios y el estilo de vida; el aumento en su prevalencia e incidencia es particularmente notorio en Latinoamérica incluido México, por lo que es necesario implementar estrategias de diagnóstico temprano y guías de manejo que impidan complicaciones graves como la perforación intestinal y el cáncer de colon.

La enfermedad inflamatoria intestinal se caracteriza por inflamación crónica y recurrente del tracto gastrointestinal; incluye a la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y a la enfermedad de Crohn (EC); ambas se distinguen por la diferente localización del área afectada, por las características de la inflamación y por las complicaciones durante el curso del padecimiento.

Epidemiología:

Tiene distribución mundial aunque en países caucásicos como los de Europa,

Australia y Estados Unidos la incidencia es de 15 casos por cada 100 000 habitantes y la prevalencia es de 80 casos por 100 000 habitantes afectando a hombres y mujeres de manera semejante. En México la incidencia se ha triplicado en los últimos diez años, lo que sugiere interacción de la genética con el estilo de vida; afecta a adultos jóvenes de ambos sexos entre 20 y 40 años con un segundo pico entre la sexta y séptima décadas de la vida.

Fisiopatogenia:

Resulta de la interacción de los genes que regulan la respuesta inmune (HLA) y, los que regulan la inflamación (TNF) con las bacterias de la flora intestinal, la dieta e incluso con el uso de fármacos (anticonceptivos orales y antibióticos).

Respecto a las bacterias conviene recordar que el intestino constituye la mayor superficie de contacto del organismo con el medio ambiente externo. Los mismos componentes

celulares del intestino, responsables de la absorción de nutrientes, interactúan con más de 400 especies de bacterias comensales y que hacen frente a los microorganismos potencialmente patógenos.

La defensa y tolerancia frente a los microorganismos de la microbiota requieren entonces la regulación adecuada de esta barrera (física y química) en la que participan diversos tipos de células tanto inmunitarias como epiteliales, cuya interacción mantiene el adecuado equilibrio de la cohesión entre células, además de la producción de moco y la síntesis de moléculas de defensa (anticuerpos IgA).

El estudio actual de esta barrera muestra que las células epiteliales se originan a partir de células troncales situadas en las bases de las criptas intestinales, las cuales tienen una alta tasa de recambio celular. Un aspecto fundamental en su función de absorción y defensa consiste en la fuerte adhesión que existe entre ellas debido a uniones estrechas y adherentes ejercidas por diversas moléculas (claudinas y ocludinas) que hace al epitelio permeable a nutrientes e impermeable a microorganismos. Es por ello crucial el efecto de citocinas como la IL-1 y el TNF sobre la modulación de la expresión de proteínas estructurales responsables de estas uniones; cualquier factor externo que rompa este delicado equilibrio será responsable de la ruptura de la barrera intestinal. Enseguida se describen algunas de las células responsables de mantener indemne el epitelio intestinal.

Linajes de células intestinales y sus funciones.

1. Los **enterocitos** forman una monocapa que recubre tanto el intestino delgado como el colon cuya función es absorber nutrientes e iones (Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}); tiene microvellosidades llamadas enterocilios con los que aumenta la superficie de contacto. Posee receptores de inmunidad innata los que al ocuparse inducen la producción de citocinas, quimiocinas (CXCL9, CXCL10, CXCL11) y moléculas de adhesión (ICAM, LFA-1, PECAM-1).

2. Las **células caliciformes** son responsables de la protección del epitelio intestinal mediante la formación de una capa protectora de moco, inhiben la motilidad, la adherencia y penetración de bacterias. En caso de ser defectuosa la producción de moco, en especial el grosor y la calidad de proteínas

que lo componen (mucinas, MUC2, MUC3) aparecerán los signos y síntomas característicos de CUCI; la corrección de dichos defectos correlaciona con la remisión de los síntomas.

3. Las **células de Paneth** se encargan del reconocimiento de bacterias Gram+, por medio de receptores PRR (pattern recognition receptors), siendo los más comunes los receptores de la familia muramil dipéptido NLR (NOD-like receptors); y los NOD: nucleotide-binding oligomerization domain); al activarse estos receptores producen moléculas antibacterianas (β defensinas, lisozimas, fosfolipasa A_2).

4. Las **células M** transportan antígenos del lumen intestinal, estos antígenos son transportados hasta una concavidad que alberga a los linfocitos T, B y macrófagos, responsables de la producción de anticuerpos IgA.

5. La **lámina propia** alberga al tejido linfoide conocido como placas de Peyer cuya función es la transición de la respuesta inmunitaria innata a la adaptativa por medio de células presentadoras de antígenos (dendríticas y macrófagos) y linfocitos T y B. En particular las células dendríticas regulan procesos que inducen anergia mediante la diferenciación de linfocitos CD4 en células Treg que producen entre otras cosas IL-10 con el objeto de mantener el balance de los distintos linajes CD4 en el intestino (Th1, Th2 y Th17). Cuadro I

6. Otra célula involucrada en el equilibrio es una subpoblación de células B (CD5+) capaz de inmunomodular la inflamación mediante la producción de IL-10 y TGF β .

Histopatología:

Macroscópicamente se identifica en el colon una mucosa hiperémica, edematosa y granular, y que a medida que la enfermedad se agrava la mucosa se vuelve hemorrágica con pequeñas úlceras puntuales, irregulares y con bordes sobresalientes las cuales aumentan de tamaño y se extienden hacia la lámina propia.

Microscópicamente los capilares de la mucosa están dilatados y congestionados a menudo con extravasación de eritrocitos y con un infiltrado de neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas,

macrófagos, eosinófilos y mastocitos. La lesión histológica característica es el absceso críptico en el cual el epitelio se desintegra y la luz se llena con células polimorfonucleares. Mientras más criptas se destruyen se pierde la arquitectura de la mucosa normal y la cicatrización resultante acorta y reduce el lumen del colon, pudiendo formar pólipos inflamatorios por la exuberante regeneración del epitelio.

La extensión de las lesiones se determina por colonoscopia y se puede clasificar en:

- Pancolitis: Se afecta todo el colon incluyendo el recto.
- Colitis izquierda: Se afecta mucosa del colon ascendente sin rebasar el ángulo esplénico.
- Colitis izquierda extensa: Cuando se rebasa el ángulo esplénico.
- Colitis distal o proctosigmoiditis: Lesiones limitadas al colon sigmoides y recto.

Las manifestaciones clínicas incluyen diarrea con moco y sangre, pujo, tenesmo rectal, dolor abdominal y pérdida de peso. Sin embargo las manifestaciones extraintestinales son frecuentes y se presentan hasta en 36% de los casos, incluyen inflamación de la membrana sinovial de medianas y grandes articulaciones expresándose como artritis periférica o como espondilitis o acroilítis, las manifestaciones oculares se expresan como epiescleritis, o uveítis (inflamación de la cámara anterior del ojo), las renales como nefrolitiasis, hidronefrosis, infecciones urinarias recurrentes, las cutáneas como eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis, o úlceras aftosas, las hepáticas y biliares como esteatosis, colelitiasis, o colangitis esclerosante y finalmente, es relativamente común la asociación con cuadros de flebitis.

Tratamiento

El objetivo principal es controlar la inflamación e inducir la remisión mediante estrategias múltiples que incluyan incidir sobre el estilo de vida y la alimentación; en cuanto a los fármacos, se utilizan distintos esteroides e inmunosupresores (azatioprina y micofenolato de mofetilo) combinados según el caso con terapia biológica. Algunos estudios experimentales incluyen la administración de IL-10 recombinante por la actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora que le caracteriza.

La dieta junto con la microbiota proveen de los antígenos lumbinales más comunes del intestino que influyen en la inflamación intestinal, por ejemplo, la ingesta elevada de grasa total, ácidos grasos omega 6 y la carne se asocia con mayor riesgo. Mientras que el alto consumo de frutas y vegetales disminuyen el riesgo.

En relación a los agentes infecciosos, cepas de *Escherichia coli*, expresan moléculas de adhesión que les confiere mayor patogenicidad y en consecuencia mayor daño a la mucosa colónica, es por ello imprescindible el control de este patógeno mediante el uso de antibióticos.

Respecto al uso de fármacos como AINES y particularmente Anticonceptivos orales, el mecanismo parece relacionarse con riesgo de fenómenos tromboembólicos que producen cuadro repetidos de isquemia vascular.

Recientemente se ha descrito una relación protectora entre la apendicetomía y el retraso de la presentación clínica de CUCI, tanto en la evolución como en la necesidad de colectomía; probablemente esto se deba a que el apéndice es un órgano linfoide secundario inmunológicamente activo y con alta densidad de vasos linfáticos, el contenido celular es prácticamente de linfocitos B con una pequeña población de células T CD4+; la eliminación de esta fuente de activación inmoderada induciría un curso de la enfermedad menos agresivo.

El Cd4+ apendicular de los pacientes con CUCI muestra incremento e intensa activación de macrófagos por lo que su localización anatómica lo hace relevante en la génesis de las enfermedades inflamatorias desde etapas tempranas de la vida pues se relaciona con las especies de bacterias que colonizan el apéndice neonatal y requiere estabilidad tanto en el ambiente del ciego como en su proximidad con el íleon distal.

En conclusión, conviene detectar tempranamente los factores que predisponen a la enfermedad inflamatoria intestinal tanto los genéticos como los que correlacionan con el estilo de vida incluyendo el tipo de alimentos que mantengan equilibrio con la flora bacteriana del epitelio intestinal.

Cuadro I

Citocinas y Factores asociadas a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Citocina	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerosa	Fuente Celular	Efectos
IL-1 β	↑	↑	Macrófagos, células epiteliales y linfocitos Th1.	Pro inflamatoria, activación de linfocitos T, activación de macrófagos. Comparte efectos con el TNF.
TNF	↑ ↑	↑	Macrófagos, células NK y linfocitos T.	Los macrófagos de la lamina propia son la principal fuente en el intestino; se encuentran especialmente en la sub mucosa perivascular asociada con el reclutamiento de nuevas células inflamatorias,
IL-6	↑	↑	Macrófagos, células endoteliales, Linfocitos T y células dendríticas.	Estimula la cascada de expresión de genes de acción antiapoptósica por vía del reconocimiento del receptor IL6-R y la señalización de Stat-3 en linfocitos T.
IL-12	↑	NORMAL	Macrófagos y células dendríticas	En la enfermedad de Crohn la producción de IL-12 por parte de las células mononucleares de la lamina en las zonas afectadas del intestino regula de manera importante la activación de la respuesta Th1.
IL-18	↑	↑	Macrófagos.	Tiene un papel importante en el mantenimiento de la respuesta Th1; potencia junto con la IL-12 la activación de la respuesta Th1 en la EC y en las zonas histológicamente afectadas en la CUCI.
IL-23	↑	NORMAL	Macrófagos y células dendríticas	Es de la familia de IL-12; actúa de preferencia en los linfocitos T y es crucial en la respuesta Th17. La expresión se correlaciona con el grado de lesión.
IL-27	↑	NORMAL	Macrófagos y células dendríticas.	Actúa en los linfocitos Th0 y los hace más sensibles a la polarización Th1 producida por la IL-12.
INF- γ	↑	↑	Células T (TH1, Linfocitos T CD8+, y células NK).	Es el principal inductor de la actividad bactericida de los macrófagos y estimula la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clases I y II. Se ha observado que los valores de INF- γ se encuentran elevados en la EII, respecto a los controles sanos.
IL-10	?	?	Macrófagos activados, Linfocitos T r1 y B reguladoras.	Inmunorreguladora. Actúa en las células T mediante la inhibición tanto de la síntesis de citocinas como de moléculas coestimuladoras.
IL-5	NORMAL	↑	Células NK, Th2 y mastocitos activados.	Activador de los eosinófilos. Estimula la proliferación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos IgA.
IL-13	NORMAL	↑	Células NK y TH1	Inhibición de la activación de macrófagos.
IL-17	↑	↑	Linfocitos TH17	Modula la respuesta pro inflamatoria.
IL-21	↑	↑	Linfocitos TH17 y fibroblastos.	En el epitelio intestinal mantiene la polarización TH1, induce la producción de INF- γ . Aumenta la proliferación de células NK.
IL-22	↑	↑ ↑	Linfocitos T activadas, células NK activadas, Linfocitos TH17	Induce la restitución del epitelio intestinal por la producción aumentada de moco por las células caliciformes

Cuidados Paliativos

Miles de personas alrededor del mundo mueren con un sufrimiento innecesario por dolor u otros síntomas físicos, así como problemas psicosociales y familiares. Ante este panorama, las Declaraciones de la OMS y de Barcelona en 1996, promueven que los cuidados paliativos sean incluidos en todos los servicios de salud alrededor del mundo. El alivio del sufrimiento es un imperativo ético. En México, el día 5 de enero de 2009, fue publicado en el Diario Oficial de la Federación, la reforma el artículo 184 de la Ley General de Salud y se adiciona el artículo 166 Bis, que contiene la Ley en Materia del alivio al Dolor y los Cuidados Paliativos. El derecho para la atención de pacientes con enfermedades progresivas e incurables crónicas, constituye un avance importante en los servicios de salud nacionales.

Recientemente, la Organización Mundial de la Salud instó a los países a fortalecer las estrategias para mejorar la Calidad de Vida de pacientes con enfermedades potencialmente mortales, desarrollando programas de cuidados paliativos con un abordaje de salud pública. Sin embargo, de acuerdo a los datos publicados por Worldwide Palliative Care Alliance, el acceso a cuidados paliativos continúa siendo una asignatura pendiente en un porcentaje importante de países de ingresos medios y bajos.

Definiciones

- Los cuidados paliativos se definen como la atención de pacientes con una enfermedad activa progresiva, avanzada y tiene como propósito principal el alivio y la prevención del sufrimiento y de la calidad de vida.
- En México, la Ley en materia de Cuidados Paliativos la define como los cuidados integrales para aquellas enfermedades que no responden a tratamiento curativo e incluyen pero no se limitan, al control del dolor y otros síntomas asociados a la enfermedad, así como la atención de aspectos psicológicos, sociales y espirituales de los pacientes y sus familiares.
- La Organización Mundial de Salud (OMS) define a los cuidados paliativos, como aquellas intervenciones que mejoran la calidad de vida de los pacientes y sus familias que enfrentan una enfermedad potencialmente mortal. El propósito es el alivio y prevención del sufrimiento, al identificar de manera temprana el dolor y otros síntomas psicosociales y espirituales.

Los cuidados paliativos de acuerdo a la OMS:

- Consideran la muerte como un proceso natural,
- No buscan prolongar la vida, ni acelerar la muerte
- Integra los aspectos psicológicos y espirituales en el cuidado de los pacientes
- Ofrece apoyo para que los pacientes vivan lo más activos posible hasta su muerte
- Ofrece un programa de apoyo a la familia, para enfrentar la enfermedad del paciente y su propia tristeza
- Tiene una visión de equipo, para abordar las necesidades de los pacientes y sus familia

- El sufrimiento puede ser definido como la angustia asociada a situaciones que ponen en peligro la integridad física o espiritual de las personas.

Muchas personas piensan que el cuidado paliativo es para pacientes sin opción de tratamiento; sin embargo, la mayor utilidad de los cuidados paliativos se da cuando son parte integral de los tratamientos que modifican el curso de la enfermedad. Estos incluyen: los tratamientos del dolor y otros síntomas físicos como fatiga, náusea, vómito, anorexia, caquexia, insomnio; los tratamientos de síntomas emocionales como la depresión y la ansiedad; así como los cuidados del final de la vida.

De acuerdo a la filosofía de los cuidados paliativos, independientemente de que tan avanzada se encuentre la enfermedad y de los tratamientos recibidos, siempre existe algo que puede hacerse para mejorar la calidad de la vida de los pacientes.

Criterios de admisión

Los pacientes candidatos a cuidados paliativos, son los que cursan con una enfermedad potencialmente mortal, requieren la atención activa para aliviar síntomas físicos y atender aspectos psicosociales y espirituales.

Se considera que un paciente es candidato a recibir el apoyo paliativo para el manejo de dolor, presencia de otras comorbilidades, problemas de comunicación con el paciente y/o su familia si tiene uno o más de los siguientes datos:

- Disminución en sus capacidades físicas para desempeñar sus actividades de rutina
- Presencia de una enfermedad crónica grave
- Pérdida de peso
- Múltiples ingresos hospitalarios
- Dificultad para el manejo de síntomas relacionados con la enfermedad
- El paciente o su familia tiene incertidumbre sobre los objetivos del tratamiento o el pronóstico de su enfermedad
- Presencia de enoñamiento terapéutico.
- Conflicto con las órdenes de no resucitar
- Uso de alimentación parenteral en pacientes seriamente enfermos

Las metas de los Cuidados Paliativos son entonces: Brindar alivio del dolor y de otros síntomas físicos; maximizar la calidad de vida; proveer ayuda psicosocial y espiritual; ayudar a la familia durante la enfermedad del paciente y en el manejo del duelo.

El manejo paliativo inicial aborda el alivio de los síntomas físicos, ya que los aspectos psicológicos pasan a un plano secundario, cuando existe sintomatología y sufrimiento físico que ponen en peligro la sobrevivencia del paciente. Es importante mencionar que algunas causas del sufrimiento son interdependientes, por lo que es importante el manejo integral. Por ejemplo, el dolor puede agravar el sufrimiento psicosocial y viceversa.

Es por ello que el cuidado paliativo exitoso, requiere atender todos los aspectos que ocasionan sufrimiento en el

enfermo y por lo mismo, deben ser abordados por un equipo multidisciplinario de médicos, enfermeras, psicólogas, nutriólogas, psiquiatras, etc., en donde el paciente y su familia son parte importante del equipo.

Principios de Cuidados Paliativos

Los cuidados paliativos incorporan un espectro de cuidados a nivel médico, de enfermería, psicológicos, sociales, culturales y espirituales.

- La actitud de cuidado involucra el compromiso, consideración a la individualidad, la atención a las particularidades culturales, empatía y compasión.
- En el contexto clínico el tratamiento debe ser multidisciplinario, consistente, coordinado, continuo.
- Comunicación, desarrollo de métodos efectivos de comunicación con el paciente y su familia.
- Consideraciones culturales, aspectos étnicos, raciales y culturales pueden influir en el sufrimiento del paciente. El manejo del paciente debe considerar todos los aspectos que pudieran ser sensibles culturalmente.
- Consentimiento, es fundamental contar con el consentimiento del paciente o su cuidador primario antes de suspender o iniciar un tratamiento. Los pacientes en cuidados paliativos habitualmente toman decisiones en conjunto con su familia y es importante mencionar que un paciente bien informado, habitualmente acepta las recomendaciones del equipo de salud.
- Elección del sitio para recibir atención, el paciente y su familia deben decidir el sitio en el que quieren ser atendidos, es importante que los pacientes con enfermedades avanzadas sean manejados en lo posible, en su domicilio.
- Tratamiento apropiado, el tratamiento del paciente debe ser apropiado para la etapa de la enfermedad y su pronóstico, es tan criticable el sobre tratar al paciente, como el no brindar manejo a estos pacientes.

Con frecuencia los cuidados paliativos son considerados como la “medicalización de la muerte”; considerando que la atención de los pacientes debe mantener un balance entre los aspectos técnicos y la orientación humanística.

Cuando el cuidado paliativo incluye terapias contra la enfermedad, es importante evitar la obstinación terapéutica y asegurar, que las intervenciones están dirigidas al alivio del sufrimiento.

Características de la atención en Cuidados Paliativos

- Consistente. Es necesario un plan de manejo que requiere ajustes frecuentes que evitaren complicaciones inesperadas.
- Coordinado. Requiere una organización del trabajo de los distintos integrantes del equipo para brindar el máximo apoyo al paciente y su familia. Reuniones regulares con el equipo son útiles para desarrollar el plan de manejo ideal para cada paciente.
- Continuidad en el manejo. El tratamiento continuo e ininterrumpido del paciente debe extenderse hasta el momento de su muerte. Es importante asegurar que a nivel domiciliario el paciente continuara con el manejo planeado.

- Prevención de Crisis. Un buen manejo paliativo requiere anticipar la menara de resolver las crisis físicas y emocionales que se pudieran presentar en este periodo.
- Apoyo a los cuidadores. Los familiares de los pacientes con enfermedades avanzadas están sujetos a un desgaste físico y emocional considerable

Es importante conocer las necesidades del cuidador, ya que el éxito de los cuidados paliativos depende en parte, del cuidador del paciente.

Comunicación con los pacientes

Uno de los aspectos más difíciles de enfrentar con los pacientes en cuidados paliativos es sin duda, la información. Durante este periodo son frecuentes las discusiones sobre decisiones complejas que deben ser enfrentadas por el paciente y su familia. También el personal de salud en ocasiones, encuentra difícil proporcionar malas noticias, discutir la pertinencia de continuar con tratamientos para la enfermedad, hablar sobre el pronóstico, ofrecer la opción de tratamiento paliativo, nutrición o hidratación artificial, el uso de medicamentos costosos y las órdenes de no resucitar.

Es por ello importante mencionar que las decisiones y la manera de informar a los pacientes y sus familiares, deben individualizarse.

Calidad de Muerte

Mejorar la calidad de vida resulta una meta aceptable para los equipos de salud que atienden a pacientes con enfermedades crónicas potencialmente mortales y a ancianos. Sin embargo, aunque la muerte es uno de los escasos acontecimientos de los que podemos tener la certeza de que es un evento que se va a presentar, en la mayor parte de los países (aún en los más ricos), no existen políticas de salud que contemplen “la atención al final de la vida, para tener una buena Calidad de Muerte”.

Aun cuando México cuenta con una Ley de Alivio al Dolor y Cuidados Paliativos, además de una Ley de Voluntad Anticipada, las condiciones básicas para la atención de estos pacientes es mala, los costos son altos (el más costoso de los 40 países analizados), la calidad de la atención en esta etapa es pobre, y el debate público en torno al tema, es deficiente. Muchos médicos, pacientes y familiares en México, consideran a los servicios de cuidados paliativos como una derrota y un sinónimo de sufrimiento y muerte. Sin embargo en la actualidad, diferentes instancias (La Secretaría de Salud, La Academia Nacional de Medicina, La UNAM, Las ONG entre otras) se encuentran empeñadas en mejorar “la atención al final de la vida”.

Un factor determinante en la Calidad de Muerte de los mexicanos es el pobre acceso a opioides. De acuerdo a reportes realizados por Human Rights Watch, en México como en otros países con mala Calidad de Muerte no existe un sistema efectivo que permita el acceso a analgésicos potentes, y la regulación para prescribir morfina, es muy estricta. Otro aspecto deficiente en el país, son los programas de capacitación del personal de salud sobre el tema.

Ante todo esto, es imperativo sustentar que “la muerte es el

Acromegalia

La acromegalia (A) es una enfermedad crónica, progresiva y multisistémica, que se caracteriza por hipersecreción de la hormona de crecimiento (HC). En aproximadamente el 95% de los casos, la causa se atribuye a tumores (adenomas) de la glándula hipófisis, mientras que en el 5% restante, se debe a la producción ectópica del denominado factor liberador de HC, por parte de algún tumor carcinoide, cuya localización más frecuente es en el pulmón, el tubo digestivo o el páncreas. Los carcinomas de células pequeñas del pulmón y los feocromocitomas, en raras ocasiones pueden también producir HC y generar un síndrome acromegálico. Cabe agregar que cuando esta hipersecreción hormonal se presenta antes del cierre de las epífisis (adolescencia), la enfermedad resultante se denomina gigantismo.

La prevalencia de la A se estima entre 40 y 70 casos por millón de habitantes, con una incidencia de 3 a 5 casos nuevos por millón por año. Las manifestaciones clínicas clásicas afectan el habitus exterior de los pacientes, dado que presentan lo que se denomina crecimiento acral. Este se caracteriza por aumento de volumen de los huesos de la cara, predominantemente arcos superciliares y mandíbula, ensanchamiento de la pirámide nasal, aumento del grosor en los labios, prognatismo, macroglosia, crecimiento de manos y pies, además de separación dental y acné. Estos cambios son tan característicos, que el diagnóstico presuncional es muy sencillo de hacer, desde la inspección general. Existen además otras manifestaciones viscerales y sistémicas, tales como: hipertensión arterial, hiperhidrosis, intolerancia al calor, artritis, fatiga, cardiomegalia, aterosclerosis, parestesias, edema tisular, apnea del sueño y síndrome de resistencia a la insulina. Cabe agregar que los pacientes acromegálicos tienen un riesgo de entre 2.4 y 2.7 veces más alto que el de la población general, de presentar poliposis intestinal, lo que también incrementa notablemente el riesgo de cáncer de colon.

Tomando en cuenta que la causa más común de esta enfermedad es el adenoma hipofisiario, los pacientes pueden cursar también con un síndrome clínico desencadenado por el efecto de masa, es decir: cefalea, déficit visual (generalmente siguiendo un patrón de hemianopsia bi-temporal) y datos clínicos de hipopituitarismo. Haciendo un análisis estadístico, es posible afirmar que de todos los adenomas de hipófisis, entre un 15 y un 20% de ellos son productores de HC.

Debido a que los signos y síntomas de la acromegalia son de lenta evolución, el diagnóstico desafortunadamente se retrasa entre 6 y 7 años en promedio; aún cuando los cambios en la apariencia física llegan a ser muy notorios.

Lo que sucede es que, la mayoría de los familiares y personas relacionadas con el paciente, se acostumbran a su apariencia tosca y no le dan la importancia debida.

Para establecer el diagnóstico de A, es indispensable documentar la elevación en la producción de HC. A este respecto, es importante recordar que su producción tiene un patrón pulsátil, por lo que una sola medición aleatoria, no es suficiente para establecer o descartar el diagnóstico. Existe un factor que sirve como mediador de la mayoría de las funciones de la HC y cuya modificación representa en realidad un promedio del nivel de esta hormona, por lo que su determinación puede tomarse con mayor precisión, como estudio de escrutinio para establecer el diagnóstico inicial. Este es el denominado factor de crecimiento similar a la insulina-1 o IGF1, por sus siglas en inglés (Insulin Growth Factor 1). Sin embargo, en esta prueba también se han reportado variaciones hasta en un 30% de los casos, por lo que se recomienda repetir la determinación con una diferencia de entre 2 a 3 semanas. Si bien, la elevación del IGF-1 puede ser suficiente para diagnosticar la enfermedad, en la mayoría de los centros especializados se complementa con la realización de las denominadas pruebas dinámicas, donde se miden las variaciones del nivel de HC, en respuesta a una carga oral de glucosa. En condiciones normales, después de la ingesta de este carbohidrato, se espera una reducción en el nivel de HC a cifras por debajo de 1 ng/mL; la ausencia de esta supresión confirma el síndrome acromegálico. El siguiente paso es demostrar la fuente de hiperproducción de HC, por lo que el paciente deberá ser sometido ahora, a un estudio de imagen. Considerando que, como ya se mencionó, en la gran mayoría de los casos esto se debe a la presencia de un adenoma de hipófisis, se enfocarán los estudios hacia esta región. Indudablemente, la imagen por resonancia magnética (IRM) es el estudio más útil para tal efecto, dado que además de detectar la presencia del tumor, proporciona los detalles de las estructuras neurovasculares adyacentes, lo que facilita la planeación de las opciones terapéuticas. Sin embargo, cuando los tumores son menores de 4mm de diámetro, son muy difíciles de identificar mediante una IRM estándar. En estos casos, es necesario recurrir a otras opciones como la resonancia magnética de alta resolución y a las técnicas de supresión de tejidos; es importante también, practicar un estudio endocrinológico completo, a fin de valorar la función pituitaria y realizar las correcciones respectivas, antes de someter al paciente a tratamiento. De igual manera, es indispensable la valoración oftalmológica, con el fin de detectar la presencia de

afección del sistema visual, particularmente en los tumores grandes. Finalmente, de no detectarse el adenoma de hipófisis, se vuelve imperativo el efectuar estudios dirigidos a la identificación de la fuente ectópica de producción de HC.

La A no tratada, presenta un elevado índice de morbilidad y mortalidad, dado que los pacientes con la enfermedad activa, reducen en al menos 10 años, su expectativa de vida en comparación con la población general. Las causas de muerte se deben principalmente a problemas cardiovasculares, respiratorios o neoplásicos. Para el análisis de las opciones terapéuticas, es necesario tener en mente que la A es una enfermedad multisistémica, por lo que las medidas terapéuticas deben incluir aspectos neurológicos, oncológicos y metabólicos; lo que implica la participación de un grupo multidisciplinario. Los objetivos del manejo de la A secundaria a un adenoma de hipófisis son: la remoción del efecto de masa ejercido por el tumor, la restauración de la función neurológica, la normalización de la secreción de la HC y la preservación de la función pituitaria. Sin lugar a dudas, la cirugía sigue siendo la opción terapéutica inicial más viable, para lograr estos objetivos. La efectividad del manejo quirúrgico depende de diversos factores, a saber: tamaño del tumor, patrón de crecimiento del mismo y el nivel pre-operatorio de HC. Sin embargo, el factor más importante es sin duda, la experiencia del equipo quirúrgico. En la actualidad, se considera que para ser un cirujano pituitario, es necesario contar con una experiencia de al menos 50 procedimientos quirúrgicos de patología hipofisaria al año.

En la gran mayoría de los casos, el manejo quirúrgico no se considera una urgencia, excepto cuando ocurra un déficit visual y/o endocrinológico rápidamente progresivo, dado que puede sugerir la presencia de una transformación hemorrágica del tumor, evento conocido como “apoplejía pituitaria”. Esta entidad se observa con mayor frecuencia en los macroadenomas (mayores de 10 mm) que en los microadenomas. Antes de la cirugía, se deberán controlar todos los problemas concomitantes, como la hipertensión arterial, hiperglucemia y alteraciones endocrino-metabólicas entre otros. En la actualidad, considerando los grandes avances en la microcirugía y la endoscopia, en realidad prácticamente

no existe contraindicación para el manejo quirúrgico cuya modalidad, de acuerdo a la vía de acceso, puede ser transesfenoidal o transcraneal. Más del 90% de los pacientes con estos tumores son operados por vía transesfenoidal, dado que es el procedimiento que ofrece menos riesgos y mejores resultados terapéuticos. Existen dos variantes de este acceso quirúrgico: el endoscópico y el microquirúrgico; ambos con resultados muy similares, por lo que la indicación de cada uno de ellos dependerá predominantemente de la preferencia y experiencia del cirujano. Los tumores más grandes, que salen de la silla turca, con frecuencia tienen que ser extirpados mediante una craneotomía. En estos casos, los riesgos son mayores y el índice de control de la enfermedad es mucho menor. Después de una cirugía exitosa, la mayoría de los signos y síntomas se revierten en los primeros 3 meses. La cefalea, hiperhidrosis, edema tisular y las parestesias mejoran casi de inmediato. La hiperglicemia responde también favorablemente en las primeras semanas, pero no así la hipertensión arterial, debido a que los cambios en el árbol arterial y el corazón son prácticamente irreversibles por la cronicidad del padecimiento. Esto también sucede con el crecimiento acral, dado que el aumento en el tamaño de los huesos casi no se revierte, solo existen algunos cambios en el tejido blando, por lo que el aspecto físico de los pacientes, solo mejora relativamente. En microadenomas se ha reportado un índice de curación de entre el 66 y el 90% de los casos, mientras que en los macroadenomas, el éxito de la cirugía se reduce entre el 40 y el 50%, y es prácticamente nulo, cuando el tumor sale de la silla turca.

En los pacientes que no respondieron al manejo quirúrgico, puede utilizarse el tratamiento médico con análogos de la somatostatina (octreótido y lanreótido) como primera línea o bien, con agonistas dopaminérgicos (cabergolina) y antagonistas de receptores de hormona de crecimiento (pegvisomant) como segunda línea. Finalmente, para aquellos casos donde la enfermedad persiste aún con este manejo, existe la opción de la radioterapia o de la radiocirugía. Si bien, la A es una enfermedad compleja, es innegable que la detección oportuna del problema es el principal factor que determina el éxito terapéutico.



**Mesa Directiva
2013 - 2014**

Dr. Enrique Ruelas Barajas
Presidente

Dr. Enrique Graue Wiechers
Vicepresidente

Dr. Javier Mancilla Ramírez
Secretario General

Dr. Germán E. Fajardo Dolci
Tesorero

Dra. Elsa Sarti Gutiérrez
Secretaria Adjunta

Editor

Dr. Juan Urrusti Sanz †

Diseño y Formación

Luis Roberto Vidal Gómez

Impresión y Difusión

Germán Herrera Plata

Asistente Editorial

Enedina Cruz Jaimes

R.04-2007-062510263000-106

Boletín
I.C.T.
2014
Vol. XXIII
No. 6