

CLINICA

Portavoz del internado de la Facultad de Medicina de Valladolid
desde 1897
2024 – núm. 29



Academia de Alumnos Internos
Facultad de Medicina Universidad de Valladolid



Academia de
Alumnos Internos



Revista Clínica



Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid

EDICIONES
Universidad
de
Valladolid

Ediciones UVa

REVISTA CLÍNICA

Número 29, 2024

Revista anual editada por la Academia de Alumnos Internos de la Facultad de Medicina de Valladolid desde 1897. Cuyo objetivo es divulgar los conocimientos científicos de las Ciencias de la salud a través de la difusión de artículos académicos originales, impulsando el uso del método científico, los principios de la investigación y promoviendo la intervención de la comunidad universitaria en su enseñanza. A través de su publicación se pretende alcanzar al extenso público de estudiantes y profesionales de Ciencias de la Salud. Esta revista admite aportaciones de todos los ámbitos de la medicina, desde la parte más clínica hasta la investigadora. Asimismo, se expone el trabajo de la Academia de Alumnos Internos. La *Revista Clínica* sigue un protocolo de normas de publicación y una revisión por pares, custodiando tanto el director como el equipo editorial la calidad de los artículos escogidos y finalmente publicados.

Directora

María Cisneros Martín

Comité Editorial

María Cisneros Martín

Irene Martín de Prado

Víctor Mínguez Velasco

Natalia Rojo Calvo

Ilustración de portada

Irene Martín de Prado

Comité Científico:

- Investigación básica/preclínica
 - o Dra. Asunción Rocher Martín. Catedrática de Fisiología. Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, España.
- Investigación clínica y práctica médica:
 - o Dra. Irene Cebrián Ruiz. Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médica de Urgencias. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España.
 - o Dr. Luis Corral Gudino. Facultativo Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.
 - o Dr. Carlos Imaz Roncero. Facultativo Especialista en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. Prof. Asociado Facultad de Medicina de Valladolid, España.
 - o Dr. Rafael López Castro. Facultativo Especialista en Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España.
 - o Dr. Jesús Peña López. Facultativo Especialista en Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz, Madrid. España.
 - o Dra. Carmen M^a Reillo Sánchez. Facultativo Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España.
- Alumnos Internos del Comité Editorial

Academia de Alumnos Internos. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid
Avda. Ramón y Cajal 7, 47005 Valladolid. E-mail: revistaclinica.aaii@gmail.com

CLINICA, núm. 29 (2024): 1

ISSN: 2530-643X

DOI: 10.24197/cl.29.2024.1



LUCÍA MATESANZ FERNÁNDEZ-ARIAS

Presidenta de la Academia de Alumnos Internos. Alumna 6º curso del Grado en Medicina.
Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Recibido: 12/08/2024
Aceptado: 12/08/2024

Correspondencia: luciamatesanz@gmail.com
DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.2-4>

Ilustres miembros de la mesa y estimados profesores y compañeros, en nombre de nuestra institución, les agradezco su presencia en esta celebración, por ser un día especial para nuestra Facultad y, sobre todo, por serlo para los nuevos Alumnos Internos, que toman posesión de su plaza en este acto.

En primer lugar, quisiera felicitar una vez más a los homenajeados del día de hoy. Poco más queda por decir, salvo gracias. Gracias por tantos años ejerciendo esta profesión tan bonita y única, tantos años enseñando y guiando a las siguientes generaciones de profesionales de la salud, por tantos avances, tantos pacientes y tantas vidas. Gracias por toda su dedicación y todos estos años al servicio de los demás. Y también querría desearles muchísima suerte y felicidad en esta nueva etapa de su vida que hoy comienzan. Espero, de corazón, la disfruten mucho.

También quiero felicitar a aquellos profesores y personal de administración y servicios que han trabajado en nuestra Facultad durante 25 años ya. Muchas gracias por su esfuerzo y dedicación.

Y a nuestros nuevos integrantes de la Academia, que hoy pasan a formar parte de una larga tradición de alumnos que un día quisieron ser más, que quisieron aprender más y ser mejores médicos, logopedas y profesionales de la salud. Una tradición que hoy cumple 126 años y que ha crecido y se ha fortalecido junto al nombre de esta facultad.

Me siento muy orgullosa de poder estar hoy aquí, en un día tan especial como es el día de nuestro patrón, San Lucas. Que, por cierto, además de ser el patrón de los médicos, también lo es de los artistas y los orfebres, aunque también de los cerveceros y los solteros.

Es una fecha señalada para nosotros, en la que podemos mirar hacia atrás y celebrar todo el camino que hemos recorrido. Y, por supuesto, dar las gracias a todos los que vinieron antes que nosotros y todos los que hacen posible a Alumnos Internos. Pues, pese a todo lo que ha podido cambiar el mundo en más de 120 años de historia, nuestra academia ha permanecido en pie. Siempre con toda la ilusión para formar mejores sanitarios y para que personas con auténtica vocación se preparen para poder honrar esta profesión única.

Y así lo hemos hecho y seguiremos haciendo durante muchos años más, espero. Día tras día, haciendo guardias en los servicios de urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y el Hospital Río Hortega. Pero también en otros muchos departamentos y servicios de ambos hospitales, la unidad de ictus del Clínico, centros de investigación como el IBGM o el IOBA y las Unidades Medicalizadas de Emergencias. Estamos profundamente agradecidos por todo ello.

Así como por la hermosa labor que realizan en esta facultad, transmitiendo conocimiento de unas generaciones a otras durante ya tantos siglos. A nuestros profesores, que dedican su esfuerzo y pasión, que nos guían día a día durante nuestros años de carrera y que con paciencia (con mucha paciencia, a veces) y dedicación, nos forjan como futuros médicos. Quiero agradecerles por todo lo que significan para nosotros, pues son las personas que un día nos descubrieron un mundo de posibilidades y que nos hicieron enamorarnos de la medicina.

También a la junta directiva de la academia, a la que agradezco su enorme compromiso, dedicación y verdadera pasión y entusiasmo por expandir y mejorar a nuestra academia. Personas que día a día me sorprenden por sus ganas, su energía y sus ideas un poco locas.

Creo que lo que hace a la Academia de Alumnos Internos tan especial no es ya lo que te enseña sobre tratamientos, diagnósticos, protocolos y demás. Pienso que lo más especial es poder, no solo ver, sino ser parte de la medicina dedicada a los pacientes. A ver y aprender el lado humano de esta profesión. De entender que muchas veces, para esa persona o ese familiar que está pasando por un mal momento, somos en quien depositan toda su confianza. Que, aunque sea un nombre más entre una lista interminable de pacientes pendientes, no olvidemos jamás, la parte humana de la medicina. Que no olvidemos, como decía Frank Payne, que *"La base de la medicina es la simpatía y el deseo de ayudar a los demás, y todo lo que se hace con ese propósito es lo que debe llamarse medicina"*.

Personalmente, estoy muy agradecida por todo lo que la Academia me ha enseñado en esta etapa tan bonita de mi formación. De poder ser parte de una gran familia que me ha dado tanto y de la que cada día aprendo cosas nuevas. Una familia a la que hoy os damos la bienvenida con los brazos abiertos. Nuevos compañeros con los que compartir hermosas experiencias, pero también encontrar apoyo, afrontar retos y lograr grandes metas.

Sin duda, para mí, ser parte de esta academia, es una de las experiencias más bonitas que esta facultad me ha brindado. Que cuando todas las dificultades a las que nos enfrentamos nos abruman, me ha ayudado a continuar y perseguir aquello que me apasiona.

Por eso, de nuevo, quiero daros oficialmente la Bienvenida a todos nuestros nuevos integrantes a esta familia.

¡Feliz día de San Lucas!

Lucía Matesanz Fernández-Arias
Presidenta de la Academia de Alumnos Internos



ARTÍCULO DE REVISIÓN

GENERALIDADES DEL IONOGRAMA.

Revisión de los principales electrolitos del organismo y sus alteraciones más relevantes
IONOGRAM OVERVIEW.

Review of the main electrolytes in the body and their most relevant alterations

Carmen M.^a Reillo Sánchez¹, Víctor Mínguez-Velasco²

¹Facultativo Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España.

²Técnico de Laboratorio Clínico y Biomédico. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España. Alumno Interno de Investigación, Área de Fisiología. Grado en Medicina. Facultad de Medicina de Valladolid, España.

Recibido: 15/08/2024

Aceptado: 22/08/2024

Correspondencia: carmen_reillo@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.5-13>

RESUMEN El ionograma consiste en el análisis de las distintas concentraciones de los electrolitos más importantes del organismo. A partir de esta determinación, se valora el estado de los compartimentos intra y extracelular para conocer si el paciente a estudio posee una correcta homeostasis. Las alteraciones electrolíticas poseen cierta morbilidad y mortalidad; pudiendo inducir situaciones realmente críticas para el paciente. En cuanto a su etiología, es destacado su origen multifactorial; distintas alteraciones fisiológicas en los diferentes órganos pueden causar modificaciones en el equilibrio hidroelectrolítico, incluyendo el origen yatrogénico por el uso de fármacos o errores en la fase preanalítica de la muestra. Una correcta valoración e interpretación de las pruebas de laboratorio por parte del personal médico es fundamental para evitar o corregir la situación de emergencia en el paciente.

ABSTRACT The ionogram consists of the analysis of the different concentrations of the most important electrolytes in the body. From this determination, the state of the intra and extracellular compartments is assessed to determine whether the patient under study has correct homeostasis. Electrolytic alterations have a certain morbidity and mortality; as they can induce critical situations for the patient. Regarding their etiology, their multifactorial origin is notable; different physiological alterations in the different organs can cause modifications in the hydroelectrolytic balance, including the iatrogenic origin due to the use of drugs or errors in the pre-analytical phase of the sample. A correct assessment and interpretation of the laboratory tests by the medical staff is essential to avoid or correct the emergency situation in the patient.

PALABRAS CLAVE: ionograma, electrolitos, sodio, potasio, cloruro

KEYWORDS: ionogram, electrolytes, sodium, potassium, chloride

1. INTRODUCCIÓN

El ionograma consiste en el análisis de las distintas concentraciones de los electrolitos más importantes del organismo. A partir de esa determinación, se valora el estado de los compartimentos intra y extracelular para conocer si el paciente a estudio posee una correcta homeostasis de dichos iones.

El elemento más abundante del organismo es el agua, constituyendo alrededor del 50% del peso corporal en mujeres y el 60% en hombres. Así, el agua corporal está distribuida en dos grandes compartimentos:

- *Líquido intracelular*: Contiene una elevada concentración de iones potasio, magnesio y fosfato. Representa del 55% al 75% del total de agua corporal.
- *Líquido extracelular*: Contiene una elevada concentración de iones sodio, cloruro y bicarbonato. Representa del 25% al 45% del total de agua corporal. Este a su vez está dividido en una proporción de 1:3 en los siguientes compartimentos:
 - Espacio intravascular o agua del plasma (1/3)
 - Espacio extravascular o intersticial (2/3)

También hay que destacar la implicación de dichos iones en las funciones orgánicas, siendo vital su regulación, ya que una alteración puede conllevar una situación crítica para el paciente.

Toda situación de ingesta o pérdida de agua en condiciones normales no altera la composición hidroelectrolítica, ya que es compensada de forma autónoma para evitar un exceso de líquido en un compartimento sobre otro. En el estado de enfermedad, se debe prestar especial atención a este apartado por ser uno de los más afectados en cuanto a la homeostasis del paciente de refiere.

Por ello, se analizarán a continuación las distintas alteraciones del ionograma; permitiendo al sanitario independientemente de su especialidad comprender la fisiología de los líquidos corporales y sus posibles complicaciones clínicas de forma global.

2. OBJETIVOS

Dar a conocer la fisiología e importancia de los principales iones que participan en la homeostasis del organismo, describiendo brevemente las alteraciones iónicas más frecuentes de la práctica clínica. A su vez, se pretende describir las metodologías empleadas en la cuantificación de los iones para poder entender y detectar posibles interferencias analíticas, para interpretar de manera óptima los resultados y con ello, mejorar la calidad asistencial.

3. METODOLOGÍA

Existen varios métodos de medida de los distintos electrolitos, entre los que se incluyen: fotometría de llama, espectrofotometría y potenciometría de ion selectivo directo e indirecto, entre otros:

- *Fotometría de llama*. Técnica obsoleta por avances en los métodos electroquímicos y en cuanto a nivel de seguridad y mantenimiento; muy utilizada hace tiempo en los laboratorios de análisis clínicos. Consiste en someter una muestra a una llama, para que la energía resultante excite los átomos e iones presentes en la muestra, emitiendo luz en longitudes de onda específicas. Esta luz se puede medir y correlacionar con la concentración del ion presente en la muestra y, con ello, obtener un resultado.
- *Espectrofotometría*: Técnica obsoleta por avances en los métodos electroquímicos.

- *Técnica del Electrodo Ion Selectivo (ISE)*: Es la técnica de elección. Se basa en el principio de potenciometría, concretamente en la medición de la diferencia de potencial producida por el contacto entre el electrodo y el ion que se va a medir, respecto de la diferencia de potencial con un electrodo de referencia. Estrictamente mide *actividad*, presentando una relación logarítmica con la concentración del ion analizado (sigue la ecuación de Nerst). Existen dos procedimientos, directo e indirecto. En ISE directo, se mide la actividad iónica en la parte acuosa del plasma, y en ISE indirecto se toma un volumen determinado y se diluye, midiendo la concentración del ion en dicho volumen. En presencia de situaciones de hipernatremia o hiperproteinemia, este último método puede producir pseudohiponatremias, ya que la alta cantidad de lípidos o proteínas ocupan mayor volumen en el plasma, reduciendo así la fracción acuosa del mismo y alterando falsamente la concentración de sodio, por ejemplo. Esto no ocurre en ISE directo, donde se mide actividad en la muestra sin diluir, por lo que las concentraciones de proteínas y lípidos no alterarían la concentración de sodio (hasta cierto punto de corte).

4. ALTERACIONES

Alteraciones del sodio:

El sodio es el electrolito más abundante en el espacio vascular, cuyos valores de referencia en sangre oscilan entre 135 mmol/L - 145 mmol/L, siendo el principal determinante de la osmolaridad extracelular y del mantenimiento del volumen intracelular.

Hiponatremia:

La hiponatremia es el descenso de la concentración de sodio en sangre periférica. La sintomatología principal es la alteración del estado mental, pudiendo producir convulsiones en estados avanzados, incluso progresando al estado de coma.

En cuanto a su etiología, hay que distinguir entre las pseudohiponatremias, debido a sustancias con capacidad osmótica como proteínas y glucosa, y las hiponatremias verdaderas, que se clasifican según el estado de volumen extracelular. Así distinguimos:

- Las hiponatremias hipervolémicas ocurren en estado edematosos como el síndrome nefrótico, la insuficiencia cardíaca, o insuficiencia renal (entre otros), en los que existe un exceso de agua corporal total con sodio normal o aumentado. El sodio en orina está disminuido excepto en los casos de insuficiencia renal.
- Las hiponatremias normovolémicas, cursan con exceso de fluido extracelular, sin alteraciones en los valores analíticos de sodio. La causa más frecuente de este tipo de hiponatremias es el *síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)*, donde se produce la liberación mantenida de la hormona hipotalámica ADH (también llamada antidiurética o arginina vasopresina) en ausencia de estímulos fisiológicos habituales, tales como: estados de hipotensión, hiperosmolaridad o hipovolemia. Esta situación provoca una hemodilución acompañada de hiponatremia, además de una osmolaridad urinaria elevada. También existen otras causas, como el hipotiroidismo o la sobrehidratación.
- Las hiponatremias hipovolémicas se deben a la pérdida simultánea de sodio y agua, pudiendo tener etiología renal o extrarrenal:
 - Entre las extrarrenales están las pérdidas gastrointestinales: como la diarrea o los vómitos.

- Entre las renales encontramos: la diuresis osmótica, los diuréticos, el hipoaldosteronismo y el síndrome pierde sal cerebral (1). Se trata de una entidad que en ocasiones es muy difícil de diferenciar del SIADH. La diferencia radica en que el síndrome pierde sal cerebral cursa con poliuria y el SIADH con oliguria.

Para realizar un diagnóstico, sería conveniente determinar la natremia en sangre y en orina, el estado de volumen del paciente y la osmolaridad.

Hipernatremia:

Se define el término hipernatremia cuando los valores de sodio son superiores a 145 mmol/L. Los signos que pueden aparecer son consecuencia de la deshidratación intracelular, pueden aparecer síntomas inespecíficos de afectación cerebral (irritabilidad, convulsiones y alteración de nivel de consciencia), hemorragias subaracnoideas y trombosis. En cuanto a su etiología puede ser debida a tres mecanismos:

- Pérdida de agua libre: Un ejemplo a destacar es la *diabetes insípida*, que se produce por la falta absoluta o relativa de secreción o función de la hormona antidiurética (ADH) con la consiguiente poliuria (gran volumen de orina diluida) con osmolaridad plasmática elevada y osmolaridad disminuida en orina.
- Exceso de sodio: Suele aparecer con la aportación exógena de sodio: bicarbonato sódico, suero hipertónico o la intoxicación por sal. También puede ocurrir en el contexto de un hiperaldosteronismo, donde debido al exceso de la hormona aldosterona hay un aumento en la reabsorción de sodio y de agua; hay una retención endógena de sodio.
- Pérdida de agua y sodio, siendo mayoritaria la de agua: pueden ser pérdidas extrarrenales, con concentraciones de sodio en orina (NaU) $< 20 \text{ mEq/L}$, o renales, con valores de $\text{NaU} > 20 \text{ mEq/L}$.

Alteraciones de potasio

En cuanto a la alteración del metabolismo del potasio, es de las más frecuentes en la práctica clínica, con un espectro de gravedad muy variable. Los diuréticos pueden alterar estas concentraciones. La hiper e hipopotasemia puede alterar el potencial de membrana, con las consecuencias fisiológicas tales como: la afectación generalizada al sistema de conducción del corazón (2).

Presenta carácter relevante conocer las características propias de cada tipo de muestra y su procesamiento para contextualizar e interpretar correctamente los resultados emitidos por el laboratorio de referencia. Un ejemplo para tener en cuenta es si la determinación de potasio se realiza en plasma o en suero, ya que las concentraciones de potasio en plasma son generalmente 0,1-0,4 mEq/l más bajas que las que se obtienen en suero, debido a la liberación de potasio de las plaquetas durante la coagulación. Del mismo modo debemos tener presente la hemólisis de la muestra, ya que esta aumenta los valores de potasio debido a la liberación de potasio por parte de los hematíes (3).

Hipopotasemia:

Se considera hipopotasemia cuando los niveles plasmáticos de potasio son inferiores a 3,5 mEq/L. Generalmente se considera leve si la concentración de potasio es de 3 a 3,5 mEq/L; moderada entre 2,5 y 3 mEq/L y grave si la

concentración de potasio es inferior a 2,5 mEq/L. En cuanto a la clínica de estos pacientes encontramos manifestaciones musculares, cardiovasculares o renales (5). Puede ocurrir por 3 mecanismos:

- Redistribución hacia el espacio intracelular: por alcalosis metabólica, insulina, betaadrenérgicos. En este caso el potasio urinario es menor de 20 mEq/L.
- Pérdidas extrarrenales: habitualmente digestivas, como diarrea. También se evidencia en pacientes que presentan vómitos prolongados por eliminación de volumen y de ácido clorhídrico, provocando pérdidas de potasio a nivel renal a consecuencia de una alcalosis metabólica y la correspondiente estimulación de la aldosterona, debido a la depleción del volumen. Todo ello induce la excreción de potasio a nivel renal.
- Pérdidas renales:
 - o La más frecuente es el tratamiento con *diuréticos*, que se suele acompañar con hipomagnesemia.
 - o Ciertas tubulopatías con carácter hereditario autosómico recesivo, en las que hay una pérdida del funcionamiento normal del mecanismo fisiológico de concentración de orina y transporte del cloruro de sodio (NaCl) en la nefrona distal. Como ejemplos destacan los síndromes de Bartter y Gitelman. Ambos trastornos renales comparten la siguiente clínica: pérdida renal de sal, alcalosis metabólica hipopotasémica, aumento de la renina y la aldosterona (con las correspondientes acciones hormonales), mantenimiento de la presión arterial por resistencia a la acción activadora de la angiotensina II e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular.
 - o Síndrome de Liddle: Es un trastorno autosómico dominante raro, afecta al transporte epitelial renal que se asemeja con las manifestaciones del hiperaldosteronismo primario (4), cursando con hipertensión arterial acompañada de alcalosis metabólica hipopotasémica. Además, presenta concentraciones de renina y aldosterona disminuidas.
 - o Tubulopatías congénitas y adquiridas, como la acidosis tubular renal y el síndrome de Fanconi.
 - o Otras causas: el síndrome de Cushing (exceso de esteroides); hiperaldosteronismo primario, tumores secretores de renina e hiperplasia suprarrenal congénita (aumento de la secreción de potasio en la porción distal de la nefrona)

Hiperpotasemia:

La hiperpotasemia se caracteriza por una concentración sérica de potasio por encima del límite superior de la normalidad: 5-5,5 mEq/l. Su gravedad se ha clasificado recientemente en función de las alteraciones electrocardiográficas, pudiendo provocar arritmias ventriculares fatales en minutos. Podemos encontrar hiperpotasemia en:

- Déficit de mineralocorticoides: Hiperplasia suprarrenal congénita, hipoaldosteronismo hiporreninémico (se presenta con una inhibición de la síntesis de renina dependiente de prostaglandinas, por lo que disminuye la aldosterona)
- Diversas enfermedades renales: nefropatía diabética, nefropatías intersticiales y la uropatía obstructiva, en la que además existe insuficiencia renal.
- En la práctica clínica, la insuficiencia renal y fármacos (antiinflamatorios no esteroideos -AINE-, inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina -IECA-) son los principales factores que

predisponen al desarrollo de hiperpotasemia y los diuréticos ahorradores de potasio, tales como: amilorida, espironolactona, entre otros.

Alteraciones del cloruro

El cloruro es el anión más abundante en el líquido extracelular. Su configuración iónica le permite intercambiarse entre el medio intracelular y extracelular junto con el sodio y el potasio, o en combinación con otros cationes mayores como el calcio. Posee carga negativa, lo cual le facilita asociarse al sodio, participando también en el mantenimiento de la osmolaridad sérica y del balance hídrico.

Los niveles séricos normales de cloruro se sitúan entre los 96 y 106 mEq/L, a diferencia de la concentración en la que se encuentra en el interior celular: 4 mEq/L. Se absorbe en forma de cloruro en todo el tubo digestivo y se excreta principalmente por los riñones.

Los niveles de cloruro se suelen regular por los procesos que afectan al sodio, asociándose entre ellos. Este ion participa directamente en la formación del jugo gástrico, concretamente el ácido clorhídrico y permite distintas reacciones metabólicas, tales como: la activación de la pepsina para la degradación proteica y colaborando en el mantenimiento del equilibrio ácido-base. También existe un mecanismo en el riñón a través del cual el cloruro se intercambia en una relación inversamente proporcional al bicarbonato: en una hipocloremia el riñón retiene bicarbonato para el mantenimiento del pH (produciendo una alcalosis metabólica) y en su sentido inverso, la hipercloremia induciría una acidosis metabólica debido a la eliminación del bicarbonato por vía renal (5).

Hipocloremia:

Estado definido por la concentración sérica de cloruro inferior a 96 mEq/L. Los síntomas de la hipocloremia incluyen la irritabilidad, hiperreflexia, hipertonicidad, tetania, calambres, mareos, arritmias, coma y parada respiratoria.

Las causas de la hipocloremia son varias:

- Pérdida de cloruro a través del sudor
- Pérdida a través del tracto gastrointestinal: diarreas, vómitos, cirugías gástricas
- Pérdidas renales: como tratamiento con diuréticos o nefropatías pierde sal.

Hipercloremia:

Se define hipercloremia como un valor de cloruro en el líquido extracelular >106 mEq/L. Suele manifestarse simultáneamente con hipernatremia y acidosis metabólica (debido a su relación inversamente proporcional entre cloruro y bicarbonato).

En relación con la sintomatología, la clínica es similar a la presente en la acidosis metabólica: taquipnea, letargo, astenia, arritmias... En ocasiones, se asocian a edemas, hipertensión y signos de hipovolemia.

En cuanto a las causas podemos encontrar:

- Aumento de la ingesta o de la absorción intestinal: normalmente conlleva a un aumento desproporcionado de la cloremia ya que se favorece la pérdida de agua. También puede producirse en pacientes que presentan derivaciones urétero-intestinales, favoreciendo la pérdida de bicarbonato en las heces y la absorción de cloruro.
- Acidosis y/o retención de cloruro por los riñones: acidosis tubulares renales, insuficiencia renal, intoxicación por salicilatos e hiperaldosteronismo.
- Fármacos: Ingesta de cloruro amónico, fármacos inhibidores de la anhidrasa carbónica (impiden la eliminación renal de cloruro).

Por último, hay que destacar la fibrosis quística (enfermedad autosómica recesiva), en la cual el ion cloruro es especialmente relevante, a consecuencia de la afectación del canal cloruro expuesto en numerosos epitelios del organismo. Su determinación en el test del sudor es el método por excelencia para valorar la concentración de dicho ion, además de realizar las correspondientes pruebas genéticas para concretar la mutación presente.

5. DISCUSIÓN

Las alteraciones hidroelectrolíticas son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad, pudiendo ocasionar graves alteraciones de la homeostasis corporal y las consecuencias asociadas a ello anteriormente descritas. La corrección de dichas alteraciones tanto en la patología crítica como crónica es fundamental para el equilibrio fino del equilibrio electrolítico, evitando consecuencias potencialmente mortales, como arritmias graves o la muerte.

Para alcanzar el equilibrio osmótico entre el líquido intracelular y extracelular el agua atraviesa las membranas celulares, y los volúmenes de ambos se van a determinar por la cantidad de agua presente y por la relación de sodio respecto al potasio (destacando entre otros electrolitos). Así, un aumento de la cantidad de sodio en el espacio extracelular producirá un aumento de la osmolalidad del líquido extracelular, causando la salida de agua de las células para disminuir el gradiente osmótico.

De otro lado, la regulación del volumen intracelular es esencial para una función celular normal, y esta se consigue en parte por la regulación de la osmolalidad del plasma a través de cambios en el balance hídrico. Por el contrario, el mantenimiento del volumen plasmático es esencial para la perfusión tisular; relacionándose con la regulación de la homeostasis del sodio.

La concentración de solutos o partículas que contiene un líquido se denomina *osmolalidad*, expresándose en miliosmoles por kilogramo de agua (mosmol/kg). La presión osmótica¹ determina la distribución del agua entre los espacios extracelular e intracelular. Por todo ello, el mecanismo que regula tanto la cantidad como la composición del medio interno tiende a controlar en primera instancia la volemia respecto a la composición del líquido extracelular. La regulación es multifactorial, actúa a distintos niveles y es activada por diversos mecanismos de información: las vías aferentes informan del estado de volemia en el sistema circulatorio y la composición del líquido extracelular; mientras que las vías eferentes van a producir la respuesta fisiológica esperada; es decir, el mantenimiento constante de los parámetros. Estos últimos influyen sobre la volemia y la composición del líquido extracelular. Tales mecanismos por destacar son: los barorreceptores; el aparato yuxtaglomerular, el riñón y la regulación hormonal (6).

Uno de los iones más importantes en el organismo es el sodio, la osmolaridad del líquido extracelular está condicionada prácticamente por este catión. En los casos de hiponatremia, para poder identificar la etiología y realizar un buen diagnóstico va a ser necesario valorar la volemia del paciente, así como conocer los valores de los iones tanto en plasma como en orina.

En cuanto a la importancia del potasio, el mantenimiento del equilibrio de dicho ion es vital en muchos aspectos. La diferencia de concentración intracelular y extracelular de potasio determina el potencial de membrana en reposo, el cual determina el mantenimiento de la excitabilidad celular y de la contracción celular. Por todo ello, la hipopotasemia provoca debilidad muscular y parálisis debido a una hiperpolarización de membranas de fibras musculares y nerviosas. En cambio, la hiperpotasemia produce despolarización de la membrana con la activación de los canales de calcio, pudiéndose presentar graves alteraciones cardíacas. En este sentido hemos visto cómo para el caso de la hipopotasemia es necesario utilizar la determinación de potasio en

¹ Presión que se debe aplicar a una solución para detener el flujo neto de disolvente a través de una membrana semipermeable

orina para poder diagnosticar bien la patología. Así, una concentración urinaria baja ($<20\text{mEq/L}$) es indicativo de pérdida extrarrenal (diarrea, abuso de laxantes...), sin embargo, unas concentraciones de potasio en orina superiores a 20mEq/L son indicativas de origen renal, como ocurre en las patologías descritas anteriormente: síndrome de Bartter, Liddle, hiperaldosteronismo, entre otras (7).

No debemos olvidar que en el caso del potasio el nivel analítico es especialmente importante ya que hay que evitar que se produzca hemólisis durante la recogida de la muestra. La salida de potasio desde los hematíes lisados puede provocar una falsa hiperpotasemia, que no refleja la concentración real de potasio plasmático. Durante la coagulación, también se libera potasio del interior de las plaquetas, con lo que la concentración de potasio sérico es ligeramente superior a la de potasio plasmático. Por ello, es recomendable usar plasma en lugar de suero para determinar la concentración de potasio. Por la misma razón, el almacenamiento prolongado de la muestra incrementa progresivamente la concentración de potasio. Otra causa frecuente en el medio hospitalario es la pseudohiperpotasemia por el orden de llenado incorrecto de las muestras sanguíneas; en la que la contaminación por EDTA tripotásico en la muestra analizada aumenta falsamente los niveles de potasio y disminuye los niveles de calcio por su efecto quelante (2).

En relación con el anión cloruro, es el principal anión extracelular, interviene de manera relevante en el mantenimiento de la hidratación y la presión osmótica. Se suelen observar niveles altos de cloruro en las deshidrataciones o en condiciones que traen como consecuencia la disminución del flujo de sangre renal, así como en tratamiento con cloruros o ingestión desmesurada.

6. CONCLUSIONES

Podemos decir que el equilibrio hidroelectrolítico es fundamental para conseguir una correcta homeostasis, pues regula la mayoría de las funciones orgánicas. Como se ha comentado, uno de los órganos encargados de mantener este equilibrio, sino el más importante, es el riñón y, por tanto, va a ser la especialidad de Nefrología junto con la de Endocrinología, ya que son muchas las hormonas que intervienen en el mantenimiento de este equilibrio, las que van a estudiar de forma predominante los trastornos hidroelectrolíticos y sus patologías asociadas. Una detección precoz de la anomalía de los mismos puede revertir numerosas alteraciones fisiológicas potencialmente mortales.

7. ÉTICA. CONFLICTO DE INTERESES.

El trabajo cumple las normas éticas establecidas en la legislación vigente y los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Cámara LA, Tejedor A, Barraca D, Rodríguez Benítez P, Melero R, Goicoechea M. Síndrome pierde sal cerebral. Nefrol (Engl Ed) [Internet]. 2020 [citado el 14 de agosto de 2024];12(01):99–103. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/en-sindrome-pierde-sal-cerebral-articulo-X1888970020004940>
2. Soto AB, Sáez PO. Los errores en las pruebas de cabecera pueden resultar en falsos niveles de potasio. Adv Lab Med [Internet]. 2022 [citado el 14 de agosto de 2024];3(2):147–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/almed-2022-0015>

3. Trastornos del potasio. Hipopotasemia e hiperpotasemia [Internet]. Nefrologiaaldia.org. [citado el 14 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-potasio-hipopotasemia-e-613>
4. Hiperaldosteronismo primario [Internet]. Nefrologiaaldia.org. [citado el 14 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-hiperaldosteronismo-primario-406>
5. Snyder LM. Wallach. Interpretación clínica de pruebas. 11a ed. la Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
6. Perez Arellano JL. Sisinio de Castro. Manual de Patología General. 8a ed. Elsevier; 2019.
7. Hall JE. Guyton Y Hall. Compendio de Fisiología Medica. 14a ed. Elsevier; 2021.



INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Ed
Uva
EDICIONES
Universidad
Valladolid

¿QUÉ PENSAMOS DE NUESTROS PACIENTES?: APROXIMACIÓN MEDIANTE EL DIBUJO DE LA FIGURA HUMANA

WHAT DO WE THINK ABOUT OUR PATIENTS? APROXIMATION BY DRAWING THE HUMAN FIGURE

M^a Jesús García Cantalapiedra¹, Juan Coullaut-Valera García², Enrique Pérez Ruiz¹, Guillermo Isidro García³, Marta Saray Hernández García¹, Elena de Paúl Tobajas⁴, Teresa Jiménez Aparicio¹, Celia de Andrés Lobo¹, Guillermo Guerra Valera¹, Nieves Fernández Gijón¹, Ana Cano del Amo⁵, Judith Sagrado Iglesias¹, Ángela Pico Domingo¹

¹L.E., Hospital Clínico Universitario Valladolid, España

²Director Clínico, Clinique Miremont, Carcassonne, Francia

³L.E., Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

⁴Jefe Clínico. Unidad de adolescentes de San Juan de Dios, Donostia-San Sebastián, España

⁵L.E., Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

Recibido: 08/11/23

Aceptado: 09/11/23

Correspondencia: M.J. García Cantalapiedra / garciacantalapiedra@yahoo.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.14-24>

RESUMEN El trabajo, de tinte cualitativo y no cuantitativo, profundiza en el concepto de la relación médico-paciente pretendiendo acercarse a la idea que puedan tener los alumnos de Medicina sobre la figura del enfermo, en tanto que persona, aunque también desde el punto de vista del tratamiento que se debe de prescribir. Las conclusiones pueden ser útiles en vistas a modificar aspectos de la formación médica.

ABSTRACT The work of qualitative and non-quantitative dye deepens the concept of the doctor-patient relationship pretending to approach the idea that future doctors may have about the figure of the patient as a person, but also from the point of view of the treatment that must be prescribed. The conclusions may be useful in order to modify aspects of medical training.

PALABRAS CLAVE: paciente, diagnóstico, salud mental

KEYWORDS: patient, diagnosis, mental health

CLÍNICA, 29 (2024): 14-24
ISSN: 2530-643X

En concreto, la pre-depresión entre los estudiantes de Medicina fue del 41 %; siendo más frecuente entre mujeres que entre hombres. Un dato importante es que alrededor del 10 % de los estudiantes de Medicina admitieron haber tenido ideas suicidas, cifra que indica la urgente necesidad de establecer medidas preventivas. Se estudió también que cuando los estudiantes participaban en rotaciones clínicas, mejoraban los niveles de ansiedad ya que estas rotaciones les capacitaban para hacer frente a la tarea más allá de la incertidumbre y pasividad del aprendizaje teórico. Nos cuestionamos, entonces, como refiere el estudio de Vargas Terrez y cols. si la personalidad de los médicos es más compleja que la de otras personas de la población, si su estructura psíquica es más sensible, y hasta qué punto esto repercute en la atención clínica diaria y en la visión que tienen los médicos de sus pacientes. Esto hace cuestionar si los médicos, en especial los dedicados a la salud mental, deberían someterse a un tratamiento didáctico previo al ejercicio de su profesión (7).

En el tema objeto de este trabajo destaca un estudio publicado en *Cuadernos de Bioética* por la Asociación Española de Bioética y Ética Médica realizado por estudiantes de la Universidad de Córdoba en el año 2018 (8). Estos investigadores estudiaron la relación médico-paciente plasmada en los portafolios realizados por 225 estudiantes del 5º curso del grado de Medicina en la Universidad de Córdoba. En el mismo, analizan cómo la prioridad para el paciente no es la empatía, ni la amabilidad; sino la competencia profesional en el 50 % de los casos. Sin embargo, el mayor problema en el que fallaron los estudiantes de Medicina en la relación médico-paciente con sus pacientes correspondió, no a la capacidad técnica, ni a los conocimientos, sino a la actitud; las formas del lenguaje empleado y la dificultad a la hora de transmitir la información. A veces, los problemas fueron sobre todo de omisión de la información en su intento de beneficiar al paciente; también, el exceso de confianza, el uso de palabras familiares y el exceso de cercanía inadecuados.

En un estudio realizado en 2007 en Santiago de Chile sobre las vivencias de los jóvenes médicos en relación a sus pacientes (9), los estudiantes señalaron haber experimentado algunas dificultades o debilidades que describieron como: Dificultad para iniciar la conversación, falta de empatía, temor a los tutores, incomodidad ante sus compañeros, hacer historias demasiado detalladas, miedo a equivocarse, problemas para involucrarse con el enfermo, dificultad para ponerse en el lugar de una persona más humilde, transmitir su nerviosismo al paciente, miedo a preguntar sobre temas íntimos, sentirse muy jóvenes al lado de los pacientes y no saber enfrentar los aspectos emocionales. Otro temor compartido fue sobrepasar su rol de "estudiante de medicina" y, de manera generalizada, destacaron como dificultades mayores tener que enfrentarse a enfermos con dolor y el temor de molestar al paciente. Una preocupación recurrente para los estudiantes fue la preocupación de entrometerse en la privacidad de los enfermos. Las siguientes respuestas ejemplifican lo anterior: *"Estaba muy nerviosa, me paraba afuera, respiraba un rato y entraba tratando de sentirme bien segura, pero en realidad estaba super nerviosa"* y *"Pánico ... era miedo a ser el moderador de la situación, creo que era miedo a lo desconocido"*.

Hace más de cinco años el Foro de la Profesión Médica impulsó una iniciativa para reconocer la relación médico-paciente como patrimonio universal de la humanidad, con el objetivo de proteger y potenciar dicha relación y sus valores; así como defenderla de las amenazas a las que se encuentra sometida en la actualidad derivadas de presiones administrativas, tecnológicas, económicas y políticas, entre otras. La enseñanza sobre la relación-médico paciente ha sido muy debatida dentro del ámbito formativo de las Facultades de Medicina. Se han utilizado generalmente metodologías de simulación como *roleplay* para mejorar la comunicación dentro de la competencia profesional. En esta línea aparece el *Manual de la Relación Médico Paciente* (10), que llegó inicialmente a los estudiantes de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, un paso más allá de la iniciativa del foro de la profesión médica, para promover esta relación insistiendo en la necesidad de que fuera considerada patrimonio cultural inmaterial de la humanidad. Sin embargo, es un aspecto formativo que sigue siendo muy precario, teniendo cada médico que buscar por sí mismo en los duros inicios de la profesión, la manera de sentirse cómodo en el trato con sus pacientes y estos de confiar en su médico y hacer caso de todos sus consejos y pautas terapéuticas. Además, en este campo como psiquiatras, nos cuestionamos una serie de aspectos que hacen distintiva nuestra especialidad del resto de la profesión médica, de tal modo que consideramos que la relación médico-paciente en Psiquiatría es distinta de la relación habitual, en la que la persona se mantiene ajena al médico como tal en el trato con el enfermo; teniendo que mostrar simplemente

una serie de competencias y conocimientos para resolver el problema de salud. Por ejemplo: Es muy diferente tener que diagnosticar una fractura, que tener que escuchar a una madre a quien le acaba de fallecer un hijo.

La relación médico-paciente en Psiquiatría involucra a toda la persona del médico que, participa en la relación con todos sus sentimientos, emociones e ideas, a veces positivos y a veces negativos, pero en muchas ocasiones muy intensas y que se deben de controlar siempre en beneficio y a disposición del enfermo. Aquí, la contratransferencia y la transferencia son muy importantes y la existencia de un vínculo entre las personas del médico y el enfermo es muy distinto al que le corresponde en otras especialidades médicas. Es muy importante, por ello, la representación que tiene el médico de su paciente y no solo de su enfermedad. El Dr. José Guimón, psicoanalista y catedrático de Psiquiatría, que presidió la Comisión Nacional de la especialidad, ya analizó con detalle dentro de su amplia y dilatada actividad docente y formativa estos aspectos y posibles modos de resolverlos (11) (12)(13).

2. OBJETIVOS

1º-Valorar la idea que abarca tanto emociones como sentimientos, pensamientos, conscientes e inconscientes que tienen los alumnos de Medicina sobre los pacientes (representación mental).

2º-Mejorar la docencia y formación en el tema de la relación médico-paciente durante la realización de los estudios de Medicina.

3. MATERIAL Y MÉTODO

En esta línea de pensamiento y con estos objetivos, se inicia este estudio para conocer que idea tienen de los pacientes un grupo de estudiantes de Medicina de Valladolid. Se trata de un estudio de tipo cualitativo. Se trata de conocer que representación mental o conceptualización tienen los estudiantes de un paciente y, además de su rol de médico, también como personas.

Se solicitó la participación a los estudiantes de 4º y 6º curso durante la realización de sus prácticas. Ha participado en la prueba un grupo de 8 estudiantes. Las instrucciones para la realización del dibujo fueron simplemente “realiza un dibujo de un paciente preferiblemente a lapicero”. El material corresponde al test del dibujo de la figura humana de Karen Machover (14) (15), modificando en este caso las indicaciones iniciales de “dibuja una figura humana”, por las de “dibuja un paciente”. En esta prueba, se entrega al examinado una hoja de papel en blanco, un lápiz y una goma de borrar. Mientras el sujeto trabaja, el examinador va tomando notas de diferentes aspectos: Su identificación, el tiempo aproximado que emplea en dibujar cada parte del cuerpo y el sexo que dibujó primero (si dibuja una persona del sexo opuesto, se solicita realizar una figura del otro sexo), de los comentarios que realiza mientras dibuja, etc. La segunda parte del dibujo tiene que ver con “las asociaciones” y el examinador solicita ahora un relato sobre la persona dibujada.

¿Qué evalúa el test del dibujo de la figura humana? ¿Para qué sirve el test de Machover? Los dibujos de la figura humana representan una profunda e íntima expresión de la personalidad del que dibuja. Cuando un sujeto trata de dibujar una persona, debe resolver diferentes problemas y dificultades buscando un modelo y esquema a su alcance. Por ello, es una técnica muy útil en Psiquiatría y Psicología para conocer el mundo interno de las personas; más allá de las posibles explicaciones verbales que puedan dar y de sus conductas conscientes; por lo cual resulta idónea para el propósito de este estudio. El supuesto básico psicoanalítico verificado por la experiencia clínica, es: *“Que la figura humana dibujada está relacionada con los impulsos, ansiedades, conflictos y defensas características del individuo”*

Durante la corrección del test de la figura humana se valoran fundamentalmente, los siguientes aspectos:

1-Indicadores formales

- Figura humana acorde a su sexo o no;
- Si es una figura de perfil o de frente;
- Si tiene un fondo;
- El tamaño de la figura;
- El lugar en el folio;
- Las características del trazo,
- La simetría del dibujo

2-Indicadores sobre los detalles

- Vestimenta, la ropa, los complementos;
- Pelo, especial mención a la cara y sus diferentes partes;
- Partes del cuerpo, posición de este,
- Las piernas, los pies, brazos y manos

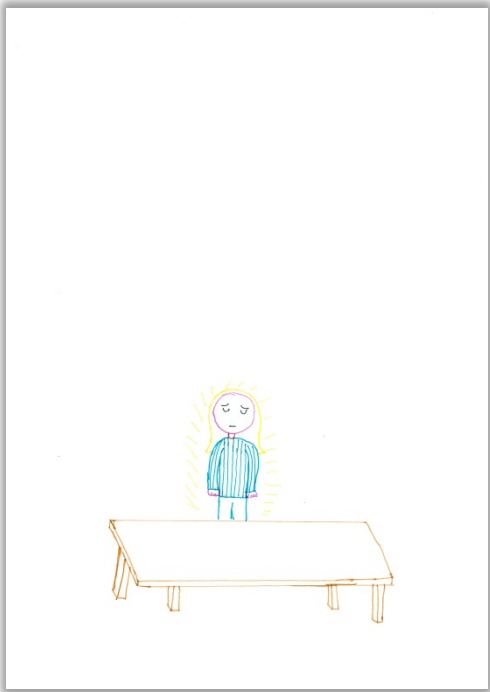
3-Indicadores de conflicto

- Lo más importante son las borraduras y el sombreado. Las borraduras suelen presentarse en los neuróticos de tipo obsesivo-compulsivo.
- La tendencia a borrar y sombrear se considera una expresión de la ansiedad. Los trazos entrecortados, realizados de forma suave y sin casi presión, las personas que utilizan mucho la goma de borrar manifiestan inseguridad.
- El sombreado fuerte y vigoroso representa una forma mayor de descarga de la agresividad y se encuentra muchas veces en los niños.
- La kinesiología permite explorar los conflictos con mayor facilidad.

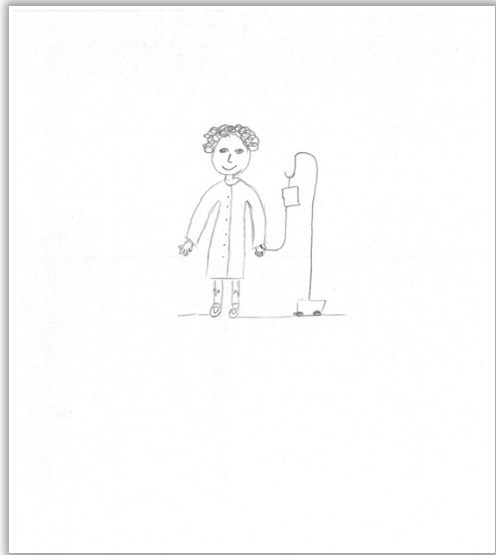
4. RESULTADOS



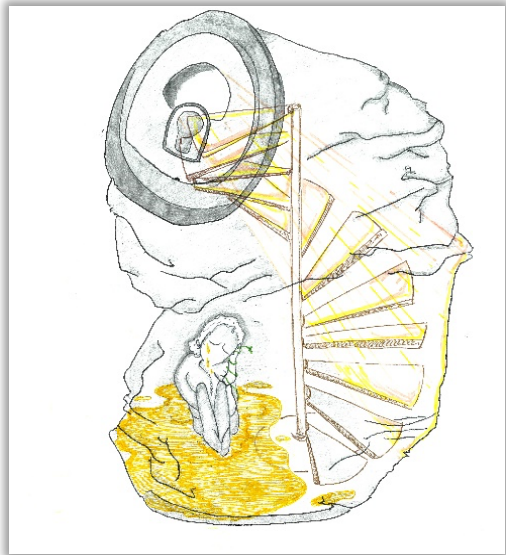
Dibujo 1



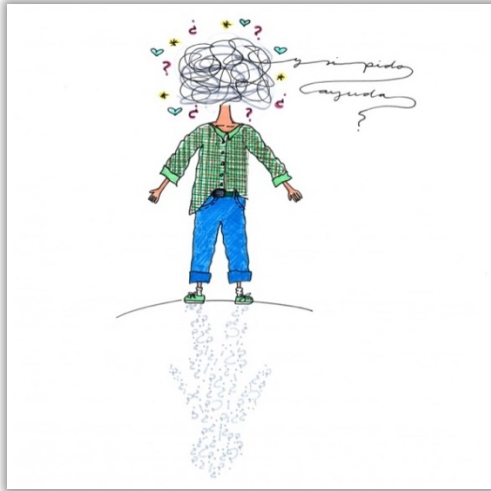
Dibujo 2



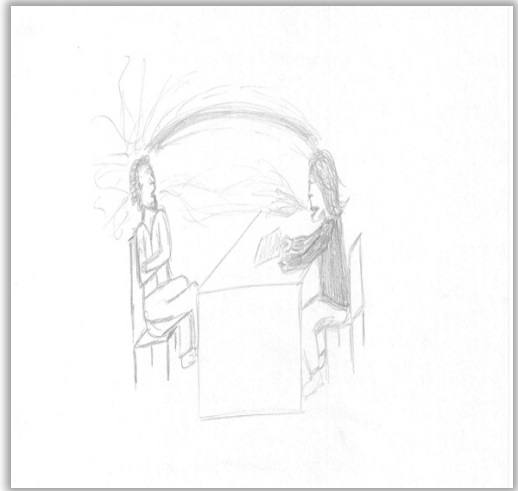
Dibujo 3



Dibujo 4



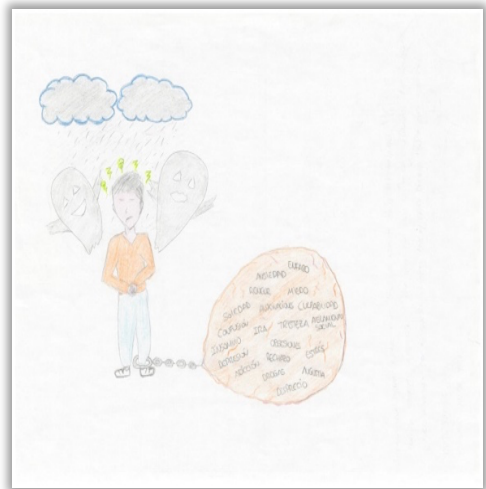
Dibujo 5



Dibujo 6



Dibujo 7



Dibujo 8

Con relación a los aspectos formales de los dibujos hay que señalar que no ponen de manifiesto ninguna anomalía o alteración destacable. Igualmente ocurre con los detalles de los mismos: No fueron dibujos excesivamente grandes, ni tampoco muy pequeños. Ninguno se realizó en una zona de la hoja que no fuera habitual. La Gestalt siempre fue adecuada. No hay signos de agresividad o irritabilidad, si de cierta inseguridad y necesidad de reafirmación; lo que se objetiva al repasar los contornos o insistir en las siluetas, y sí denotan ansiedad: Están sombreados. Ambos aspectos se consideran normales antes de iniciarse en la actividad clínica. Los alumnos eligieron en su mayoría dibujos a color, aunque la prueba realmente es con lapicero. Los colores han sido suaves y en su mayoría neutros. Ha predominado la elección del azul porque era el color de la ropa del hospital. A nivel verbal, cuando se solicitó contar una historia sobre el dibujo, fueron escuetos describiendo lo dibujado sin otra aportación novedosa; lo que también se considera normal puesto que no se han iniciado en su profesión. Es muy curioso que hayan dibujado movimiento y actividad; puede ser que esto sucede por el temor

a escuchar pasivamente el sufrimiento de sus pacientes y la necesidad de aliviar enseguida su malestar e intervenir para ello de un modo activo.

Los dibujos 1º, 2º y 3º coinciden en presentar al paciente de una forma sencilla, ingenua, siendo figuras que no irradian enfermedad orgánica o psíquica grave, sino más bien presentan un aspecto sano y reflejan diferentes emociones: Un paciente, “algo asustado”, “otro algo triste” y otro con “alegría que manifiesta en su rostro”. Parecen niños. Estos dibujos, dos de ellos refieren a pacientes de salud mental y el tercero alude a una enfermedad orgánica. El primero muestra una cierta reacción de ansiedad por parte de la persona que lo ha realizado, fundamentalmente por el sombreado del vestido y el pelo. Muestran diferentes situaciones del hospital: Delante de la mesa del doctor... con suero...

Los dibujos 4º y 5º se caracterizan por la kinesia: Un dibujo representa a una paciente con dependencia del etanol y cómo salir del alcoholismo, y el segundo cómo deshacer “los líos mentales”. El dibujo número 4 es una persona dentro de una lata de cerveza, pero presenta unas escaleras que le permiten salir de este problema de salud. El dibujo número 5 logra desenmarañar los interrogantes de su propia vida, solicitando (a través del hilo que muestra la madeja) tratamiento y ayuda profesional. En este dibujo la sombra representa su mundo interno lleno de dudas y que debe de resolver para encontrarse a sí mismo. A diferencia de la ingenuidad de los tres primeros dibujos, estos 4º y 5º transmiten una realidad triste y dolorosa por la enfermedad; pero el desenlace es también muy positivo, puesto que ambos encuentran salida a su enfermedad. Los dibujos número 6º y 7º se caracterizan porque están realizados sin color. Esta es la indicación adecuada en este test, por lo que inicialmente parece tratarse de dos personas disciplinadas, muy cumplidoras y que aunque sea más duro hacer el dibujo a lápiz, así lo hicieron. El dibujo número 6º ha sido realizado con gran personalidad, de tal modo que el alumno si refería encontrar la solución para los problemas de salud mental del paciente a través de una psicoterapia, que muestra mediante una especie de puente entre la mente del psiquiatra y la del paciente: Se trata de un dibujo que transmite cierta inseguridad y ansiedad, lo que es lógico por el lugar complejo de psicoterapeuta, más que de médico, que ocupa el joven profesional. El dibujo número 7º transmite una idea más limitada, ya que el alumno que lo realizó refiere que ha dibujado un paciente que vio durante las prácticas, por lo que hay un grado menor de proyección de la propia identidad y permite ver menos el mundo interno de la persona que lo ha realizado. A diferencia de los otros dibujos, en esta ocasión el dibujo ocupa toda la hoja y no hay espacio libre o en blanco; tal vez esto es porque el autor se siente algo invadido por el paciente o utiliza defensas de tipo expansivo para controlar la situación.

Finalmente, el dibujo número 8º es el que más refleja los diferentes aspectos del paciente con enfermedad mental. La alumna, se imagina a un paciente con este tipo de enfermedad: Aislado socialmente y con una gran carga de sentimientos; como si fueran una piedra atada a sus pies, con muchas emociones tristes y penosas. El paciente se encuentra rodeado de fantasmas y atado a sus cadenas; además ha sido dibujado en un día de lluvia para la que no ha encontrado protección y que cae directamente sobre él; lo que resulta muy angustiante. De hecho el test del hombre bajo la lluvia sirve para registrar la angustia y ansiedad. Contrasta con lo anterior los colores en los que ha sido realizado (que son tonos pastel), que transmiten emociones positivas y agradables o reflejan a un paciente “delicado” al que hay que cuidar. No obstante, a diferencia de otros dibujos, la médica no ha plasmado una solución ni tratamiento. No hay actividad ni kinesia. Puede ser que la alumna dispone de capacidad para contener la ansiedad mayor y puede escuchar al paciente sin sentirse angustiada, lo cual es muy positivo y terapéutico en Psiquiatría; ya que todos inicialmente tendemos a precipitarnos para verbalizar, actuar y ayudar a resolver los problemas en lugar de escuchar.

5. DISCUSIÓN

Del estudio de los resultados pueden concluirse los siguientes aspectos:

1-Tal vez para una mejor formación en Medicina y en particular en la asignatura de Psiquiatría, sería necesario un conocimiento más profundo por parte de cada alumno de sus motivaciones internas a la hora de establecer

relaciones interpersonales y en concreto, en este caso, de la relación con los pacientes. Aquí los alumnos del estudio refieren que la principal motivación para ser médico es ayudar a los demás y curar o aliviar su enfermedad; pero nosotros les hemos indicado, también, que referimos a un conocimiento más profundo, a nivel inconsciente, para evitar errores que se escapan a nuestra voluntad, pero que se repiten a lo largo de los años como nuestros fallos de costumbre, que no podemos evitar en la relación con nuestros pacientes.

2-Para lograr este primer objetivo, la enseñanza de la Medicina debería de ser mucho más individualizada; personalizada, más profunda y dar a los alumnos esta oportunidad formativa. Sería muy aconsejable que durante toda la formación el futuro profesional pudiera tener mucho mayor conocimiento sobre sus deseos inconscientes y vocación de tratar a los demás, de ser médico y curar sus patologías.

3-Los autores del presente trabajo nos cuestionamos si los profesionales se plantean estos mismos aspectos que referimos, o si simplemente, eligieron ser médicos sin planteárselo. Esto es si su modo de entender y ejercer su profesión es igual o diferente del modelo médico tradicional. Puede ser que muchos médicos no encajen en este modelo, de tal modo que un gran número de ellos se sienten después insatisfechos y frustrados con su profesión; y, de hecho, algunos médicos no la ejercen y buscan resolver su vida laboral en otros trabajos no clínicos como la gestión o la investigación. No se sienten bien en la práctica y refieren que no les gusta porque el modelo médico clásico que les enseñaron no tiene en consideración al paciente en la totalidad de su persona, estando más centrado en realizar un diagnóstico preciso para prescribir un tratamiento.

4-Finalmente, nos cuestionamos como desearían que fuera esta formación los futuros médicos y para ello habría que preguntar a los protagonistas y adecuar su necesidad mediante entrevista y encuestas; lo que nos parece adecuado iniciar en un futuro próximo.

6. AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a los alumnos de la Facultad de Medicina de Valladolid que han rotado en la unidad de hospitalización del Hospital Clínico su ayuda y participación activa en nuestra actividad clínica y formativa diaria. En especial, a los participantes en el estudio por su colaboración.

7. ÉTICA. CONFLICTO DE INTERESES.

Se ha pedido la conformidad, solicitado revisión y permiso de difusión de resultados a los alumnos que han participado en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saldaña Miranda A. La chuleta de Osler. Valencia: Augusto Saldaña Miranda. 2016.Disponible en: www.lachuletadeosler.com.
2. Perez Miranda A., Beijinho do Rosário R. y Saldaña Miranda A. Atlas grafico de urgencias. Madrid: semFYC. 2017
3. ¿Por qué los médicos que saben dibujar son mejores en su trabajo? Madrid: Sanitaria 2000 S.L. Noticias 14/7/208. Disponible en: www.amp.redaccionmedica.com
4. La salud mental de los futuros médicos. Palma de Mallorca/Santander: Pedro Moreno Gea. Noticias 3 de enero 2022. Disponible en: www.psiquiatría.com
5. Conferencia de rectores de universidades españolas, Ministerio de Universidades, Ministerio de Sanidad, CIBERSAM y Cooperativa aplica. La salud mental en el estudiantado de las universidades

- españolas. Madrid: Ministerio de universidades, 5/7/ 2023. Disponible en www.universidades.gob.es
6. Más de la mitad de los estudiantes de medicina sufre ansiedad y tiene signos de depresión. Madrid: Sanitaria 2000 S.L. Noticias 3/10/2020. Disponible en www.amp.redaccionmedica.com
 7. Vargas-Terrez B. E., Moheno-Klee V., Cortes-Sotres J.F. y Heinze-Martin G. Médicos residentes: rasgos de personalidad, salud mental e ideación suicida. Inv Ed. Med. 2015; 4 (16) 229-235.
 8. Girela Pérez B, Rodríguez Cano M A, Girela López E. La relación médico-paciente analizada por estudiantes de Medicina desde la perspectiva del portafolio. Cuadernos de Bioética. 2018; 29 (95) 59-67.
 9. Beca I. J P., Browne L. F., Repetto L. P., Ortiz P. A., Salas A. C. Relación estudiante de medicina-enfermo: visión de los estudiantes. Rev. Med Chile. 2007. 135 (12) 1503-1509.
 10. Cerase del Campo A. y Baños Jiménez J. P. (Coordinadores) Manual de la relación médico paciente. Madrid: Foro de la profesión médica de España. 2019.
 11. Guimón J. Necesidad de modificar la enseñanza en salud mental para los médicos. Rev.Psiquis: 2004; 25 (3) 40-45.
 12. Guimón J. Crisis y porvenir del Psicoanálisis. Bilbao: Ed. Universidad de Deusto. 2008.
 13. Guimón, J. Los profesionales de la Salud Mental: Tareas, vicisitudes y formación. Madrid: Core Academic. 2002.
 14. Portuondo J. A. El test proyectivo de Karen Machover. Madrid: Biblioteca nueva. 1979.
 15. Pont Amenos T. Psicodiagnóstico diferencial con test gráficos. Madrid: Síntesis. 2012.



SINDROME DE TAKOTSUBO

TAKOTSUBO SYNDROME

Carmen M.^a Reillo Sánchez

Facultativo Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España.

Recibido: 06/08/2024

Aceptado: 20/08/2024

Correspondencia: carmen_reillo@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.25-31>

El Síndrome de Takotsubo, también conocido como miocardiopatía de estrés o "síndrome del corazón roto", es una condición cardíaca temporal que simula un infarto agudo de miocardio, presentándose con síntomas como dolor torácico y dificultad para respirar, pero sin obstrucción significativa en las arterias coronarias. Se ha realizado de una revisión sistemática de la literatura reciente, donde se ha intentado recopilar y analizar estudios disponibles sobre la patología, su fisiopatología, presentación clínica, factores desencadenantes y tratamientos. Este síndrome se desencadena principalmente por situaciones de estrés emocional o físico intenso, como la pérdida de un ser querido, un accidente o una cirugía, lo que subraya su relación directa con los procesos de estrés. Aunque la fisiopatología no se comprende por completo, se cree que un aumento súbito en los niveles de catecolaminas, las hormonas liberadas en respuesta al estrés una disfunción transitoria del ventrículo izquierdo. El diagnóstico se basa en la identificación de disfunción ventricular transitoria, la ausencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa, cambios en el electrocardiograma (ECG) o leves elevaciones de los marcadores cardíacos, y la recuperación completa de la función ventricular en semanas. La identificación rápida es esencial, ya que, aunque generalmente es reversible, el síndrome puede llevar a complicaciones graves como insuficiencia cardíaca y arritmias. El diagnóstico preciso permite un tratamiento adecuado y la distinción de otras condiciones cardíacas más peligrosas.

Takotsubo Syndrome, also known as stress cardiomyopathy or "broken heart syndrome," is a temporary cardiac condition that mimics acute myocardial infarction, presenting with symptoms such as chest pain and shortness of breath but without significant obstruction in the coronary arteries. A systematic review of recent literature has been conducted, aiming to collect and analyze available studies on the pathology, its pathophysiology, clinical presentation, triggers, and treatments. This syndrome is mainly triggered by intense emotional or physical stress, such as the loss of a loved one, an accident, or surgery, highlighting its direct link to stress-related processes. Although the pathophysiology is not fully understood, it is believed that a sudden increase in catecholamine levels, hormones released in response to stress, leads to a transient dysfunction of the left ventricle. Diagnosis is based on identifying transient ventricular dysfunction, the absence of significant obstructive coronary disease, electrocardiogram (ECG) changes, or mild elevations in cardiac markers, and the full recovery of ventricular function within weeks. Rapid identification is essential, as although the syndrome is generally reversible, it can lead to severe complications such as heart failure and arrhythmias. Accurate diagnosis enables appropriate treatment and differentiation from other more dangerous cardiac conditions.

PALABRAS CLAVE: estrés, catecolaminas, disfunción sistólica transitoria

KEYWORDS: stress, catecholamine, transient systolic dysfunction

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Takotsubo (STT) o también llamado “síndrome del corazón roto”, fue descrito por primera vez en los años 90 en Japón por Dote y colaboradores (1). Su nombre proviene de una vasija, abombada y de cuello estrecho que usaban tradicionalmente los pescadores japoneses para atrapar pulpos y que guarda similitud con el ventrículo izquierdo afectado en sístole (2).

El STT es un síndrome clínico cuya presentación puede confundirse con infarto agudo de miocardio, a menudo desencadenado por eventos estresantes físicos o emocionales tales como muerte inesperada de un ser querido, desastres naturales, diagnóstico médico aterrador... Está caracterizado por una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo aguda y transitoria, junto con alteraciones del movimiento de la pared, típicamente hipocinesia del segmento apical e hipercinesia de los segmentos basales que genera el abombamiento apical característico (3).

Esta miocardiopatía afecta predominantemente a los caucásicos con una prevalencia del 1-3% de todos los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA), afectando predominantemente a mujeres postmenopáusicas, estimando una relación entre mujeres:hombres de 9:1. Aunque la clínica no difiere significativamente entre ambos sexos, hay diferencias que vale la pena destacar, como son los desencadenantes, siendo los físicos más frecuentes en hombres y los emocionales en mujeres. Hay varios estudios que han asociado la presencia de ciertas mutaciones con la predisposición genética al desarrollo de este síndrome. Estas mutaciones afectarían a genes relacionados con una hipersensibilización a la acción de las catecolaminas, sin embargo, no existe una evidencia clara sobre esto (4).

2. OBJETIVO

Realizar una revisión exhaustiva de las diversas hipótesis propuestas que intentan explicar la fisiopatología de esta enfermedad, y describir las principales características clínicas y pruebas diagnósticas que permiten su identificación.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Para la elaboración del presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre la literatura científica existente. Se ha realizado una búsqueda sistemática en las principales bases de datos: Medline, PubMed y Elsevier. La búsqueda se ha realizado con las palabras “Síndrome de Takotsubo” seleccionando casos clínicos y metaanálisis de los últimos 5 años.

4. RESULTADOS

Fisiopatología:

STT es un síndrome clínico caracterizado por una disfunción sistólica del Ventrículo Izquierdo aguda y transitoria (< 21 días), a menudo relacionada con un episodio estresante emocional o físico, que se puede identificar en los días previos (uno a cinco días) (3). Con frecuencia suele cursar con signos y síntomas que se asemejan un síndrome coronario agudo (disnea, síncope o dolor torácico) por lo que su diagnóstico constituye un desafío, y en muchas ocasiones se realiza por exclusión.

Son muchos los estudios que han mostrado que en los pacientes con STT se produce un aumento de las concentraciones de catecolaminas circulantes y miocárdicas, demostrando un papel importante de este exceso en la fisiopatología de esta identidad, sin embargo, el mecanismo todavía no está claro. De hecho, existe discusión en la comunidad científica en torno a si el feocromocitoma debe ser incluido o no en el espectro de pacientes

con STT (5). Algunos opinan que podría ser una enfermedad que comparte síntomas y/o un mecanismo fisiopatológico con otras condiciones, mientras que otros la ven como una entidad distinta.

Las hipótesis generadas para explicar la causa y patogénesis del STT son muchas, pero ninguna es capaz de explicarlo por sí mismas. Lo más probable es que se trate de un conjunto de alteraciones que favorecen su desarrollo. A continuación, se describen las principales hipótesis:

1. *Disfunción en los barorreceptores*: Los barorreceptores, ubicados en el seno carotídeo y el arco aórtico, desempeñan un papel crucial en la regulación del sistema cardiovascular al ajustar la actividad del Sistema Nervioso Autónomo. La disfunción de la rama aferente de los barorreceptores permite que el Sistema Simpático actúe sin oposición, lo que produciría un aumento del estrés parietal y podría justificar el aturdimiento miocárdico del STT(6).
2. *Actividad simpática*: Diferentes estudios han evidenciado que situaciones de estrés emocional agudo inducen la activación cerebral, aumentando la biodisponibilidad del cortisol, adrenalina y noradrenalina. Existen evidencias que durante el STT se produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral regional, activando las neuronas noradrenérgicas y los circuitos adrenomedulares simpáticos que estimulan la secreción de catecolaminas estimulando el eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Las terminaciones nerviosas simpáticas liberan noradrenalina directamente en la hendidura sináptica del miocardio. Este incremento local de catecolaminas en el corazón podría ser el responsable del "aturdimiento" miocárdico, sin embargo, se ha postulado otra hipótesis donde estas catecolaminas producirían un efecto tóxico directo, ya que este aumento brusco es capaz de producir una sobrecarga de calcio que provoca una necrosis en banda por contracción, miocitolisis coagulativa, donde el tiempo de exposición puede determinar la reversibilidad de las lesiones (2).
3. *Desproporción de receptores adrenérgicos beta2*: estos receptores que, ante altas concentraciones de epinefrina, se acoplan a proteínas Gi, con lo que disminuye la actividad contráctil del corazón (7).
4. *Disfunción endotelial*: La disfunción endotelial ocurre cuando hay un desequilibrio entre los factores que regulan la vasodilatación y la vasoconstricción. Como consecuencia, un vasoespasmo a nivel macro- y/o microvascular puede provocar una isquemia transitoria que explique la disfunción ventricular.
5. Estudios recientes han demostrado que pacientes con STT presentan alta incidencia de disfunción endotelial, junto con activación simpática excesiva lo que puede ser un factor que explique la contracción segmentaria ventricular (8).

Diagnóstico:

Las distintas pruebas necesarias para su correcto diagnóstico se detallan a continuación:

1. *Biomarcadores*: Troponina y péptidos natriuréticos. La troponina se suele elevar casi en el 100% de los casos con una rápida normalización, aunque su elevación es menor que en la cardiopatía isquémica. En cambio, la elevación de los péptidos natriuréticos es superior en el STT y presenta una mayor correlación con el grado de disfunción ventricular (9).
2. *Electrocardiograma (ECG)*: No debemos olvidar que el ECG puede ser normal, pero más de un 95% de los pacientes con STT presentan un ECG anormal. Este se caracteriza por una elevación inicial del segmento ST (40% de los casos), inversión de la onda T, y la prolongación significativa del intervalo QT que generalmente se desarrolla las 24-48 horas de la aparición de los primeros síntomas. La depresión del segmento ST es poco frecuente, ocurre en menos del 10% de los pacientes, y su presencia debería apuntar a un diagnóstico alternativo de SCA (10).

3. *Coronariografía izquierda*: La realización de un cateterismo izquierdo en aquellos pacientes con STT suele ser de carácter urgente, independientemente de su forma de presentación, y es obligado descartar enfermedad coronaria (7).
4. *Ecocardiografía*: Es probablemente la herramienta no invasiva más rentable y útil en la valoración del STT tanto en la fase aguda como en el seguimiento, y tiene implicación pronóstica. La identificación temprana de cualquier complicación es crucial para el correcto tratamiento, la estratificación del riesgo y el seguimiento de pacientes con STT (11). Por lo cual, es de vital importancia la realización de exámenes ecocardiográficos seriados en estos pacientes.
5. *Resonancia magnética cardíaca*. Facilita la detección de edema, inflamación y cicatrices, y proporciona una visualización detallada del ventrículo derecho. En el STT, el edema miocárdico suele encontrarse en los segmentos del miocardio que presentan alteraciones en la contractilidad. Por otro lado, tradicionalmente se ha considerado que una de las características principales del STT es la ausencia de realce tardío con gadolinio, el cual si está presente en los SCA y la miocarditis (11).

El principal reto de esta entidad es su diferenciación con el SCA. Existen varias entidades que han propuestos criterios para su diagnóstico:

1. Los primeros autores en proponer criterios diagnósticos fueron unos investigadores de la Clínica Mayo en 2004 y posteriormente en 2008 el mismo grupo los modificó.
2. Criterios de la Sociedad Europea de Insuficiencia Cardíaca.
3. Actualmente existe una herramienta extraída del registro internacional Inter-TAK (InterTAK diagnostic score), que permite diferenciar a través de 7 sencillas variables si se trata de un SCA o un STT. Aunque esta puntuación alcanza una sensibilidad y una especificidad cercanas al 90%, no hay que olvidar que el diagnóstico de un STT exige descartar enfermedad coronaria. (3)

Criterios de la Clínica Mayo:

1. Alteraciones transitorias en la contractilidad ventricular izquierda (discinesia, acinesia o hipocinesia), con afectación apical o sin ella; extendiéndose más allá del territorio de una arteria coronaria determinada. Ocasionalmente puede haber un desencadenante del cuadro.
2. Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de rotura de placa aguda de aterosclerosis.
3. Nuevas alteraciones electrocardiográficas (elevación del ST y/o inversión de la onda T) o elevación modesta de la troponina Ausencia de feocromocitoma o miocarditis. (3)

Criterios de la Sociedad Europea de Insuficiencia Cardíaca:

1. Alteraciones transitorias en la contracción segmentaria del VI o VD que, con frecuencia, pero no siempre, están precedidas por un desencadenante estresante (emocional o físico).
2. Las anomalías regionales del movimiento de la pared usualmente se extienden más allá de una distribución vascular epicárdica única, y a menudo resultan en una disfunción circunferencial de los segmentos ventriculares involucrados.
3. Ausencia de enfermedad coronaria aterosclerótica culpable, incluida la rotura aguda de placa, la formación de trombos y la disección coronaria u otra afección que pudiera explicar el patrón de disfunción temporal del VI observado (por ejemplo, miocardiopatía hipertrófica, miocarditis viral).
4. Anomalías electrocardiográficas nuevas y reversibles (elevación del segmento ST, depresión del segmento ST, bloqueo de rama izquierda, inversión de la onda T y/o prolongación del intervalo

QT) durante la fase aguda (3 meses) con péptido natriurético sérico significativamente elevado (BNP o NT-proBNP) durante la fase aguda y elevación positiva pero relativamente pequeña de la troponina cardiaca en relación con el área miocárdica afectada - Recuperación de la función sistólica ventricular en imágenes cardiacas en el seguimiento (3 a 6 meses). (3)

Criterios de diagnóstico internacionales de Takotsubo (Criterios de diagnóstico de InterTAK):

1. Los pacientes muestran disfunción ventricular izquierda transitoria (hipocinesia, acinesia o discinesia) que se presenta con anomalías de la contracción segmentaria que pueden tener un predominio apical, medioventricular, basal o focal. La afectación del VD puede estar presente. Las anomalías de la contracción segmentaria se extienden más allá de una única distribución vascular epicárdica; sin embargo, pueden existir casos raros donde el movimiento de la pared esté focalizado en una región de una arteria epicárdica (STT focal).
2. Un desencadenante emocional, físico o combinado suele preceder al STT, pero no es obligatorio.
3. Los trastornos neurológicos (por ejemplo, hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio o convulsiones), así como el feocromocitoma pueden servir como desencadenantes de STT.
4. Hay nuevas anomalías en el ECG (elevación del segmento ST, depresión del segmento ST, inversión de la onda T y prolongación del QT); sin embargo, existen casos raros sin ninguna alteración en el ECG.
5. Los niveles de biomarcadores cardiacos (troponina y creatina cinasa) son moderadamente elevados en la mayoría de los casos. La elevación significativa del péptido natriurético cerebral es común.
6. La enfermedad arterial coronaria significativa no es una contradicción en el STT.
7. Se debe descartar la miocarditis como causa.
8. Las mujeres posmenopáusicas se ven predominantemente afectadas. (3)

En resumen, ambos criterios coinciden en muchos de los elementos fundamentales del diagnóstico, como la disfunción ventricular transitoria, la falta de relación con una arteria coronaria específica, las anomalías ECG y la recuperación funcional. Sin embargo, los criterios InterTAK son más inclusivos en cuanto a la posible coexistencia de enfermedad coronaria significativa y mencionan factores desencadenantes específicos, como trastornos neurológicos o feocromocitoma, que no se destacan en los criterios europeos.

Tratamiento:

Las recomendaciones del manejo se van a basar en la fisiopatología y en el curso natural de la enfermedad. (12) Aquellos pacientes catalogados como de alto riesgo pueden presentar una tasa de mortalidad intrahospitalaria superior al 5%, por lo que precisarían de una vigilancia estrecha en unidades de cuidados intensivos (7). Entre los posibles tratamientos están los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima angiotensina (3).

Pronóstico:

La mortalidad hospitalaria ronda el 4-5%, y las principales causas de muerte estuvieron en relación con SC refractario o fibrilación ventricular (13). La incidencia de SCA no es tan baja como se creía (es cercana al 11%) y se asocia a una mayor mortalidad a corto y largo plazo, pudiendo causar complicaciones mecánicas (rotura cardiaca) y arritmias potencialmente letales. Cinco variables se han relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar SC: Obstrucción transitoria del ventrículo izquierdo (OTVI), sexo masculino, menor función ventricular, mayor intervalo QT y presentar un desencadenante físico como inicio del cuadro (14,15).

Con respecto a las recurrencias, su incidencia real está infraestimada debido a la dificultad en el seguimiento a medio y largo plazo de estos pacientes. Se estima una tasa de recurrencia anual del 1,5%, con una incidencia acumulada del 5% a los 6 años (16). Diversos factores se han asociado a una mayor probabilidad de recurrencia, como la función ventricular. Existen datos que alertan sobre una mayor probabilidad de recurrencia en pacientes con enfermedad psiquiátrica (17).

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este documento se ha intentado describir las posibles hipótesis sobre la causa y patogénesis del STT, sin embargo, ninguna explica por sí sola el síndrome. Su diagnóstico suele ser un reto para el clínico debido a su clínica muy similar con el síndrome coronario agudo, lo que obliga a realizar el diagnóstico diferencial con éste. El diagnóstico se realiza en muchas ocasiones por descarte, pero es importante identificar a los pacientes que lo sufren ya que su mortalidad puede ascender al 5%.

7. ÉTICA. CONFLICTO DE INTERESES.

Sin conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: A review of 5 cases] Japanese. *J Cardiol*. 1991;21:203–14.
2. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation*. 2017;135:2426–41.
3. Aparisi Á, Uribarri A. Takotsubo syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2020 Oct 23;155(8):347-355
4. Bossone E, Savarese G, Ferrara F, Citro R, Mosca S, Musella F, et al. Takotsubo cardiomyopathy: overview. *Heart Fail Clin*. 2013;9:249–66.
5. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H, Takotsubo Cardiomyopathy Group. Guidelines for diagnosis of takotsubo (apella) cardiomyopathy. *Circ J*. 2007;71:990–2.
6. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Martinez J, Katz SD, Tully L, Reynolds HR. Autonomic findings in Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;117:206–13.
7. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A position statement from the Task-force on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:8–27.
8. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell'Oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol*. 2012;3:284.
9. Randhawa MS, Dhillon AS, Taylor HC, Sun Z, Desai MY. Diagnostic utility of cardiac biomarkers in discriminating Takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *J Card Fail*. 2014;20:2–8.
10. Duran-Cambra A, Sutil-Vega M, Fiol M, Núñez-Gil JJ, Vila M, Sans-Roselló J, Cinca J, Sionis A. Systematic review of the electrocardiographic changes in the takotsubo syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015 Jan;20(1):1-6.
11. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, Omerovic E, Redfors B, Buck T, Lerakis S, Parodi G, Silverio A, Eitel I, Schneider B, Prasad A, Bossone E. Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):57-74.

12. Bietry R, Reyentovich A, Katz SD. Clinical management of takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin.* 2013;9:177–86.
13. Redfors B, Shao Y, Ali A, Omerovic E. Current hypotheses regarding the pathophysiology behind the takotsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2014;177:771–9.
14. Almendro-Delia M, Núñez-Gil IJ, Lobo M, Andrés M, Vedia O, Sionis A, et al. Short- and long-term prognostic relevance of cardiogenic shock in Takotsubo syndrome: Results from the RETAKO Registry. *JACC Heart Fail.* 2018;6:928–36.54.
15. Pérez-Castellanos A, Martínez-Sellés M, Mejía-Rentería H, Andrés M, Sionis A, Almendro-Delia M, et al. Takotsubo syndrome in men: Rare, but with poor prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71:703–8.55.
16. Brunetti ND, Santoro F, de Gennaro L, Correale M, Gaglione A, di Biase M. Drug treatment rates with beta-blockers and ACE-inhibitors/angiotensin receptor blockers and recurrences in takotsubo cardiomyopathy: A meta-regression analysis. *Int J Cardiol.* 2016;214:340–2.52.
17. Nayeri A, Rafla-Yuan E, Krishnan S, Ziaieian B, Cadeiras M, McPherson JA, et al. Psychiatric illness in Takotsubo (stress) cardiomyopathy: A review. *Psychosomatics.* 2018;59:220–6.



REVISIÓN DE LA UTILIDAD CLÍNICA DEL PROTEINOGRAMA EN SUERO

REVIEW OF THE CLINICAL UTILITY OF THE SERUM PROTEINOGRAM

Marta Capilla Díez¹, María Lorena Navas Gómez², Manuel Baladrón Segura², Patricia Ramos Mayordomo², Sara Martín Gabriel², Nuria Alonso Castillejos¹.

¹Facultativo Especialista. Servicio Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

²FIR. Servicio Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Recibido: 25/08/2024
Aceptado: 31/08/2024

Correspondencia: martacapilla90@gmail.com
DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.32-42>

RESUMEN El proteinograma es un método semicuantitativo que analiza cinco fracciones proteicas: albúmina, α -1-globulinas, α -2-globulinas, β -globulinas y γ -globulinas. Proporciona información aproximada sobre las proteínas mayoritarias, pero no se recomienda para medir proteínas específicas. Su principal uso actual es en la detección de gammopatías monoclonales, caracterizadas por la proliferación de células plasmáticas que producen una proteína M homogénea. Estas condiciones son poco frecuentes, con una incidencia de 45-60 casos por millón en Europa y una edad media de diagnóstico de 65 años.

ABSTRACT The protein electrophoresis test is a semi-quantitative method that analyzes five protein fractions: albumin, α -1-globulins, α -2-globulins, β -globulins, and γ -globulins. It provides approximate information about the major proteins, but it is not recommended for measuring specific proteins. Its main current use is in the detection of monoclonal gammopathies, characterized by the proliferation of plasma cells that produce a homogeneous M protein. These conditions are infrequent, with an incidence of 45-60 cases per million in Europe and an average age of diagnosis of 65 years.

PALABRAS CLAVE: proteinograma, gammopatía monoclonal, laboratorio clínico

KEYWORDS: protein electrophoresis test, monoclonal gammopathy, clinical laboratory

1. DEFINICIÓN Y MÉTODO:

El proteinograma es un método semicuantitativo que permite la separación de proteínas séricas en función de su carga eléctrica neta mediante la técnica de electroforesis.

La electroforesis es una técnica que permite separar moléculas como DNA, RNA o proteínas en función de su tamaño mediante el movimiento o desplazamiento de especies cargadas (iones), sustancias neutras o migración pasiva, por atracción o repulsión en un campo eléctrico. La carga eléctrica de la proteína depende del pH del tampón que se emplee, cuanto más difiere este del punto isoeléctrico de la proteína, mayor será la carga neta de la proteína y con mayor rapidez se moverá en el campo eléctrico. Habitualmente se emplea pH de 8,6 y baja fuerza iónica.

Existen diferentes tipos de electroforesis en función del medio de soporte empleado, puede realizarse electroforesis en acetato de celulosa, agarosa, electroforesis capilar. Destaca el uso de electroforesis capilar en la cual se emplean capilares para la separación de sustancias neutras o iones cargados eléctricamente. Los capilares contienen un tubo de sílice fundida con bajo diámetro que es expuesto a altos voltajes. En la superficie del capilar están presentes grupos silano cargados negativamente originando un elevado flujo electroendosmótico que excede la movilidad electroforética, logrando la migración proteica hacia el cátodo (electrodo negativo). La migración de las proteínas se realiza a diferente velocidad, al depender de su relación carga/tamaño, hacia un detector que mide la absorbancia del enlace peptídico a 214 nm. La absorbancia es proporcional al número de enlaces peptídicos y la lectura espectrométrica se convierte en señal gráfica, siendo visualizada en una pantalla de ordenador.

Se obtienen las diferentes fracciones del proteinograma que son: *Albumina*, α -1 globulinas, α -2 globulinas, β -globulinas (β 1 y β 2) y *gammaglobulinas* (γ).

Como ventajas respecto a otros tipos de electroforesis destaca ser un método reproducible, con elevada resolución, totalmente automatizado y de rápida ejecución.

En determinadas situaciones cuando en el proteinograma detectamos o sospechamos la presencia de una inmunoglobulina monoclonal es necesario confirmar su presencia y determinar su composición exacta, recurriendo a otras técnicas como la inmunofijación (IFE). La IFE emplea antisueros dirigidos contra inmunoglobulinas específicas antes de la tinción de proteínas. Es un método más sensible para detectar expansión monoclonal de inmunoglobulinas, permitiendo identificar el tipo de cadena pesada y ligera producidas.

(1-3)

2. ASPECTOS PREANALÍTICOS:

En el laboratorio clínico la fase preanalítica es esencial para evitar errores y garantizar una calidad adecuada de las muestras. Deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

2.1. Tipo de muestra:

El proteinograma debe realizarse mediante el empleo de una muestra de suero ya que, con plasma, el fibrinógeno aparece como una banda adicional en la región β , con aspecto similar a una banda monoclonal, que puede provocar un error durante la interpretación de los resultados.

2.2 Lipemia:

La hiperlipemia puede originar un aumento en la fracción β -globulinas y por ello es recomendable que la extracción de la muestra se realice en ayunas o esperar a que el paciente resuelva su hiperlipemia antes de realizar la separación electroforética del suero.

2.3. Hemólisis:

Los complejos haptoglobina-hemoglobina formados durante la hemólisis in vitro pueden provocar un ensanchamiento o desdoblamiento de la fracción α 2.

Por ello se recomienda descartar muestras hemolizadas y lipémicas, ya que pueden generar artefactos que dificulten la interpretación del proteinograma.

2.4. Situaciones especiales:

En situaciones de deshidratación y debido a la prolongación del tiempo del torniquete durante la extracción de la muestra podemos observar una elevación no patológica en la banda de la albúmina.

Los sueros de pacientes con procesos inflamatorios agudos pueden presentar una deformación de la subfracción β 2 o de la zona inicial de γ , o bien una banda adicional entre la fracción β y la γ , debida a una alta concentración de la proteína C reactiva y complemento.

2.6. Fármacos:

La administración de fármacos anticoagulantes puede propiciar la presencia de fibrinógeno en el suero. La administración intravenosa de contrastes químicos utilizados en técnicas de imagen puede propiciar la aparición de una banda adicional α_2 ó β . Algunos antibióticos también pueden originar este tipo de interferencias. Así mismo, el tratamiento con anticuerpos monoclonales puede ser el origen de una interferencia en la fracción γ . Esto puede resultar un problema en caso de pacientes hematológicos en tratamiento con *Daratumumab* puesto que aparece como un pico monoclonal IgG Kappa pudiendo confundirse con un componente monoclonal antiguo o debutante. Por ello es esencial comunicar al laboratorio si el paciente está en tratamiento con algún anticuerpo monoclonal. (1-4)

3. FRACCIONES DEL PROTEINOGRAMA:

En el proteinograma realizado mediante electroforesis capilar se definen las siguientes fracciones:

3.1 FRACCIÓN DE ALBÚMINAS (albúmina, prealbúmina, proteína fijadora del retinol)

3.1.1 Albúmina:

Es la proteína plasmática más abundante, representa el 40-60% del contenido plasmático proteico total. El tiempo de vida media es de 20 días y su síntesis es hepática.

Su función es de fijación y transporte de gran variedad de sustancias, mantenimiento de la presión oncótica del plasma, siendo también marcador del estado nutricional.

Aumenta en estados de deshidratación, como consecuencia de la aplicación prolongada de torniquete durante la extracción sanguínea.

Disminuye por síntesis insuficiente (malnutrición, disfunción hepática), absorción disminuida, aumento del catabolismo (inflamación, lesión tisular), pérdidas por vía renal (síndrome nefrótico, glomerulonefritis crónicas, diabetes, LES), por vía digestiva o a través de la piel (quemaduras), alteraciones en la distribución (ascitis), situaciones de hipervolemia (embarazo, fallo cardiaco congestivo). Es reactante de fase aguda negativo.

3.1.2 Prealbúmina:

Es una proteína no glicosilada de transporte y síntesis hepática. En sangre, ésta junto con la proteína fijadora del retinol y el retinol forman un complejo trimolecular, definidas por un cociente equimolar.

También es un reactante de fase aguda negativo que posee una vida media muy corta (alrededor 12 horas), siendo un marcador precoz de malnutrición y patología hepática. Aumenta en nefrosis, linfoma de Hodgkin y por administración de corticoides. Disminuye en malnutrición y fallo hepático.

3.1.3 Proteína fijadora del retinol (RBP):

Consta de una sola cadena polipeptídica no glicosilada, con función de transporte de diferentes compuestos en plasma, como retinol hacia los tejidos. Aumenta en insuficiencia renal crónica, proteinuria tubular. Disminuye en enfermedades hepáticas, malnutrición proteica y déficit de zinc.

3.2 α_1 -GLOBULINAS (α_1 -antitripsina, α_1 -glucoproteína ácida, transcortina, α_1 -lipoproteína, α -fetoproteína)

3.2.1 α_1 -antitripsina (AAT):

Es una glicoproteína que se sintetiza en hígado y macrófagos alveolares, siendo la principal componente de la fracción. Tiene una función inhibidora de serín proteasas, que inactiva a calicreína, plasmina, trombina, collagenasa y elastasa. De estas últimas, la más importante es la elastasa, puesto que es liberada por neutrófilos en zonas de inflamación y al ser inactivada evita que ataque el tejido conjuntivo. A pH neutro o ligeramente básico se consigue la máxima actividad inhibitoria.

Los niveles de AAT están disminuidos en procesos con pérdida abundante de proteínas, enfermedad pancreática y hepática, en el síndrome del distress respiratorio neonatal, en casos en que existe déficit congénito y pacientes con asma, rinitis y alergias.

El déficit de AAT se asocia a enfisema pulmonar de aparición precoz y daño hepático, sobre todo en el fenotipo ZZ. Aumenta en reacciones inflamatorias (es reactante de fase aguda positivo), uso de estrógenos, anticonceptivos, embarazo.

3.2.2 α 1-glicoproteína ácida:

Proteína que inhibe linfocitos, efecto que durante la reacción de fase aguda puede sugerir una función reguladora de la respuesta inmunitaria. Inhibe la multiplicación de *Plasmodium spp.* (Malaria), disminuye la fagocitosis de neutrófilos e inhibe la agregación plaquetaria. También transporta algunos fármacos básicos como la lidocaína y es un reactante de fase aguda positivo. Aumenta en el embarazo y cuando hay inflamación. Disminuye en síndrome nefrótico, malnutrición, daño hepático severo, uso de estrógenos, anticonceptivos.

3.3 α 2-GLOBULINAS (α 2- macroglobulina, haptoglobina, ceruloplasmina)

3.3.1 α 2-macroglobulina:

Proteína intravascular y la principal componente de la fracción. Tiene una función inhibitoria de plasmina, trombina, tripsina, quimotripsina, elastasa y calicreína. Es un reactante de fase aguda positivo. Su concentración aumenta hasta 10 veces en el síndrome nefrótico puesto que su tamaño impide su eliminación por el riñón dañado. Aumenta en nefropatías, diabetes, embarazo, anticonceptivos. Disminuye en artritis reumatoide.

3.3.2 Ceruloplasmina:

Proteína sintetizada en el hígado, macrófagos y linfocitos. Transporta alrededor del 90% del cobre plasmático.

Puede prevenir la peroxidación de lípidos y la producción de radicales libres, por lo que protege los tejidos inflamados, además es un reactante de fase aguda positivo.

Aumenta en embarazo, inflamación, Linfoma de Hodgkin, infección u obstrucción biliar, anticonceptivos orales.

Disminuye en enfermedad de Wilson, desnutrición, malabsorción, nefrosis, enfermedad hepática grave, cirrosis biliar primaria.

3.3.3 Haptoglobina:

Glucoproteína de síntesis hepática, cuya principal función es fijar la hemoglobina, conservar el hierro y prevenir el daño renal en hemólisis. Es un reactante de fase aguda positivo. Aumenta en inflamación aguda, estrés, neoplasias, infarto agudo de miocardio (IAM), Linfoma de Hodgkin. Disminuye en hepatopatías, anemia hemolítica, reacciones transfusionales, eritropoyesis ineficaz, malaria. Las hemoglobinas anormales que no tienen cadenas α , como la de Bart (γ 4) o la H (β 4), no pueden unirse a la haptoglobina.

3.4 β -GLOBULINAS (hemopexina, transferrina, β 2microglobulina, complemento, β -lipoproteína, proteína C reactiva)

3.4.1 Hemopexina:

Proteína que transporta el grupo hemo cuando se producen episodios de hemólisis intravascular, y la capacidad de fijar hemoglobina por la haptoglobina se ve superada. Aumenta en inflamación aguda, neoplasias. Disminuye en anemia hemolítica.

3.4.2 Transferrina:

Proteína que transporta hierro en forma férrica. La saturación en condiciones normales de la transferrina es de 30-38%. Aumenta en anemia ferropénica, embarazo, inicio de hepatitis aguda, estrógenos. Disminuye en hepatopatías, enfermedad renal, neoplasias, inflamación, anemia por trastornos crónicos, malnutrición severa. La determinación de sus niveles plasmáticos es útil para el diagnóstico diferencial de la anemia y monitorización de su tratamiento.

3.4.3 β 2-microglobulina:

Proteína que forma parte del sistema mayor de histocompatibilidad de clase I, que está presente en la membrana de todas las células nucleadas. Debido a su pequeño tamaño, se filtra en el glomérulo renal

y se reabsorbe completamente en los túbulos. Aumenta en enfermedad tubular renal, síndrome de Sjögren, Artritis Reumatoide. Tiene utilidad como marcador tumoral en neoplasias sanguíneas: Linfomas no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, Leucemia Mieloide Crónica y Mieloma múltiple. Así, una concentración sérica baja se correlaciona con menor proliferación tumoral e infiltración ósea, mientras que una concentración elevada se asocia con un mal pronóstico en los pacientes con mieloma múltiple.

3.4.4 Proteínas del Complemento (C3 y C4):

Son proteínas de síntesis hepática que participan en la respuesta inmunitaria humoral mediante la opsonización favoreciendo la fagocitosis. La síntesis es estimulada por la acción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α) e interferón γ . Son reactantes de fase aguda positivos. Permanecen inactivas en la circulación, pero, tras activarse, inician el proceso en cascada terminando en la formación del complejo de ataque a membrana. El C3 es el más abundante en plasma.

- Disminución de C3: infecciones, enfermedades autoinmunes.
- Disminución de C4: Lupus Eritematoso Sistémico (LES), consumo del factor en Angioedema hereditario.
- Aumento: reacción de fase aguda, obstrucción biliar, colitis ulcerosa, glomeruloesclerosis focal.

La determinación cuantitativa de proteínas del complemento tiene interés clínico, fundamentalmente cuando existe sospecha de una deficiencia.

3.5 FRACCIÓN γ -GLOBULINAS: inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM)

3.5.1 Inmunoglobulinas:

Las inmunoglobulinas son moléculas sintetizadas en respuesta a estímulos antigénicos, cuyas funciones son reconocer antígenos y neutralizarlos. Las clases y subclases de inmunoglobulinas son: IgM, IgG (cuatro subclases), IgA (dos subclases), IgD e IgE. Las alteraciones de inmunoglobulinas pueden ser: una disminución/aumento policlonal normal en suero, o un aumento monoclonal de uno o más idiotipos.

- Disminución: edad avanzada, Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), Mieloma de cadenas ligeras, síndrome nefrótico, tras terapia inmunosupresora, inmunodeficiencias congénitas.
- Aumento: enfermedades hepáticas, infecciones crónicas, LES, gammopatías monoclonales, policlonales.

3.5.1.1 Aumento policlonal de inmunoglobulinas:

La respuesta normal a las infecciones consiste en aumentar la producción de inmunoglobulinas policlonales.

- La IgG predomina en respuestas autoinmunes; la IgA en infecciones de piel, intestino, respiratorias y renales; y la IgM en infecciones víricas y parasitarias (malaria). Las infecciones bacterianas crónicas ocasionan aumentos de todas las inmunoglobulinas séricas.
- En la cirrosis biliar primaria, el nivel de IgM está muy aumentado. En hepatitis crónica activa está aumentada la IgG y a veces la IgM. En la cirrosis portal está aumentada la IgA y a veces la IgG.
- Las determinaciones de IgE son útiles en el asma y en otros estados alérgicos, especialmente en niños.

3.5.1.2 Aumento monoclonal de inmunoglobulinas:

Un clon de células plasmáticas produce moléculas de inmunoglobulinas con estructuras idénticas. Si dicho clon se multiplica, la concentración de proteína en el suero aumenta de tal forma que electroforéticamente se detecta una banda bien delimitada. Reciben el nombre de paraproteínas.

Podemos observarlas en cualquier región, siendo más típica la gamma y β_2 , pero también pueden verse superpuestas en la α_2 .

- Aumento: linfomas, Leucemia Linfocítica Crónica, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedades de cadenas pesadas.

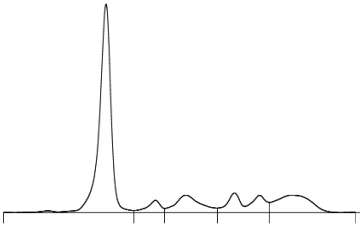
Para investigar las paraproteínas, el primer paso consiste en la electroforesis del suero, para poner de manifiesto la banda monoclonal, y el cálculo densitométrico de su concentración. El paso siguiente consiste en la inmunofijación, para identificar la clase de inmunoglobulina y los tipos de cadenas presentes. Así mismo, se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulinas con métodos inmunoquímicos, en concreto la nefelometría o la turbidimetría, puesto que presentan elevada precisión, exactitud y sensibilidad. (1-4)

4. PATRONES ELECTROFORÉTICOS:

Estos patrones nos orientan hacia patologías concretas observando la distribución de fracciones. Debido a que esta prueba nos aporta una información semicuantitativa siempre se recomienda la cuantificación de proteínas individuales.

4.1 Proteinograma sin anormalidad evidente:

Puede presentarse la banda de la albúmina desdoblada en dos picos siendo una alteración cualitativa sin significado patológico (bisalbuminemia) debida a un origen genético o adquirido (medicamentos).



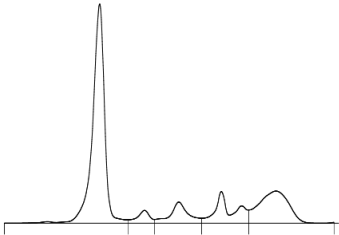
Electrophoresis

Fractions	%	Ref. %	g/dl	Ref. g/dl
Albumina	59,0	55,8 - 66,1	4,07	3,90 - 4,63
Alfa 1	3,9	2,9 - 4,9	0,27	0,21 - 0,34
Alfa 2	10,4	7,1 - 11,8	0,72	0,50 - 0,83
Beta	12,2	8,4 - 13,1	0,84	0,55 - 0,95
Gamma	14,5	11,1 - 18,8	1,00	0,78 - 1,31

Figura 1. Proteinograma sin anormalidad evidente.

4.2 Patrón asociado a la cirrosis hepática:

Se produce una disminución de todas las proteínas de síntesis hepática, con disminución de la banda albúmina y aumento de la banda de inmunoglobulinas (hipergammaglobulinemia policlonal).



Electrophoresis

Fractions	%	Ref. %	g/dl	Ref. g/dl
Albumina	56,4	55,8 - 66,1	4,23	3,90 - 4,63
Alfa 1	3,4	2,9 - 4,9	0,26	0,21 - 0,34
Alfa 2	8,0	7,1 - 11,8	0,60	0,50 - 0,83
Beta	11,8	8,4 - 13,1	0,89	0,55 - 0,95
Gamma	20,4	11,1 - 18,8	1,53	0,78 - 1,31

Figura 2. Patrón de hipergammaglobulinemia policlonal.

4.3 Patrón del síndrome nefrótico:

Se produce una disminución de la banda albúmina, un aumento de la banda α_2 , una disminución de las γ -globulinas.

4.4 Patrón inflamatorio inespecífico:

Los reactantes de fase aguda positivos van a aumentar su concentración, siendo estos la α_1 -antitripsina, ceruloplasmina, haptoglobina y el C3.
Los reactantes de fase aguda negativos van a disminuir su concentración plasmática siendo estos la prealbúmina, albúmina y transferrina.
Se caracteriza por aumentar las bandas de la α_1 -globulina, α_2 -globulina en inflamación aguda y aumento de la banda γ en inflamación crónica. Se disminuye ligeramente la banda de albúmina.

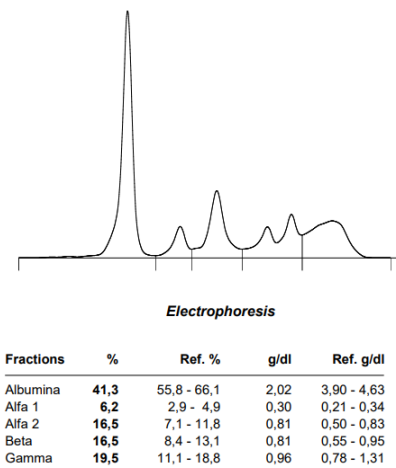


Figura 3. Patrón inflamatorio inespecífico.

4.5 Patrón de gammapatía monoclonal:

En la región γ o β - γ donde suele aparecer el pico monoclonal. La identificación de la paraproteína se realiza con posterior inmunofijación o inmunosustracción.

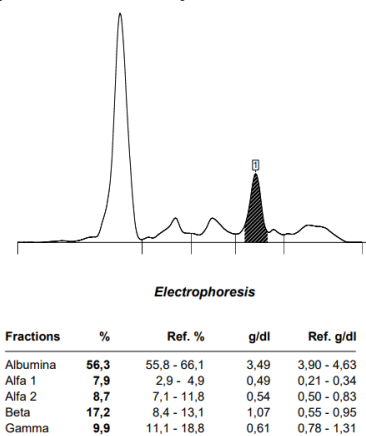


Figura 4. Proteinograma con pico monoclonal en región β .

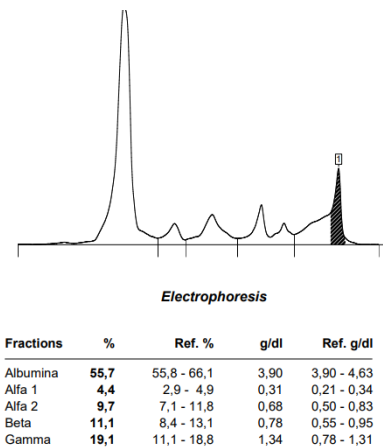


Figura 5. Proteinograma con pico monoclonal en región γ .

4.6 Patrón hipogammaglobulinemia policlonal:
En la región γ se aprecia una disminución de todos los clones de inmunoglobulinas.

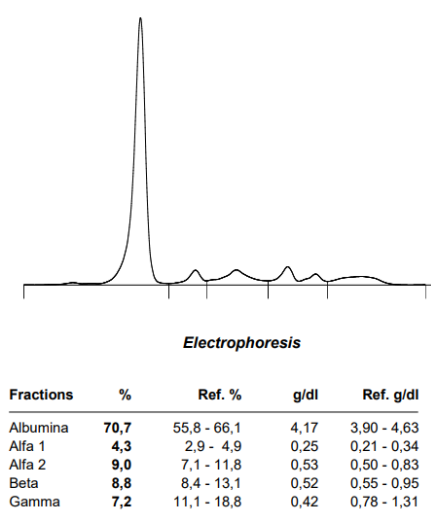


Figura 6. Patrón de hipogammaglobulinemia policlonal.

Encontramos que ciertas situaciones fisiopatológicas nos darán falsos positivos simulando picos monoclonales y falsos negativos, impidiendo el reconocimiento de verdaderos picos monoclonales, en las distintas fracciones.

- Falsos positivos: Fibrinógeno aumentando (β_2); PCR y complemento (χ); variantes fenotípicas de proteínas (transferrina, C3, AAT, hemoglobina); muestras contaminadas o numerosos ciclos congelación/descongelación; administración iv contrastes iodados; tratamiento con anticuerpos monoclonales.
- Falsos negativos: componente monoclonal débil o superpuesto en una banda; ligera oligoclonalidad; inmunoglobulinas monoclonales polimerizadas (banda de aspecto policlonal); crioglobulinas; PCR (β_2 , χ); Fibrinógeno (β_2), antibióticos. (4)

5. UTILIDAD:

La información obtenida del proteinograma se ha empleado tradicionalmente como un indicador bioquímico en diversas entidades clínicas como el síndrome nefrótico, la cirrosis hepática o procesos inflamatorios. Hoy en día, debido a la posibilidad de cuantificar proteínas de manera individual, no se aconseja utilizar la electroforesis de proteínas para medir o monitorear proteínas específicas, ni para seleccionar proteínas a cuantificar mediante otros métodos. (5)

El proteinograma es un método de análisis con alta sensibilidad clínica para detectar una gammapatía monoclonal. Por esta razón, la principal indicación para solicitar un proteinograma actualmente es la sospecha de gammapatía monoclonal. (5)

Las gammapatías monoclonales se distinguen por la proliferación de un clon de células plasmáticas que genera una proteína M homogénea (componente monoclonal).

La electroforesis de proteínas plasmáticas en suero suele ser el método inicial preferido para su detección. (4, 6)

Las gammopatías monoclonales son un grupo de enfermedades poco comunes, con una incidencia anual en Europa de 45 a 60 casos por millón de habitantes. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 65 años, su incidencia aumenta con la edad, y menos del 15% de los casos se presentan en pacientes menores de 50 años. (7)

Los criterios clínicos y analíticos de sospecha de gammopatía monoclonal pueden incluir uno o más de los siguientes: (6, 8)

- Síntomas de enfermedad ósea alargados en el tiempo.
- Síndrome constitucional.
- Otras enfermedades oncológicas y hematológicas.
- Función renal alterada.
- Anemia, suele ser normocrómica y normocítica.
- Hipercalcemia.
- Infecciones recurrentes y/o persistentes.
- Síndrome de hiperviscosidad.
- Síntomas que sugieran compresión medular.
- Hallazgos de amiloidosis, como síndrome nefrótico o insuficiencia cardíaca.

6. RECOMENDACIONES:

Las sociedades de laboratorio clínico sugieren una serie de recomendaciones sobre el uso del proteinograma.

En primer lugar, la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML) no recomienda realizar un proteinograma en pacientes menores de 50 años. Esta prueba debe solicitarse principalmente cuando se sospeche una gammopatía monoclonal en pacientes mayores de 50 años. Desde una perspectiva de costo-efectividad, no debe utilizarse como método de cribado para alteraciones en proteínas específicas, ni repetirse en intervalos menores a un año si el patrón electroforético inicial es normal y no han surgido nuevos signos o síntomas que sugieran una gammopatía monoclonal. (7)

Por otro lado, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC-ML) establece que la principal indicación del proteinograma es la detección y el seguimiento de gammopatías monoclonales, recomendando que la solicitud de una electroforesis de proteínas en suero se limite exclusivamente al cribado o seguimiento de estas condiciones. Recomienda no realizar el proteinograma en pacientes pediátricos, ni en pacientes menores de 50 años, ni realizar cribado de gammopatía monoclonal de significado incierto en la población general.

Asimismo, fija un intervalo mínimo de 12 meses entre repeticiones de la prueba para pacientes que presentan patrones electroforéticos normales, e indican que, para la mayoría de las aplicaciones clínicas históricas del patrón electroforético, medir la concentración de las distintas proteínas plasmáticas en suero resulta ser más útil. Por lo tanto, no consideran justificable realizar la electroforesis de proteínas en suero para pacientes con condiciones agudas no hematológicas, ni para aquellos con enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas con el fin de seguir el progreso de sus procesos. (7, 9)

Por lo tanto, se recomienda:

- Restringir la solicitud de proteinograma a pacientes con sospecha o en seguimiento de gammopatía monoclonal.
- En pacientes con un patrón electroforético inicial normal no se le debe repetir el proteinograma en menos de un año sin que se presenten cambios clínicos o analíticos que lo justifiquen.
- No realizar la electroforesis de proteínas en suero hasta haber resuelto cualquier proceso agudo presentado por el paciente.

7. INTERPRETACIÓN:

El informe de laboratorio de la electroforesis de proteínas plasmáticas presentes en suero debe presentar el siguiente contenido:

1. Las fracciones medidas o calculadas a través de la electroforesis deben ser al menos las siguientes: albúmina, α -1 globulinas, α -2 globulinas, β -globulinas (β 1 y β 2) gammaglobulinas. (10) En el caso de que exista un componente monoclonal debe constar la fracción donde se localiza en el comentario interpretativo. (10)
2. Los resultados para la concentración de las fracciones: las unidades g/L deben emplearse preferentemente frente a otras como g/dL o mg/L. Adicionalmente a esta expresión, pero no sustituyéndola, la concentración puede informarse en porcentaje respecto a la concentración de proteína del suero. (10)
3. Es recomendable introducir el gráfico del trazado electroforético. (10)
4. Los comentarios interpretativos deben ofrecer información sobre los hallazgos electroforéticos y los estudios complementarios que se realizan. Estos comentarios son orientativos y pueden adaptarse según las necesidades del centro. (10, 11)

8. CONCLUSIONES:

El proteinograma patognomónico no existe para todas las enfermedades y solo podemos considerarlo como tal en las gammopatías monoclonales. Por ello, se recomienda realizar proteinogramas en pacientes con sospecha de gammapatía monoclonal o en aquellos en seguimiento tras ser diagnosticados. En aquellas situaciones que cursen con un proceso agudo, lo recomendable es esperar a que se resuelva para solicitar esta prueba.

9. ÉTICA. CONFLICTO DE INTERESES.

No existe conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Rao LV, Snyder LM. Wallach. Interpretación clínica de pruebas diagnósticas. 11ª ed. Baltimore, Estados Unidos: Wolters Kluwer; 2020.
2. Arévalo J, Balsa JA, González PS, Pascual C, Sánchez G, Tena D, Rodríguez JL et al. Alteraciones analíticas: diagnóstico, tratamiento médico. 1ª ed. España: Marbán; 2013.
3. McPherson RA, Pincus RM. Henry. Diagnóstico clínico y técnicas de laboratorio. 24ª. Ed. Elsevier; 2022.
4. Pérez D, Cárdenas MC, Zapico E. Recomendaciones sobre la separación electroforética de las proteínas plasmáticas en el suero. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comité Científico. Comisión de Proteínas. Recomendación. 2014.
5. Cidoncha A, Pérez E, Vinuesa A, Zaro MJ, Zafra VC. El proteinograma en la práctica clínica. Med. Integr. 2001, 38: 127-132.

6. O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am. Fam. Physician.* 2005, 71 (1): 105-112.
7. Alcaide MJ, Alonso C, Caballero M, Cava F, Cosmen A, Cuadrado MA, Fernández E et al. Decisiones inteligentes desde el laboratorio: de elegir sabiamente a no hacer. 2ª Ed. Arán; 2021.
8. Murray D.L. Laboratory methods for analyzing monoclonal proteins. In: UpToDate, Rajkumar SV (Ed). <https://www.uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/laboratory-methods-for-analyzing-monoclonal-proteins>
9. Cárdenas MC, Pérez D, Zapico E. Electroforesis de proteínas séricas. Ficha Interv Rep Proteinograma. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML). 2019, 1.
10. Ruiz de Adana R. Indicaciones e interpretación del proteinograma. FMC Form. Medica Contin. en Aten. Primaria 2019, 26: 263-270.
11. DianaSalud [Internet]. Divulgación de Iniciativas para Analizar la Adecuación en Salud. Disponible en: <http://www.dianasalud.com/>



TROMBOSIS DE GRANDES VASOS: UN PROBLEMA EMERGENTE

LARGE VESSEL THROMBOSIS: AN EMERGING PROBLEM

Blanca Martín Álvarez¹, Cristina García Parejo², Fernando Martín Caballero³, Ángela Eraso Nájera⁴

¹Médico Residente 3º año. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España.

²Médico Residente 4º año. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España.

³Médico Residente 2º año. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España.

⁴Adjunto. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España.

Recibido: 31/08/2024

Aceptado: 06/09/2024

Correspondencia: bmartinalv@saludcastillayleon.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.43-47>

RESUMEN Paralelo al inicio de la hemodiálisis como terapia renal sustitutiva surge la pregunta de cuál es el mejor acceso vascular. Clásicamente se ha considerado que el mejor acceso es la fístula arterio-venosa (FAVI), ya que en comparación con el catéter venoso central (CVC), está asociada a menor riesgo de complicaciones. Sin embargo, el avance de la técnica y la mayor supervivencia del paciente renal exigen una elección individualizada del acceso. De hecho, la mayoría de los pacientes no reúne las características ideales para conseguir una buena FAVI. Una complicación frecuente de los accesos vasculares es la trombosis, tanto de la propia FAVI como, en el caso del CVC, de la vena en la que se encuentran alojados. Las guías clínicas actuales ofrecen varias opciones de tratamiento, que cada centro aplica según sus posibilidades: la trombectomía endovascular o quirúrgica en el caso de las FAVI y la fibrinólisis farmacomecánica para los CVC y las FAVI. Si el tratamiento fracasa se deberá buscar un nuevo acceso. La trombosis de las venas centrales y la pérdida de los accesos vasculares comprometen tanto la disponibilidad de nuevos accesos como el retorno venoso en el paciente. La importancia de la prevención y rápida corrección de estas complicaciones una vez acontecidas, radica en la necesidad de los pacientes en hemodiálisis de tener un acceso vascular permanente que permita llevar a cabo la técnica de manera adecuada.

ABSTRACT With the birth of hemodialysis as a renal replacement therapy, a new question arises: what is the best vascular access? Classically, it has been considered that the best access is the arteriovenous fistula (AVIF), since compared to the central venous catheter (CVC), it is associated with a lower risk of complications. However, the improvement of the technique and the longer survival of renal patients require an individualized choice of the access. In fact, most patients don't recruit the needs to achieve a good arteriovenous fistula. A frequent complication of vascular access is thrombosis, of the AVF itself and of the vein where the CVC is located. Current clinical guidelines offer several treatment options: endovascular or surgical thrombectomy (AVFs) and pharmacomechanical fibrinolysis (CVCs and AVFs). If the treatment fails, a new access must be sought. Thrombosis of the central veins and the loss of vascular access compromise both the availability of new accesses and patient's venous return. The importance of prevention and rapid management of these complications once they have occurred, lies in the need for hemodialysis patients to have a permanent vascular access that allows the technique to be carried out adequately.

PALABRAS CLAVE: trombosis, acceso vascular, fístula arterio-venosa, catéter venoso central

KEYWORDS: thrombosis, vascular access, arteriovenous fistula, central venous catheter

1. INTRODUCCIÓN

La hemodiálisis como terapia renal sustitutiva requiere un acceso vascular en el paciente que permita la conexión a la máquina de diálisis. Actualmente existen dos tipos de accesos: la fístula arteriovenosa (FAVI) tanto nativa como protésica y el catéter venoso central (CVC), insertado como su nombre indica en una vena de gran calibre.

La FAVI nativa consiste en la unión directa entre una arteria y una vena del paciente, habitualmente en la extremidad superior, para el desarrollo y punción fácil de la última. Cuando no existen venas adecuadas en las extremidades superiores, la solución para conseguir una FAVI es el uso de material protésico, estableciendo la conexión entre arteria y vena a través de una prótesis sintética, que será la que se puncione para conseguir la hemodiálisis.

La FAVI requiere un proceso de maduración de aproximadamente 4-6 semanas antes de poder ser utilizada. Cuando el desarrollo de esta no ocurre o no se dispone del tiempo suficiente para ello (por ejemplo, en situaciones de urgencia) o cuando las características clínicas del paciente contraindican su realización, la alternativa para llevar a cabo la hemodiálisis será la colocación de un catéter venoso central.

El CVC puede ser temporal (no tunelizado) o definitivo (tunelizado). Existen varios tipos de catéteres según material, calibre, longitud y configuración, aunque en cualquier caso deberán presentar una rama venosa por la que se extraerá la sangre a dializar y una rama arterial a través de la cual se retornará la sangre dializada.

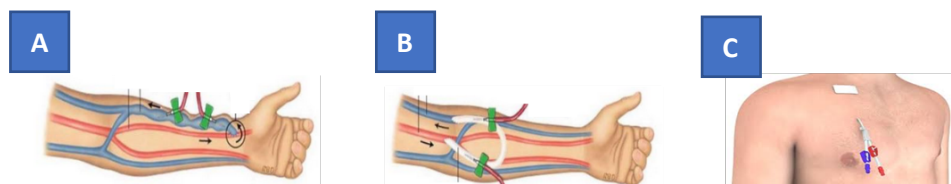


Imagen 1. Accesos vasculares para hemodiálisis: A) FAVI nativa. B) FAVI protésica. C) CVC en vena yugular derecha. Fuente: *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases website. Hemodialysis.*

Las complicaciones del acceso vascular para hemodiálisis son habituales en la actualidad. Se ha demostrado que la FAVI es el acceso vascular que menos complicaciones presenta y por tanto ha de ser el acceso de elección siempre que sea posible. No obstante, aunque las investigaciones reportan aproximadamente un 35% de posibilidades de tener una complicación asociada al CVC en los 2 primeros años de uso, este sigue siendo el acceso vascular más utilizado.

La complicación más frecuente de la FAVI, tanto nativa como protésica, es la trombosis, seguida de la estenosis y el pseudo-aneurisma. La trombosis de la fístula supone un porcentaje estimado del 38-40% del total de las complicaciones. En el caso del CVC, las complicaciones más frecuentes son las infecciones y bacteriemias relacionadas con el catéter, seguidas de la trombosis de la vena en la que se encuentra alojado. Por tanto, la trombosis de la vena cava superior (VCS) es causa importante de pérdida del acceso vascular en estos pacientes.

El caso clínico que se expone a continuación ilustra el problema que supone la pérdida del acceso vascular en los pacientes que se encuentran en programa de hemodiálisis crónica.

2. HISTORIA CLÍNICA

Varón de 66 años con pluripatología compleja de carácter protrombótico. Entre sus antecedentes personales se incluye hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus II, cardiopatía isquémica, vasculopatía multifactorial y enfermedad renal crónica estadio 5D secundaria a glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) paucimune tipo III con P-ANCA (MPO) positivo.

Inicia hemodiálisis en diciembre de 2017, con historia extensa de accesos vasculares desde entonces, que comienza con la canalización de hasta 3 CVC (2 recambios en misma localización, vena yugular interna derecha) por trombosis de los mismos. En septiembre de 2018 se consigue una FAVI humero-cefálica izquierda funcionante que tampoco estuvo exenta de complicaciones: aneurisma en vena cefálica y trombosis que requiere trombectomía y reparación quirúrgica en junio de 2019; estenosis en sector venoso resuelta parcialmente mediante angioplastia en diciembre de 2022; y nueva trombosis de la fístula en marzo de 2023 con pérdida definitiva de la misma. Se coloca entonces un nuevo CVC para hemodiálisis, esta vez insertado en vena femoral derecha por la trombosis previa del territorio yugular.

Fistulografías y venografías de control posteriores confirman la presencia de estenosis y trombosis de vena cava superior (VCS), y trombosis parcial en vena cava inferior (VCI). Se decide por tanto mantener anticoagulado al paciente de manera indefinida con heparina de bajo peso molecular (HBPM).

En 2023 presenta múltiples episodios de hematomas espontáneos, incluyendo gran hematoma pélvico en mayo, lo que obliga a suspender la anticoagulación. Al poco tiempo el paciente cursa con la siguiente clínica: edema y cianosis facial con compromiso de vía aérea, episodios pre-síncopales con los cambios posturales y presencia de circulación colateral a nivel del tórax. Las pruebas de imagen confirman la sospecha diagnóstica de trombosis de vena cava superior.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La radiografía de tórax es el estudio de imagen inicial pero el AngioTC con contraste es el estudio de elección y el más utilizado para confirmar el diagnóstico. Permite valorar el nivel y la gravedad de la obstrucción.

Informe AngioTC torácico y abdomino-pélvico con contraste intravenoso: gran trombosis de vena cava superior y congestión venosa en circulación cervical que comprime y dificulta flujo a nivel de arteria vertebral.

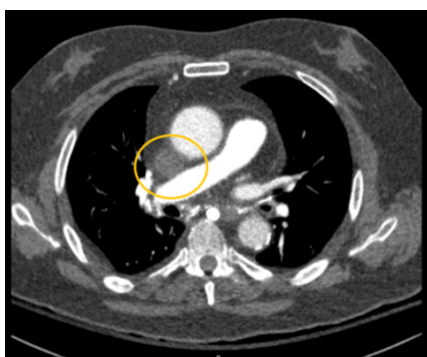


Imagen 2. AngioTC torácico: ausencia de realce que afecta a vena cava superior

4. EVOLUCIÓN

El caso requiere la actuación del Servicio de Radiología Intervencionista, que lleva a cabo la colocación de una endoprótesis a través de la vena yugular interna izquierda, que se introduce parcialmente en la aurícula derecha para salvar todo el trayecto trombosado. Posteriormente se insertó un nuevo CVC en esta misma vena, quedando alojado su extremo distal en la luz de la endoprótesis.

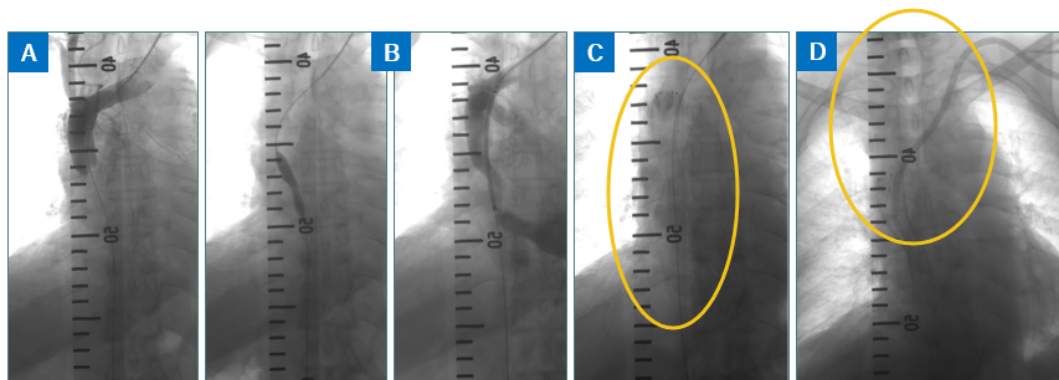


Imagen 3. A) Introducción de guía y catéter a través de vena yugular interna izquierda. B) Dilatación con balón de angioplastia. C) Endoprótesis implantada en aurícula derecha. D) Nuevo CVC en yugular interna izquierda. Extremo distal en la luz de la endoprótesis.

Se comprueba la permeabilidad de la VCS con un nuevo AngioTC torácico y la permeabilidad del sistema vertebral y el adecuado flujo cefálico mediante doppler de troncos supraaórticos.

Aunque la indicación tras el procedimiento hubiera sido la anticoagulación con warfarina y doble antiagregación, teniendo en cuenta los antecedentes del paciente, se decidió mantener el tratamiento de manera indefinida con HBPM y aspirina.

5. DIAGNÓSTICO

Trombosis de vena cava superior en paciente con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis y necesidad de acceso vascular permeable permanente.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Todos los tipos de accesos vasculares disponibles en hemodiálisis llevan asociadas complicaciones que comprometen de manera progresiva la economía vascular. La trombosis de grandes venas centrales es una urgencia terapéutica en pacientes que precisan un acceso vascular permanente y que cada vez vemos con más frecuencia.

Como Nefrólogos nos planteamos dos objetivos: en primer lugar, definir los criterios para identificar a los pacientes con alta probabilidad de presentar complicaciones trombóticas y tal vez, redactar unas pautas de anticoagulación; y en segundo lugar, establecer una estrategia de prevención más agresiva y de actuación rápida y eficaz, recordando la importancia del trabajo conjunto con otros servicios.

PUNTOS DESTACADOS

La trombosis de grandes venas centrales es una urgencia en pacientes que precisan un acceso vascular permanente, como son los pacientes en hemodiálisis crónica. La importancia de su prevención, diagnóstico y tratamiento radica en el aumento exponencial de su incidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de práctica clínica para el cuidado peri y postoperatorio de la fistula y el injerto arteriovenoso para hemodiálisis en adulto. European Renal Best Practice (ERBP) 2019. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/477>
2. Sosa Barrios Rosa Haridian, Burguera Vion Víctor, Gomis Couto Antonio, Accesos Vasculares Percutáneos: Catéteres. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/326>
3. Ayala Strub MA, Manzano Grossi MS, Liger Ramos JM, Fístulas Arterio-Venosas para Hemodiálisis. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/332>
4. Fonseca AV, Toledo Barros MG, Baptista-Silva JC, Amorim JE, Vasconcelos V. Interventions for thrombosed haemodialysis arteriovenous fistulas and grafts. Cochrane Database Syst Rev. 2024 Feb 14;2(2):CD013293. doi: 10.1002/14651858.CD013293.pub2. PMID: 38353936; PMCID: PMC10866196.



CUANDO UNA RABIETA NO ES LO QUE PARECE: A PROPÓSITO DE UN CASO

NOT EVERYTHING IS AS IT SEEMS: REGARDING A CASE OF TANTRUMS IN A CHILD

Estefanía Fekete López¹, Sara Vilches Fraile¹, Mario Urbano Martín², Alba Hernández Prieto², Ramón Cancho Candela²

¹Médico residente. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España

²Médico Adjunto. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España

Recibido: 31/08/2024

Aceptado: 06/09/2024

Correspondencia: efekete@saludcastillayleon.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.48-51>

RESUMEN Introducción: La encefalitis asociada a anticuerpos anti receptores de N-metil-D-aspartato es una patología con una incidencia creciente en la infancia durante los últimos años. Se presenta el caso de un paciente de dos años cuyo diagnóstico y el tratamiento precoz fue clave para su recuperación. Caso clínico: Paciente de 2 años que acude a urgencias traído por sus padres por alteración de conducta, junto con agitación e insomnio marcados. El cuadro clínico evoluciona con empeoramiento neurológico: inicio de movimientos coreo-atetóicos, regresión del lenguaje y crisis convulsivas que requieren ingreso en UCI. Se obtienen resultados de anticuerpos anti NMDAR positivos en LCR concluyéndose el diagnóstico. El paciente recibe tratamiento con perfusión intravenosa de corticoides e inmunoglobulinas, siendo necesario asociar Rituximab dada la escasa respuesta al tratamiento inicial. Seis meses tras el inicio del cuadro el paciente ha presentado una recuperación prácticamente total. Conclusión: Este tipo de encefalitis es potencialmente tratable y curable, pero su clínica insidiosa hace que sea necesario un alto grado de sospecha para su diagnóstico. Ante un paciente con clínica neuropsiquiátrica de inicio agudo se debe sospechar este cuadro e iniciar tratamiento lo antes posible.

ABSTRACT Introduction: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is a pathology with an increasing incidence in childhood in recent years. We report a two-year-old patient whose early diagnosis and treatment was important to his recovery. Clinical case: 2-year-old patient who comes to the emergency room brought by his parents due to behavioral alterations, agitation and insomnia. Clinical features progress: choreo-athetotic movements, language regression and seizures that require ICU. Positive anti-NMDAR antibodies in CSF, conclude the diagnosis. The patient receives treatment with intravenous infusion of corticosteroids and immunoglobulins, making it necessary to combine Rituximab. Six months after the onset of symptoms, the patient has made a practically complete recovery. Conclusion: Autoimmune encephalitis should be suspected in a patient with acute neuropsychiatric symptoms. Early diagnosis and treatment can be beneficial for the outcome.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpos antirreceptor de NMDA. Encefalitis anti-NMDA. Inmunoterapia. Síntomas neuropsiquiátricos.

KEYWORDS: Anti-NMDA receptor antibodies. Anti-NMDA encephalitis. Immunotherapy. Neuropsychiatric symptoms.

1. INTRODUCCIÓN

La prevalencia en la población infantil de la encefalitis asociada a anticuerpos antirreceptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), una patología neurológica autoinmune, ha aumentado en las últimas décadas. La etiología autoinmune constituye un 4% de todas las causas de encefalitis, siendo el 35% de los casos documentados de las mismas menores de 18 años.

Se presenta un caso de un paciente de 2 años en el que la sospecha asociada a la insaturación del tratamiento de manera empírica precoz se tradujo en una evolución favorable.

2. HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 2 años, sin antecedentes familiares ni personales de interés. No alergias ni intolerancias, no medicación habitual.

Acude a urgencias por alteración del comportamiento de cinco días de evolución. Los padres refieren durante los últimos días mayor labilidad emocional, asociado a episodios de irritabilidad muy intensa con insomnio muy marcado.

No presenta fiebre ni clínica infecciosa concomitante, tampoco cuadros infecciosos las semanas previas. La exploración física del paciente, incluida neurológica, eran normales. Ante la clínica de fluctuación del comportamiento sugerente de encefalopatía se decide ingreso para estudio.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El primer día de ingreso se realiza TAC cerebral sin encontrar patología intracraneal. Se analizan tóxicos en orina, con resultado negativo y analítica sanguínea sin hallazgos relevantes. Dada la clínica neurológica se realiza punción lumbar, con resultado normal para la bioquímica del líquido cefalorraquídeo (LCR), cultivo de virus y bacterias negativo en LCR, así como PCR de virus, bacterias y hongos negativos. Una vez descartada etiología infecciosa del cuadro encefálico se solicita estudio de autoinmunidad en el líquido.

Se realiza videoelectroencefalograma con resultado de actividad cerebral dentro de los límites de la normalidad, sin detectar anomalías epileptiformes.

Se amplía estudio de imagen realizando RMN sin alteraciones que justifiquen la clínica. Con el fin de descartar etiología paraneoplásica del cuadro se realiza radiografía torácica, ecografía abdominal y testicular con resultados normales. Se solicita estudio metabólico para descartar otras causas de clínica neurológica no filiada.

4. EVOLUCIÓN

Los primeros días de ingreso se objetivan episodios de alteración de la conducta, en los que el paciente presenta agitación psicomotriz con verborrea y lenguaje incoherente e insomnio, nivel de conciencia fluctuante y poca conexión con el medio.

Dada la clínica encefálica, una vez descartada causa infecciosa el 2º día de ingreso se inicia tratamiento con pulsos de glucocorticoides intravenosos en altas dosis que se continúa con corticoide oral. Ante respuesta parcial al mismo se añade tratamiento con gammaglobulinas.

A partir del 5º día de ingreso el paciente presenta deterioro neurológico: inicia movimientos coreo-atetósicos, con disminución de fuerza que impide deambulación. Su contacto con el entorno es cada vez menor, hasta el punto de presentar ausencia de lenguaje oral (no es capaz de nominar y presenta escasa capacidad de comprensión oral).

Tras una semana, el paciente presenta crisis convulsiva con evolución a estatus que requiere ingreso en UCI pediátrica. Durante su ingreso en UCI se recibe resultado de positividad para autoanticuerpos anti-MDAr en LCR, confirmándose el diagnóstico de sospecha de encefalitis autoinmune.

Permanece en UCI pediátrica durante 13 días, donde se inicia nueva línea de tratamiento de encefalitis autoinmune con Rituximab. Tras recuperación progresiva del nivel de alerta pasa a planta de hospitalización para continuar cuidados donde permanece tres semanas más, con evolución lenta pero favorable. A nivel neurológico en ese momento permanece con interacción fluctuante con el entorno, mutismo y ausencia de comprensión de órdenes sencillas. Respecto al trastorno de movimiento presenta con menor frecuencia movimientos coreicos. Persiste hipotonía axial moderada que impiden la deambulación, pero logra sedestación estable y sostén cefálico completo. No episodios llamativos de agresividad ni irritabilidad. No nuevas crisis. Dada la estabilidad neurológica, se decide alta.

Se realiza tratamiento ambulatorio con gammaglobulinas con mejoría clínica marcada y exponencial tras las mismas. En el momento actual, seis meses tras inicio de los síntomas, el paciente se encuentra estable. Desde el punto de vista motor es capaz de movilizarse como previo al inicio del cuadro (anda, corre e incluso sube y baja escaleras sin dificultad). No presenta movimientos discinéticos ni crisis. Se mantiene conectado con el entorno, y comprende el lenguaje aunque con dificultad en la emisión de frases. Recibe terapia logopédica y rehabilitadora con mejoría progresiva.

5. DIAGNÓSTICO

Encefalitis asociada a anticuerpos antirreceptores de N-metil-D-aspartato (NMDA)

6. DISCUSIÓN

La encefalitis es un proceso inflamatorio agudo del parénquima cerebral. Esta patología produce una disfunción a nivel neurológico y psicológico que genera una clínica característica. Puede ser consecuencia de una infección, un evento postinfeccioso (encefalomielitis aguda diseminada) o un proceso inmune (encefalitis autoinmune).

Su incidencia en nuestro medio es de 5-10 casos/100.000 habitantes/año, pudiendo duplicarse en los menores de un año, siendo la causa vírica la más frecuente. Respecto a las encefalitis autoinmunes en los últimos años se ha producido un aumento de los casos, probablemente en relación con el avance en técnicas diagnósticas de autoanticuerpos causantes.

El principal síntoma en las encefalitis es la fluctuación del nivel de conciencia, al que se suele asociar la fiebre y síntomas de focalidad neurológica. Los neonatos presentan una clínica más inespecífica, como irritabilidad, rechazo de la ingesta, apneas o crisis.

Sin embargo, esta clínica no se reproduce de manera tan evidente en el caso de las encefalitis autoinmunes, que generalmente presentan un comienzo más larvado e insidioso, de semanas meses o de evolución. La clínica que debe hacer sospechar de este cuadro son los síntomas psiquiátricos (alteración del comportamiento, ansiedad, alucinaciones, psicosis) y trastornos del sueño o del lenguaje. A lo largo de su evolución son frecuentes las crisis convulsivas, las discinesias y la disminución del nivel de conciencia. Puede existir inestabilidad autonómica, pero de manera menos frecuente en niños que en adultos.

En ellas es poco habitual encontrar fiebre o focalidad neurológica aguda y el LCR suele mostrar poca o ninguna alteración, así como las pruebas de imagen cerebral.

No se conoce su etiopatogenia, pero se relaciona con una predisposición a la autoinmunidad en un contexto tumoral o tras una viriasis. La etiología paraneoplásica es menos frecuente en niños que en adultos, pero se debe descartar en todos los casos.

Como tratamiento se utiliza la inmunoterapia: los corticoides y las inmunoglobulinas como primera línea y Rituximab o Ciclofosfamida como segunda línea. En caso de asociación tumoral se basa en la extirpación del mismo.

7. CONCLUSIONES

La encefalitis autoinmune por anti-NMDAr pesar de su escasa prevalencia es una entidad potencialmente tratable y curable, por lo que su conocimiento es crucial para un diagnóstico precoz.

El tratamiento empírico ante la sospecha clínica se relaciona directamente con la mejoría pronóstica. En la mayor parte de casos publicados la evolución tras la instauración del tratamiento inmunomodulador a pesar de ser lenta, fue favorable. En el caso de nuestro paciente se debe realizar un seguimiento exhaustivo para detectar precozmente recaídas, y continuar con tratamiento logopédico y rehabilitador para fomentar la recuperación que a día de hoy aún no es completa.

Por lo tanto, ante un paciente con clínica neuropsiquiátrica de inicio agudo o subagudo, es recomendable solicitar dentro de las pruebas de diagnóstico diferencial anticuerpos antirreceptor de NMDA en LCR e iniciar el tratamiento lo más precozmente posible.

8. ÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Permiso solicitado al comité ético.

PUNTOS DESTACADOS

La encefalitis antirreceptor de NMDA se trata de una patología potencialmente tratable y curable, por lo que su conocimiento es indispensable con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz, que es crucial para un pronóstico favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rincón López E, Rodríguez Vega H, Pietropaolo D, Mejías A. Encefalitis por anticuerpos anti-NMDA en pediatría: una entidad potencialmente tratable. *An Pediatr.* Mayo de 2015;82(5):e252-e254.
2. González Toro MC, Jadraque Rodríguez R, Sempere Pérez Á, Martínez Pastor P, Jover Cerdá J, Gómez Gosálvez FA. Encefalitis antirreceptor de NMDA: dos casos pediátricos. *Rev Neurol.* 2013;57(11):504.
3. Muñoz Bonet JI, Roselló Millet P, Morales Lozano MJ. Meningitis y encefalitis. En: López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Rey Galán C, Rodríguez Núñez A. *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos*, 5a edición. Madrid: PubliMed, 2019, pp. 234-43.
4. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, Cellucci T, Deiva K, Gallentine W, Gombolay G, Gorman MP, Hacohen Y, Jiang Y, Lim BC, Muscal E, Ndong A, Neuteboom R, Rostásy K, Sakuma H, Sharma S, Tenenbaum SN, Van Mater HA, Wells E, Wickstrom R, Yeshokumar AK, Irani SR, Dalmau J, Lim M, Dale RC. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 22 de julio de 2021;8(5): e1052.



ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR PARA EL DIAGNÓSTICO DEL MESOTELIOMA MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF MESOTHELIOMA

Marta Capilla Díez¹, Paula Bayo Juanas², María Lorena Navas Gómez³, Manuel Baladrón Segura³, María Miguel Lucero Salaverry², Sara Anabel Díaz Villareal².

¹Facultativo Especialista. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

²MIR. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

³FIR. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

Recibido: 31/08/2024
Aceptado: 02/09/2024

Correspondencia: mcapilladiez@saludcastillayleon.es
DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.52-58>

RESUMEN El mesotelioma pleural es un tumor poco frecuente, que representa menos del 2% de todas las neoplasias malignas. Una de sus principales manifestaciones clínicas es el derrame pleural secundario, lo que plantea el diagnóstico diferencial con otros tumores más frecuentes, como son el de origen pulmonar o mamario. Se presenta un caso de una mujer de mediana edad que requiere toracocentesis diagnóstica tras la situación de empeoramiento general y disnea ante pequeños esfuerzos que presenta desde hace más de 1 mes. Al realizar el análisis del líquido pleural destaca el hallazgo de clúster celulares de mediano-gran tamaño, multinucleares, vacuolados que forman acúmulos. Este hallazgo favorece la ampliación de diferentes estudios anatomopatológicos y radiológicos realizados a la paciente orientando a una sospecha de neoplasia renal y pleural izquierda. Al mes siguiente se realiza otra toracocentesis tras la presencia de derrame pleural derecho, observándose de nuevo al microscopio el mismo componente celular previo. Se realiza un estudio inmunohistoquímico que se complementa con una biopsia a la que se realiza bloque celular. Finalmente se logra gracias un trabajo multidisciplinar, diagnosticar a la paciente de mesotelioma pleural maligno de morfología epiteliode.

ABSTRACT Pleural mesothelioma is a rare tumor, representing less than 2% of all malignant neoplasms. One of its main clinical manifestations is secondary pleural effusion, which raises the differential diagnosis with other more frequent tumors, such as those of pulmonary or breast origin. We present the case of a middle-aged woman who required diagnostic thoracentesis after the general worsening and dyspnea with slight exertion that she had been experiencing for more than 1 month. When analyzing the pleural fluid, the finding of medium-large, multinuclear, vacuolated cell clusters that form accumulations was notable. This finding favors the extension of different anatomopathological and radiological studies performed on the patient, leading to a suspicion of renal and left pleural neoplasia. The following month, another thoracentesis was performed after the presence of right pleural effusion, and the same previous cellular component was observed again under the microscope. An immunohistochemical study is performed, which is complemented by a biopsy from which a cell block is performed. Finally, thanks to multidisciplinary work, the patient is diagnosed with malignant pleural mesothelioma of epithelioid morphology.

PALABRAS CLAVE: mesotelioma, derrame pleural, clúster, toracocentesis

KEYWORDS: mesothelioma, pleural effusion, cluster, thoracentesis

1. INTRODUCCIÓN

El mesotelioma es la tercera causa de tumor de origen pulmonar, tras los de origen mamario y pulmonar. La prevalencia de derrame pleural maligno secundario a neoplasias supone entre el 15-35% de todos los derrames pleurales. Este derrame presenta características de exudado (42-77%), principalmente en pacientes mayores de 60 años. Se deben realizar toracocentesis diagnósticas o evacuadoras, tanto para esclarecer su procedencia como para fines terapéuticos.

2. HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 67 años remitida desde Atención Primaria a Urgencias hospitalarias por disnea de moderados esfuerzos durante más de un mes de evolución progresando a mínimos esfuerzos, sin proceso respiratorio previo, sin fiebre documentada, sin aumento de tensión arterial, sin edemas maleolares ni pérdida de peso. Se remite para valoración, por imposibilidad de adelantar la cita con el servicio de Cardiología y un empeoramiento del estado general. Exfumadora de 10-12 cigarrillos/día durante 37 años, $(0.5 \times 37/20) = \text{IAP} = 0.93$.

Como antecedentes personales muestra alergia a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), lumbalgia, obesidad (IMC de 31.2), síndrome vertiginoso y abuso de tabaco.

Tratamientos previos: Alprazolam 0.25 mg, Tramadol 37.5 mg - Paracetamol 325 mg, Etoricoxib 30 mg, Dexametopropeno 25 mg, Paracetamol 1000 mg, Pitavastatina 2 mg, Ramipril 10 mg.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realiza radiografía de tórax donde se aprecia derrame pleural mas atelectasia en hemitórax izquierdo con desviación de estructuras mediastínicas y opacidad pulmonar en el lóbulo superior izquierdo (LSI). Se realiza toracocentesis e ingresa.

En el laboratorio se recibe un líquido pleural de aspecto anaranjado turbio. Tras procesarlo obtenemos los resultados siguientes:

- Bioquímica: Glucosa 112 mg/dl, Proteínas 4,8 mg/dl ($>3\text{mg/dl}$), LDH 151 U/L ($>171\text{ U/L}$), Albúmina 2.8 g/dl, ADA 26 U/L, pH 7.54; siendo los resultados compatibles con exudado.
- Recuento celular: Hematíes 9.900/ μl , Leucocitos 412/ μl con un predominio del 59% de mononucleares.
- Citometría de flujo: Células alta fluorescencia (HF) 41/ μl (10%).

Al microscopio óptico, con cámara Fuchs-Rosenthal y tinción panóptica rápida o Diff Quick, se aprecian clústers de células de mediano-gran tamaño, multinucleadas y vacuoladas, formando acúmulos. **Figura 1. Figura 2.**

En este punto se decide recomendar estudio anatomopatológico. Se realiza una extensión citológica, obtenida de la cámara de citología líquida, teñida con Papanicolau y se obtiene un bloque celular de Hematoxilina-eosina (HE). Se observa un frotis hipocelular con fondo con componente linfocitario de aspecto polimorfo discreto, macrófagos y grupos de células mesoteliales dispersas y en placas, algunas con cambios reactivos, formando pequeñas estructuras de aspecto papilar. Se informa como células mesoteliales reactivas con estudio inmunohistoquímico (IH): CK7, CK20, CDX2, Estrógenos, GATA-3, TTF-1, p40 negativos; WT-1 y calretinina positivos.

En el TC toraco-abdominal programado tras drenaje completo, se observan nódulos pulmonares y una lesión renal derecha, que plantean sospecha tumoral pleural izquierda y neoplasia renal.

Un mes después, la paciente acude de nuevo a Urgencias por dificultad respiratoria e ingresa en el servicio de Neumología con diagnóstico de derrame pleural izquierdo. Se envía otra muestra de líquido pleural de aspecto amarillento claro para su análisis en el laboratorio.

Se obtienen los siguientes resultados:

- Bioquímica: Glucosa 111 mg/dL, Proteínas 4,6 mg/dL (>3mg/dL), LDH 111 U/L (>171 U/L), Albúmina 2,6 g/dL, resultados compatibles con exudado.
- Recuento celular: Hematíes 1024/ μ L, Leucocitos 424/ μ L con un predominio del 59% de Mononucleares.
- Citometría de flujo: células alta fluorescencia 58/ μ L (13.7%).

Se vuelve a enviar muestra a Anatomía Patológica y en la cámara de citología líquida teñida con Papanicolaou y en el bloque celular de HE, se observa el mismo componente celular previo. Se informa como células mesoteliales reactivas con estudio IH: TTF-1, Ber-EP4 negativos y WT-1 positivo.

En un nuevo TC toraco-abdominal con contraste, se observa la desaparición del derrame pleural masivo, con persistencia de zonas de engrosamiento nodular, más acusado a nivel de la pleura diafragmática. En el pulmón izquierdo reexpandido se identifica una lesión nodular, adenopatías mediastínicas inespecíficas y otro nódulo en el segmento 6 de lóbulo inferior derecho. En la exploración abdominal destaca la existencia de una masa sólida situada en el polo inferior del riñón derecho. En el marco óseo visualizado no se observan alteraciones. Finalmente, se informa una masa renal derecha y engrosamiento pleural nodular izquierdo que sugiere malignidad.

Ante este hallazgo se programa biopsia y se vuelve a remitir muestra a Anatomía Patológica. Los cortes histológicos examinados muestran fragmentos de tejido fibroadiposo, músculo esquelético y pleural que presentan focalmente en superficie una proliferación papilar de células epitelioides con nidos sólidos, túbulos y cordones en profundidad de bordes infiltrativos. Está constituida por células de hábito epitelioides de citoplasmas poligonales amplios, eosinófilos y núcleos ovalados e irregulares, con moderada anisocariosis, elevada relación núcleo/citoplasma, hiper cromáticos, o de cromatina vesiculosa y con ocasional nucleolo. Score atipia nuclear: 2 (moderada). Hay un índice mitótico moderado (6 mitosis /2 mm²). Score índice mitótico: 3 (alto). El grado nuclear es 2 (2+3= 5). No se identifica necrosis. Dichas células neoplásicas se localizan en el seno de un estroma con ligera reacción desmoplásica y cambios mixoides. En uno de los fragmentos se observan algunos espacios alveolares.

Figura 3.

Estudio IH: TTF-1, PAX-8, p40 negativos y Calretinina, CK5/6, WT-1, D2-40 positivos. Índice de proliferación celular cuantificado mediante Ki67 del 15% y pérdida de expresión de BAP-1.

Todo ello siendo compatible con mesotelioma pleural maligno. **Figura 4.**

4. EVOLUCIÓN

A pesar del mal pronóstico debido a la extensión tumoral metastásica en el riñón, la paciente comienza tratamiento por parte de oncología con quimioterapia con esquema Cisplatino/Permetrexed según recomendación de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines 2022. Ante la aparición de vómitos como efecto secundario, se pauta Netupitant/Palonosetron.

La paciente presentó una reacción infusional en la administración de la sexta dosis. Posteriormente se confirmó reacción alérgica a cisplatino, por lo que se cambió a Nivolumab 360 mg iv/21d. A todo ello, se suman los ingresos hospitalarios reiterados por infecciones de repetición.

Un año después, en el seguimiento, el TC muestra estabilización de la lesión neoplásica pleural. Sin embargo, en el siguiente control al año, el TC presenta un mayor engrosamiento pleural izquierdo, junto con aumento del tamaño de las adenopatías mediastínicas y aparición de derrame pleural derecho; además de evidenciar nuevas lesiones óseas esclerosas, compatibles con imágenes de metástasis óseas.

Por todo ello, según las guías actuales, había escasas opciones terapéuticas. Al excluir por toxicidad el Cisplatino, la opción más viable es el tratamiento con Pemetrexed, o bien usar Vinorelbina o Gemcitabina, aunque presentan peores resultados. Como conclusión, se debe reiniciar tratamiento con Pemetrexed.

5. DIAGNÓSTICO

Mesotelioma pleural maligno, de morfología epiteliode, con grado histológico bajo, irresecable. Carcinoma células renales metastásico.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El derrame pleural es una entidad clínica frecuente en distintas neoplasias, siendo en ocasiones la primera manifestación de la enfermedad. El estudio de este líquido es de especial importancia a la hora de descartar malignidad; para ello, es relevante destacar el papel de los servicios de Análisis Clínicos de todos los hospitales.

La citometría de flujo es el método automatizado de apoyo al recuento manual “gold standard” en la diferenciación de poblaciones celulares. A su vez, informa el porcentaje de alta fluorescencia, lo que alerta a los profesionales del laboratorio de Análisis Clínicos para realizar una tinción rápida que permita descartar la presencia de células atípicas.

Aunque existen discrepancias en cuanto a los puntos de corte, los últimos estudios recomiendan un valor de HF/ $\mu\text{L} \geq 17$ o entre 2,1-7,9% HF, como posible indicador de malignidad que deberá investigarse. Puesto que dentro de las HF se incluyen células benignas, reactivas y neoplásicas, para aumentar la especificidad diagnóstica se debe realizar confirmación por citología anatomopatológica. **Tabla 1.**

En estos casos, los especialistas de Anatomía Patológica son fundamentales para filiar la procedencia del derrame pleural.

El principal diagnóstico diferencial del derrame pleural como manifestación de un mesotelioma pleural epiteliode es el carcinoma metastásico. Para facilitar este diagnóstico, se usa un panel constituido por varias tinciones IH, en concreto un mínimo de dos marcadores mesoteliales y dos de carcinoma.

La positividad de dos o más tinciones de diferenciación mesotelial (WT-1, CK5/6 Calretinina y D2-40), junto con la negatividad de dos o más marcadores de carcinoma (TTF-1, p40 y PAX-8) orientan el juicio diagnóstico a un origen mesotelial, como primera opción un mesotelioma pleural.

La negatividad para TTF-1, descartaría un adenocarcinoma pulmonar, y la negatividad de p40 descartaría el carcinoma escamoso. Además, PAX-8 negativo ayuda a descartar un carcinoma metastásico de origen ginecológico principalmente. En conjunto, TTF-1 y PAX-8 negativos descartan el carcinoma metastásico de origen tiroideo.

En adición, la pérdida de expresión de la proteína BAP-1 (estudiada por técnicas de IH) ayuda a confirmar la presencia de malignidad y descartar la presencia de una proliferación mesotelial reactiva.

Destacamos la importancia de la participación de un equipo multidisciplinar como la base para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

7. ÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

No existe conflicto de intereses.

PUNTOS DESTACADOS

La presencia de clúster celulares en los diferentes líquidos biológicos observados al microscopio debe ser informada debido a la importancia del posible origen celular. Por ello es importante la colaboración del Laboratorio clínico para obtener un diagnóstico correcto.

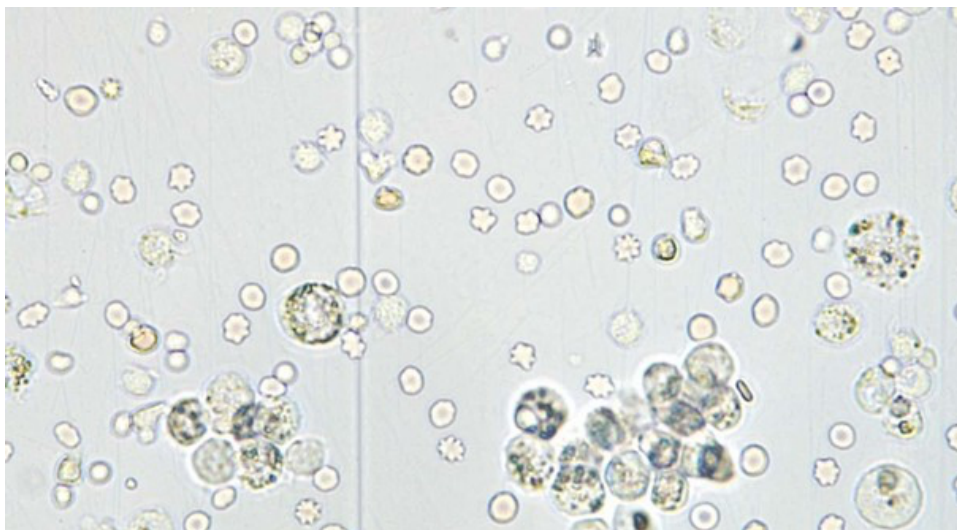
IMÁGENES

Figura 1. En la imagen se observan clústers de células junto con abundantes hematíes y algunos leucocitos en cámara de Fuchs-Rosenthal con microscopio óptico a 40x.

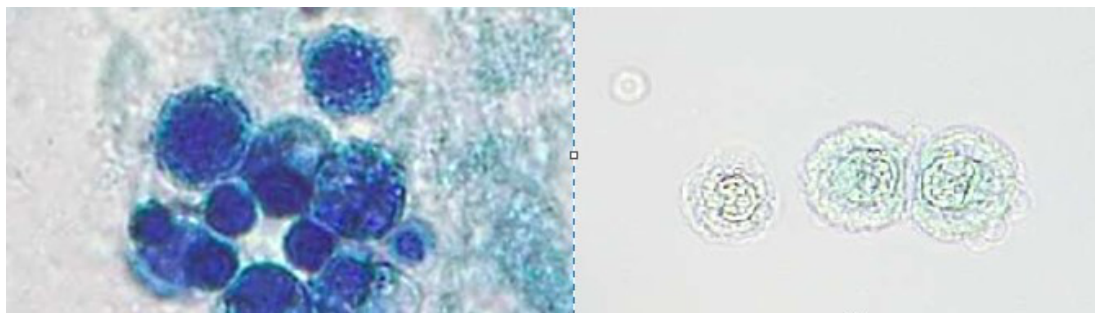


Figura 2. Clúster de células con núcleos aumentados con tinción en el microscopio óptico.

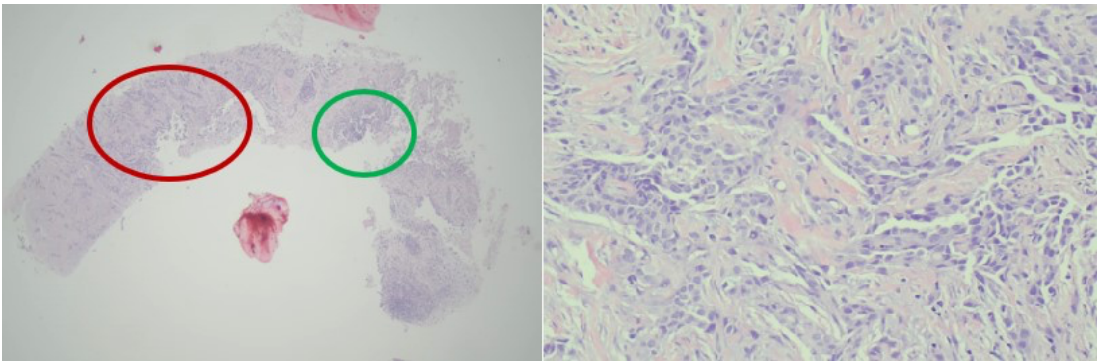


Figura 3. Biopsia con Hematoxilina 2.5x. A la izquierda se observa en rojo la zona con proliferación tumoral y en verde la zona de epitelio respiratorio normal. A la derecha, a mayor aumento (10x), la zona de proliferación tumoral.

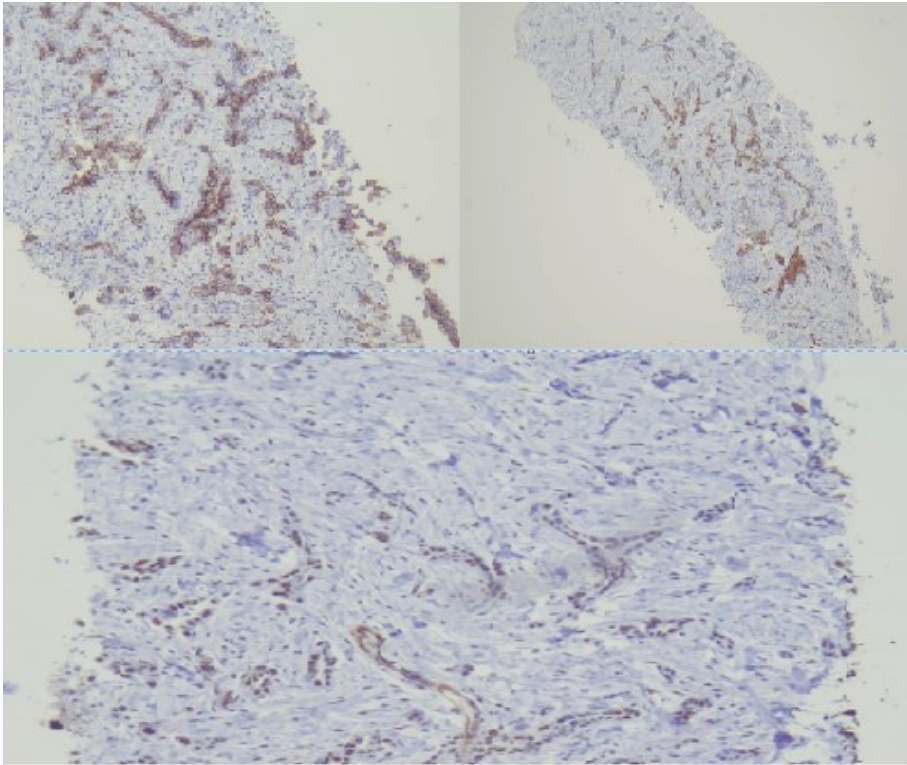


Figura 4. Biopsia con tinciones de diferenciación mesotelial. Imagen superior izquierda: anticuerpo monoclonal D2-40 positiva. Imagen superior derecha: proteína Calretinina positiva. Imagen inferior: factor de transcripción WT-1 positivo.

Autor (año)	Analizador	Punto de corte HF-BF		Sensibilidad		Especificidad	
Wong-Arteta et al. (2019)	Sysmex XN-350	HF-BF %: no calculado	HF-BF/μL: ≥17	-	91%	-	79%
Rastogi et al. (2019)	Sysmex XN-1000	HF-BF %: 4,05	HF-BF/μL: >17	62,5%	70,8%	71,3%	66,2%
Wu w et al. (2019)	Sysmex XN-9000	HF-BF %: 5,06	HF-BF/μL: 29,5	81,5%	71,4%	71,3%	61,8%

Tabla 1. Estudios con recomendaciones para informar células de alta fluorescencia en HF/μL y %HF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrera M, Ruiz M, Caro A, Luis B. Estudio de células de alta fluorescencia en líquidos biológicos para el cribado de patología tumoral, Curso de formación continuada: Actualizaciones en el laboratorio clínico, AEBM-ML, Tema 5, 2023-2024, 1-17.
2. Rastogi L, Dass J, Arya V, Kotwal J. Evaluation of highfluorescence body fluid (HF-BF) parameter as a screening tool of malignancy in body fluids, Indian J Pathol Microbiol. 2019, 62(4):572-577.
3. WongArteta J, Gil-Rodríguez E, Cabezón-Vicente R, Bereciartua-Urbieta E, Bujanda L. High fluorescence cell count in pleural fluids for malignant effusion screening, Clin Chim Acta. 2019; 499:115-117.
4. Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A, Husain AN et al. WHO Classification of Tumors of the Pleura and Pericardium since the 2015, J Oncol torácico. 2022; 17(5):608-622.
5. Ensani F, Nematizadeh F, Irvanlou G. Accuracy of immunohistochemistry in evaluation of malignant pleural and peritoneal effusions, Pol J Pathol. 2011; 2: 95-100.
6. King JE, Thatcher N, Pickering CA, Hasleton PS. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data, Histopathology. 2006; 48(3):223-32.
7. Capilla DB, Schulte JJ, Husain AN, Krausz T, Application of immunohistochemistry in the diagnosis and treatment of malignant mesothelioma, Transl Lung Cancer Res. 2020; 9(1): S3-S27.
8. Sandeck HP, Røe OD, Kjærheim K, Willén H, Larsson E. Re-evaluation of histological diagnoses of malignant mesothelioma by immunohistochemistry, Diagnostic Pathology. 2010, 5:47.



LA FUSIÓN DEL CROMOSOMA 2: UN HITO EN EL ORIGEN DE LA ESPECIE HUMANA

THE FUSION OF CHROMOSOME 2: A MILESTONE IN THE ORIGIN OF THE HUMAN SPECIES

Carmen M^a Reillo Sánchez

Facultativo Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España.

Recibido: 03/08/2024

Aceptado: 08/08/2024

Correspondencia: carmen_reillo@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.59-63>

RESUMEN El evolucionismo ha venido defendiendo hasta hoy que todo aquello que conocemos, la vida y por supuesto el ser humano, por muy complejos que sean, se han formado progresivamente por azar a partir de elementos más simples. del desorden se pasó al orden, de lo simple a lo complejo y todo gracias a un lento proceso de evolución que puede ser explicado sin apelar a ningún agente externo a la propia materia, solo exclusivamente al azar. con cada hallazgo científico se acentúan más las sospechas de que la vida es mucho más sofisticada de lo que permite suponer un mecanismo ciego propuesto por el evolucionismo. señalar graves defectos de la teoría no implica cambiarla del todo ni de inmediato, pero sí revisar sus hipótesis y crear una nueva teoría que explique mejor los hechos. la biología humana basada en el evolucionismo se enfrenta hoy a un gran interrogante ¿cómo pudo el simio convertirse en hombre, mediante los mecanismos propuestos por Darwin?

ABSTRACT Evolutionism has long maintained that everything we know, including life and, of course, the human being, no matter how complex, has gradually formed by chance from simpler elements. Order arose from disorder, the simple evolved into the complex, all thanks to a slow process of evolution that can be explained without invoking any agent external to matter itself, relying solely on chance. With each scientific discovery, doubts grow stronger that life is far more sophisticated than what a blind mechanism proposed by evolutionism would suggest. Pointing out serious flaws in the theory does not mean it should be completely or immediately discarded, but it does call for a review of its hypotheses and the creation of a new theory that better explains the facts. Human biology based on evolutionism now faces a major question: How could the ape have become a man through the mechanisms proposed by Darwin?

PALABRAS CLAVE: evolucionismo, origen, azar, fusión de cromosomas

KEYWORDS: Evolutionism, origin, chance, Chromosome fusion

INTRODUCCIÓN

Explicar los procesos y mecanismos que dan lugar a la aparición de una nueva especie, lo que en biología se denomina *especiación*, no resulta fácil. Que un grupo de individuos de una especie se separe del resto, constituyendo otra nueva diferente, es lo que llamamos evolución; esta teoría propuesta por Darwin en 1859 en su famoso libro “El origen de las especies” no está libre de polémica. Dentro de la comunidad científica nadie duda de la realidad del hecho evolutivo, pero sí se cuestiona cómo se produce, es decir, cuáles son sus causas, sus mecanismos, y de qué manera se ha ido desarrollando. Parece que, el camino seguido por la evolución no ha sido una línea recta, sino más bien un gran arbusto con múltiples ramificaciones.

La teoría de la evolución se basa en la idea central de la selección natural, en la que las especies evolucionan a lo largo del tiempo como resultado de la variación genética y de aquellos rasgos que confieren a los individuos ventajas adaptativas en un medio específico. Por variación genética, entendemos todas aquellas mutaciones que se producen de manera aleatoria y que ofrecen una ventaja adaptativa. **Pero... ¿Es así como sucede en realidad?**

Para poder comprender mejor esta teoría podemos ver dos ejemplos:

1. Los seres humanos y otros homínidos (grandes simios: chimpancés y orangutanes) perdimos la capacidad de sintetizar nuestra propia vitamina C, de hecho, su déficit nos causa una enfermedad llamada escorbuto. Esta situación es atípica en los mamíferos, ya que animales como la vaca o el perro mantienen esta capacidad. El gen que codifica para una enzima (L-gulonolactona oxidasa o “GULO”) es el responsable de convertir el precursor de la vitamina C en el producto final, si observamos este gen, vemos que en los seres humanos no es funcional, debido a una mutación por delección (pérdida de material genético) y que esa delección es compartida con los grandes simios. En términos biológicos, parece razonable pensar que esa mutación tuvo lugar una sola vez en el antecesor común y que se ha heredado en las distintas especies de esa “rama”. La pérdida de la función de GULO no parece haber supuesto una desventaja selectiva para los primates de aquel momento; probablemente porque tenían una dieta rica en vitamina C.
2. Otro ejemplo para analizar sería el caso de la anemia falciforme. Esta enfermedad es una hemoglobinopatía producida por una mutación en el gen de la cadena beta de la hemoglobina; esta nueva variante “mutada” la llamamos hemoglobina S y se ha relacionado con una protección contra la malaria en los individuos heterocigotos, aunque no así en los homocigotos. Dicha relación de protección en heterocigotos se evidencia con una menor parasitemia y de aparición más tardía. Esto se puede explicar debido a que estos pacientes presentan hematíes más frágiles, se rompen fácilmente por lo que el parásito productor de la malaria, *Plasmodium falciparum*, no puede terminar su ciclo vital allí. Esta “inmunidad” hace que los individuos heterocigotos sobrevivan a la malaria, que a su vez tendrán descendencia, que heredará también el gen mutado, razón por la cual la enfermedad no ha desaparecido en zonas endémicas de África. En términos de eficacia biológica, podemos decir que estar enfermo, en determinadas circunstancias, presenta ventajas.

Estos ejemplos parecen apoyar la teoría darwinista de la evolución, donde mutaciones aleatorias han supuesto ventajas y se han ido seleccionando los individuos mejor adaptados al medio. Pero... ¿cómo suceden estos cambios?, es decir, ¿cómo suceden estas mutaciones aleatorias?

Cuando comencé a estudiar Biología y empiezas a comprender los mecanismos genéticos, en pleno “boom” del genoma humano, recuerdo quedar impresionada por la cantidad de información que se puede almacenar en él y la enorme “plasticidad” que presenta. El ADN contiene en sí mismo la habilidad de mutar, una de las propiedades más importantes es la fidelización en la replicación del ADN, es la forma de perpetuar nuestra información genética; sin embargo, este proceso no es perfecto y la ADN polimerasa, la enzima encargada de la replicación, comete errores. Su tasa de error es de 1 error por cada 100.000 nucleótidos incorporados. Parece mucho, sin embargo, esta enzima también tiene cierta capacidad para reparar sus errores, que, junto con otros mecanismos de reparación, hacen que la tasa final de errores sea 1 error por cada mil millones de nucleótidos. Si lo observamos en términos de eficacia biológica, esta capacidad de mutar genera diversidad biológica y permite a los individuos adaptarse mejor

al medio. Estamos, por tanto, evolucionando todo el tiempo, nuestro ADN contiene multitud de mutaciones unas nos causaran enfermedades y otras no.

Debemos preguntarnos, yo al menos lo hago, si este mecanismo azaroso de las mutaciones, propuesto por la evolución darwinista, es cierto o si hay algo más. Esta especie de lotería biológica para explicar el origen y evolución de la vida, así como para explicar la gran complejidad que muestra el mundo natural, apelando solo y exclusivamente al azar, parece un poco atrevido. El azar multiplicado por azar solo produce más azar y no el orden que implican los procesos biológicos. Asumir que todo es producto de la casualidad de las mutaciones y de la selección natural es un acto de fe y no una comprobación científica.

Según la teoría darwinista, es el ambiente el que selecciona las mutaciones ya presentes en el individuo, pero hemos comprobado que esto no siempre es así. La epigenética nos ha enseñado que existen mecanismos que regulan cómo y en qué grado deben expresarse ciertos genes. En esencia, todas las células tienen el mismo material genético, sin embargo, no todas ellas expresan los mismos genes, cada tipo celular, dentro de cada tejido tiene un programa diferente, de modo que solo expresan los genes que necesitan. Una de las características del epigenoma es que no es estático y puede modificarse. La relación entre la epigenética y el ambiente es fundamental para entender cómo los factores externos pueden influir en la expresión génica y, por ende, en el fenotipo sin alterar la secuencia del ADN. Muchos estudios han ayudado a establecer el campo de la epigenética ambiental y han mostrado cómo el ambiente puede influir en la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos, un área que continúa expandiéndose con investigaciones más recientes. Por tanto, el ambiente sí puede provocar cambios y no solo "seleccionar" como nos dice la teoría darwinista.

De manera similar, el estudio de la epigenética se complementa con el conocimiento del número de cromosomas. Resulta notable, que los seres humanos tenemos 46 cromosomas, organizados en 23 pares, mientras que los chimpancés, gorilas y orangutanes tienen 48 cromosomas, organizados en 24 pares. Cabe recordar, que los organismos no podemos tener un número impar de cromosomas debido a que la división celular ha de ser precisa y equilibrada tanto en la mitosis como en la meiosis. La conservación de un número par de cromosomas asegura una correcta segregación de los cromosomas y asegura la estabilidad genética. Si comparamos el material genético de humanos y chimpancés, se pone de manifiesto que la separación de ambos grupos se debió a reestructuraciones genómicas y cambios en los genes que controlan el desarrollo embrionario más que a una acumulación de mutaciones adaptativas en el seno de una población dirigida por la selección natural. Pero **¿Cómo y cuándo se produjo esta diferencia de números cromosómicos?** Y, sobre todo, **¿qué papel tiene esta diferencia en el origen de nuestra especie?**

Los reordenamientos cromosómicos, han supuesto una fusión cromosómica con disminución de los 48 cromosomas presenten en orangután, gorila y chimpancé a los 46 cromosomas en el Homo, en el que el par número 2 parece que procede de dos pares fusionados.

La teoría de la fusión del cromosoma 2 en humanos es una idea fascinante que se refiere a la observación de que el cromosoma 2 en humanos parece ser el resultado de la fusión de dos cromosomas ancestrales en los primates. Esta teoría proporciona una explicación importante para la evolución cromosómica y ha sido respaldada por varias líneas de evidencia.

Fueron **Joe Hin Tjio y Albert Levan en 1956** los que determinaron la dotación cromosómica, en la especie humana, estableciendo los 46 cromosomas. La clave para este descubrimiento fue la introducción de nuevas técnicas de cultivo de fibroblastos y el tratamiento con colchicina, que permite su observación en metafase. Estas técnicas no permitían todavía hacer estudios comparativos entre ambas especies y no fue hasta más tarde, cuando las técnicas citogenéticas evolucionaron y permitían, ver el patrón de bandas de los cromosomas cuando se puso de manifiesto que nuestro segundo cromosoma en tamaño es el resultado de la fusión de dos cromosomas de nuestros parientes evolutivos más próximos.

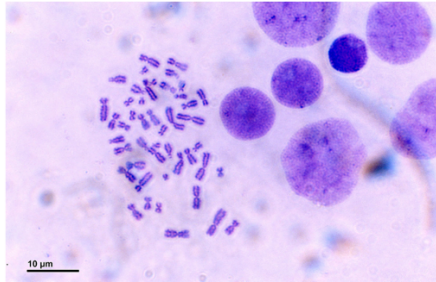


Imagen 1. Cromosomas de una célula humana. Reproducción actual del proceso realizado por Tjio. Tinción Giemsa. Fuente: https://es.m.wikipedia.org/wiki/Joe_Hin_Tjio

De hecho, los reordenamientos cromosómicos, aunque son anomalías poco frecuentes, podemos encontrarlas de varios tipos, en unas ocasiones se traducirán en patologías y otras en cambio no. Uno de los reordenamientos más comunes son las translocaciones robertsonianas, que involucran a cromosomas acrocéntricos y que ocurre cuando dos cromosomas acrocéntricos se fusionan en el centrómero, formando un solo cromosoma. En este tipo de fusión, los brazos largos de los cromosomas se unen, y los brazos cortos se pierden. La pérdida de este material genético no es crucial y los individuos no presentan alteraciones, es lo que llamamos translocaciones balanceadas.

Años más tarde, con la llegada de las técnicas moleculares, se pudo caracterizar en profundidad tal reordenación cromosómica y se observó que en el centro de nuestro cromosoma 2 existen secuencias de ADN teloméricas y subteloméricas que solo se encuentran en los extremos de los cromosomas, lo que confirmaba su fusión. Los estudios posteriores revelaron que no solo se produjo una fusión “limpia” sino que faltaban algunas regiones y secuencias correspondientes a zonas subteloméricas presentes en los dos cromosomas que se fusionaron en nuestra especie. Es decir, que en la fusión debió haber pérdidas y reordenamientos de los dos cromosomas originariamente independientes. La presencia de restos de un segundo centrómero en el cromosoma 2 humano, ahora inactivo, también apoya la idea de fusión.



Imagen 2: El cromosoma 2 humano tiene su origen en la fusión de dos de los cromosomas de los grandes simios Orangután, Gorila y Chimpancé con quienes compartió antepasados comunes (Modificado de J.J. Yunis and O.Prakash “The origin of Man: A Chromosomal pictorial legacy”, Science, 1982,215,1525).

Las reordenaciones cromosómicas surgieron en etapas tempranas de la evolución eucariota, hace aproximadamente entre 1.500 y 2.000 millones de años, reflejando un proceso fundamental en la diversificación y complejidad genética de los organismos.

De hecho, análisis en Neanderthales confirman que estos ya las presentaban, las estimaciones por distintos métodos van desde 0,75 a 4,5 millones de años. Como se ha mencionado anteriormente, el número de cromosomas es importante para la estabilidad y reproducción de la especie por lo que esta fusión pudo constituir un mecanismo eficaz de aislamiento reproductivo.

Estudios de expresión génica han mostrado que algunos genes localizados cerca de la región de fusión en el cromosoma 2 presentan patrones de expresión que son diferentes entre humanos y otros primates. Esto sugiere que la fusión cromosómica podría haber influido en la evolución de características específicas. De hecho, estos genes cercanos a la zona de fusión se expresan predominantemente en tejidos clave como son cerebro y gónadas lo que podría explicar el desarrollo de características distintivas en nuestra especie. La fusión cromosómica puede haber introducido cambios en la estructura epigenética que afectan la expresión génica. La proximidad de genes

importantes a la zona de fusión podría haber alterado la regulación de estos genes, ya sea a través de modificaciones en la accesibilidad del ADN o cambios en la interacción con elementos reguladores, contribuyendo a diferencias evolutivas significativas en comparación con otros primates.

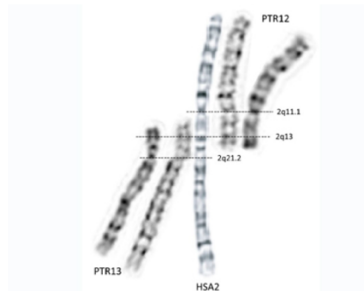


Imagen 3: comparación del patrón de bandas del cromosoma 2 humano (HSA2) con los cromosomas 12 y 13 del chimpancé (PTR12 y PTR13, respectivamente). 2q21;2q13; 2q11.1 son las distintas regiones de nuestro cromosoma 2 que, en la zona de la fusión, corresponden a los cromosomas 12 y 13 del chimpancé. HSA-Homo Sapiens; PTR-Pan Troglodites, es decir chimpancé. Fuente: *Molecular Cytogenetics*

CONCLUSIONES

En resumen, la teoría de la fusión del cromosoma 2 en humanos está respaldada por una base de evidencia genética y estructural (estudios de estructura y expresión genética). Aunque no se considera que la fusión por sí sola haya sido la causa directa de las diferencias evolutivas significativas, este evento cromosómico, puede haber facilitado otros cambios genéticos que contribuyeron a la diferenciación de los humanos modernos. Este fenómeno demuestra cómo la genética evolutiva puede explicar los cambios en el número y estructura de los cromosomas a lo largo del tiempo, pero si bien el azar juega un papel significativo en la generación de variabilidad genética a través de mutaciones y eventos cromosómicos, no podemos atribuirle todo el peso a este factor en la evolución y adaptación de nuestra especie. Queda patente la extraordinaria complejidad y capacidad de nuestro genoma para adaptarse y evolucionar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dolinoy DC, Jirtle RL. Environmental epigenomics in human health and disease. *Environ Mol Mutagen*. 2008 Jan;49(1):4-8.
2. Tjio J, Levan A. The chromosome number of Man. *Hereditas*,1956; 42(1-2): 1-6.
3. Ildo JW, Baldini A, Ward DC, Reeders ST, Wells RA. Origin of human chromosome 2: an ancestral telomere-telomere fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Oct 15;88(20):9051-5.
4. Duque P, Vieira CP, Bastos B, Vieira J. The evolution of vitamin C biosynthesis and transport in animals. *BMC Ecol Evol*. 2022 Jun 25;22(1):84.
5. Gómez-Díaz E, Ranford-Cartwright L. Evolutionary race: Malaria evolves to evade sickle cell protection. *Cell Host Microbe*. 2022 Feb 9;30(2):139-141.
6. Slijepcevic P. Telomeres and mechanisms of Robertsonian fusion. *Chromosoma*. 1998 May;107(2):136-40.
7. Brockman R. The End of Evolution. *Psychodyn Psychiatry*. 2024 Mar;52(1):46-67
8. Noble D. Physiology is rocking the foundations of evolutionary biology. *Exp Physiol*. 2013 Aug;98(8):1235-43.



DIFERENCIACIÓN DE CRISTALES EN EL SEDIMENTO URINARIO OBSERVATION OF CRYSTALS IN URINARY SEDIMENT

Víctor Mínguez-Velasco¹, Marta Capilla Díez², María Lorena Navas Gómez³

¹Técnico de Laboratorio Clínico y Biomédico. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España. Alumno de Investigación, Área de Fisiología. Grado en Medicina. Facultad de Medicina de Valladolid, España.

²Facultativo Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

³FIR. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

Recibido: 28/08/2024

Aceptado: 03/09/2024

Correspondencia: victor.minguez@estudiantes.uva.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.64-66>

DESCRIPCIÓN DE LOS CRISTALES MÁS FRECUENTES EN EL SEDIMENTO URINARIO

La orina contiene una gran cantidad de solutos, que en condiciones ideales (concentración, temperatura y pH) forman los denominados cristales: formas geométricas definidas de forma característica. Aún así, no todos los solutos precipitan formando cristales si no se cumplen dichos requerimientos. Poseen una estructura homogénea que se delimita por superficies planas, resultado de una disposición atómica interna ordenada. La mayoría de ellos son visibles con el microscopio óptico, siendo minoritarios los cristales submicroscópicos, como las apatitas (cristales de aspecto falsamente amorfo).

El origen de los cristales puede ser fisiológico o no fisiológico. En los fisiológicos, se pueden evidenciar como resultado de un proceso patológico o no, eliminándose por la orina y formando parte de la composición bioquímica humana. Un ejemplo que describiremos en esta infografía son los catabolitos de reacciones bioquímicas finales, tales como: oxalatos, ácido úrico y fosfatos. También se mencionan los cristales de presencia anormal, que no están presentes en la orina: cistina, tirosina, xantina, bilirrubina; entre otros.

Destacamos la presencia de los tres tipos de cristales más frecuentes en la clínica en función del pH:

- **Cristales de ácido úrico:** Son cristales pleomorfos (diamante, prisma romboide, roseta), son incoloros, aunque adoptan un color amarillo o rojo amarillado debido a la presencia de un pigmento adherido a su superficie (uridina), presentan un pH 5-5,5; no siempre indican enfermedad. Patologías relacionadas: gota, aumento del metabolismo de las purinas, estados febriles agudos, nefritis crónica.
- **Cristales de oxalato cálcico:** Monohidratado: esferas ovaladas o discos biconcavos ("mancuernas"), dihidratado: octaédricos ("en forma de sobre"), ambos tipos incoloros. Son propios del pH ácido, pero pueden aparecer en pH neutro y alcalino. Aparecen con altas dosis de vitamina C, tomate, espinacas, ruibarbo, ajo, naranja y espárragos. Patologías: intoxicación por etilenglicol; diabetes; hepatopatías; nefropatía crónica grave; hipercalcemia intensa.
- **Cristales de fosfato amónico magnésico (fosfato triple):** También llamados estruvita, presentan distintas formas: forma en "tapa de ataúd", en trapecio (bastante frecuentes) y en "helecho" (menos habitual); son incoloros, presentan un pH básico y están relacionados con bacterias que degradan la urea, tales como: *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Proteus spp*, *Morganella spp*, *Ureaplasma spp*, *Corynebacterium urealyticum*.

PALABRAS CLAVE: cristalluria, ácido, básico, pH

KEYWORDS: crystalluria, acid, basic, pH



Imagen 1. Cristales de ácido úrico: En la imagen izquierda, aparece el cristal en su presentación habitual. En la imagen derecha, aparece una formación particular denominada “macla”, cuya presencia es sugerente de alto potencial litogénico.

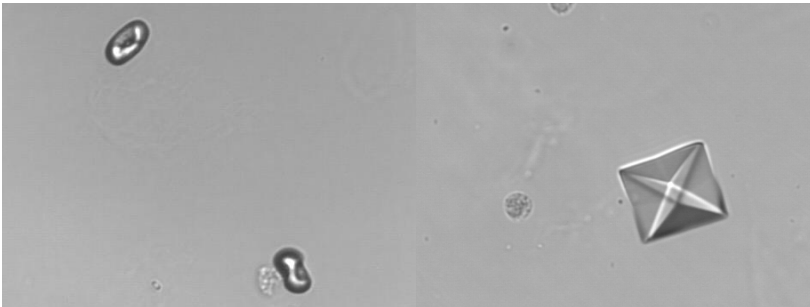


Imagen 2: Cristales de oxalato cálcico: En la imagen izquierda, aparecen los cristales en su forma monohidratada. En la imagen derecha, aparece la forma dihidratada.

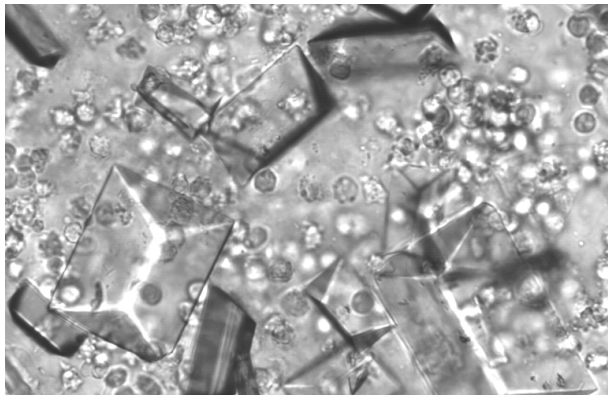


Imagen 3: Cristales de fosfato triple, acompañados de numerosos leucocitos en el contexto de una infección del tracto urinario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Althof S, Heintz R. El sedimento urinario. 6ª Edición. España. Editorial Medica Panamericana, 2000, 152 páginas.
2. Dalet F, del Río G. Infecciones urinarias. España. Editorial Medica Panamericana, 1998, 500 páginas.
3. Davo BB. Cristales de oxalato cálcico: por qué se forman y cómo prevenirlos [Internet]. Terapias del mar. 2023 [citado el 27 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.fundacionrenequinton.org/blog/cristales-oxalato-formacion-prevencion/>
4. Fogazzi GB. Urinary sediment: An integrated view. Londres, Inglaterra: Hodder Arnold; 1998. 160 pages.
5. García-Perdomo HA, Solarte PB, España PP. Fisiopatología asociada a la formación de cálculos en la vía urinaria. Rev Urol Colomb / Colomb Urol J [Internet]. 2016;25(2):109–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.uroco.2015.12.012>



CAENORHABDITIS ELEGANS COMO MODELO ANIMAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA CAENORHABDITIS ELEGANS AS A RESEARCH ANIMAL MODEL

Elena Caldero-Escudero, Silvia Romero-Sanz

Estudiantes de doctorado en Investigación Biomédica, Instituto de Biología y Genética Molecular. Universidad de Valladolid y CSIC, España

Recibido: 27/08/2024
Aceptado: 01/09/2024

Correspondencia: elena.caldero@uva.es
DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.67-69>

CAENORHABDITIS ELEGANS COMO MODELO ANIMAL DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Caenorhabditis elegans (*C. elegans*) es un nematodo no parásito ampliamente utilizado como modelo animal de investigación científica. Se trata de un animal pluricelular con tejidos y anatomía simple, que alcanza un número fijo de células en su etapa adulta, 959, de las cuales 302 son neuronas [1]. Es precisamente su sencillez lo que le confiere un gran valor como modelo animal. La simplicidad de este nematodo facilita la comprensión de complejas vías de señalización celular en mamíferos, como los procesos neurodegenerativos, cuyo mecanismo bioquímico en animales más evolucionados sigue siendo objeto de debate [2]. Además, el genoma de *C. elegans* está completamente secuenciado, convirtiéndolo en una herramienta poderosa para el estudio de la genética, pues más del 60% de sus genes son ortólogos a genes de enfermedades humanas [3]. Otros puntos a favor de su uso en investigación residen en su fácil manejo, pequeño tamaño (1 mm en edad adulta), elevada descendencia, corto ciclo de vida (20 días), transparencia y modestos costes económicos. Debido a esas ventajas, *C. elegans* se utiliza ampliamente en diversos campos de investigación como la genética, el desarrollo, el metabolismo, la neurodegeneración y el envejecimiento, entre otros [4-8]. *C. elegans* es una herramienta poderosa en el desarrollo de la investigación básica que indudablemente sirve de soporte a la investigación clínica, proporcionando modelos simples y eficaces para el estudio de procesos biológicos complejos, enfermedades humanas, y potenciales tratamientos.

PALABRAS CLAVE: *C.elegans*, modelo animal, investigación básica

KEYWORDS: *C. elegans*, research animal model, basic research

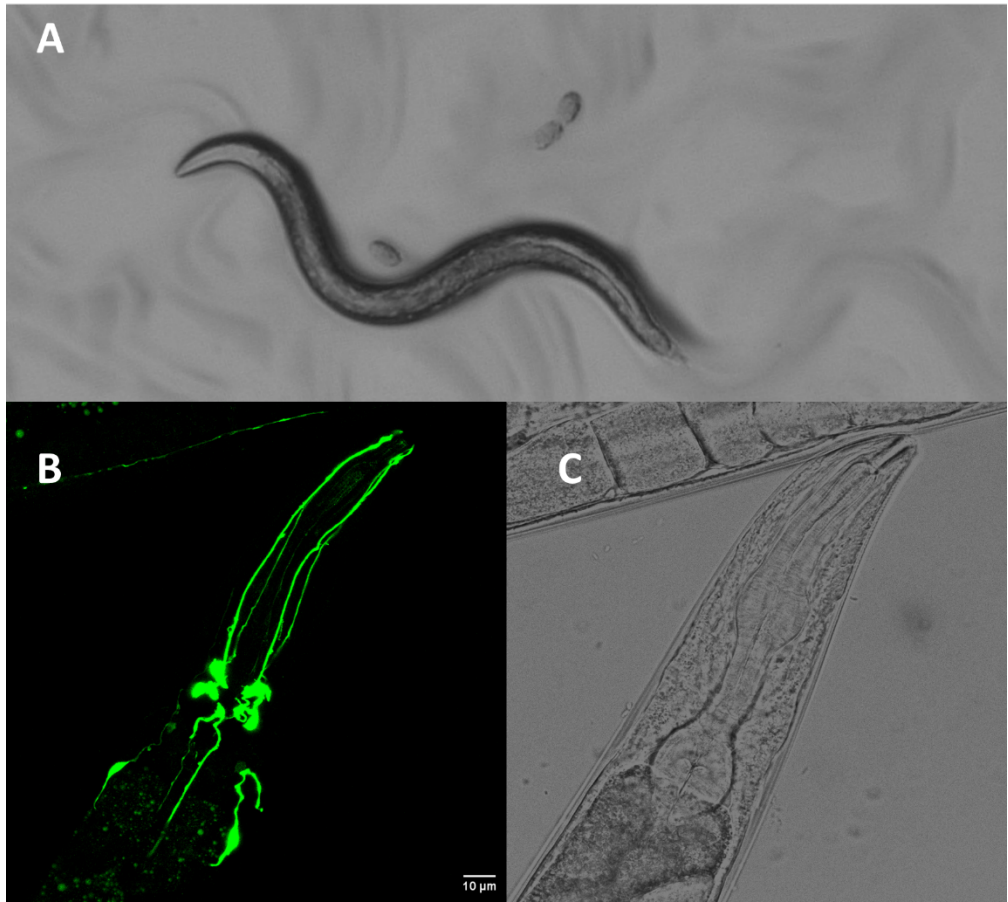


Imagen 1. A) *C. elegans* adulto con huevos. **B)** Imagen confocal de fluorescencia de la cabeza de un *C. elegans* de la cepa BZ555, que expresa GFP bajo el promotor específico de las neuronas dopaminérgicas. **C)** Imagen de transmitancia del mismo *C. elegans* de la imagen B, donde también se aprecia la faringe del nematodo

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruszkiewicz JA, Pinkas A, Miah MR, et al. *C. elegans* as a model in developmental neurotoxicology. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;354:126-135. doi:10.1016/j.taap.2018.03.016
2. Caldero-Escudero E, Romero-Sanz S, De la Fuente S. Using *C. elegans* as a model for neurodegenerative diseases: Methodology and evaluation. *Methods Cell Biol.* 2024;188:1-34.
3. Corsi AK, Wightman B, Chalfie M. A Transparent window into biology: A primer on *Caenorhabditis elegans*. In: *WormBook: The Online Review of C. elegans Biology* [revista en Internet]. Pasadena (CA): WormBook; 2005-2018. [acceso 26 de agosto de 2024] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299460/>

4. Romero-Sanz S, Caldero-Escudero E, Álvarez-Illera P, et al. SERCA inhibition improves lifespan and healthspan in a chemical model of Parkinson disease in *Caenorhabditis elegans*. *Front Pharmacol*. 2023;14:1182428. Published 2023 May 22.
5. Markaki M, Tavernarakis N. *Caenorhabditis elegans* as a model system for human diseases. *Curr Opin Biotechnol*. 2020;63:118-125.
6. Weiser A, Hermant A, Bermont F, et al. The mitochondrial calcium uniporter (MCU) activates mitochondrial respiration and enhances mobility by regulating mitochondrial redox state. *Redox Biol*. 2023;64:102759.
7. Alvarez J, Alvarez-Illera P, Santo-Domingo J, Fonteriz RI, Montero M. Modeling Alzheimer's Disease in *Caenorhabditis elegans*. *Biomedicines*. 2022;10(2):288. Published 2022 Jan 26.
8. Yue Y, Li S, Shen P, Park Y. *Caenorhabditis elegans* as a model for obesity research. *Curr Res Food Sci*. 2021;4:692-697.



CRISTALES DE COLESTEROL EN LÍQUIDO PERICÁRDICO

CHOLESTEROL CRYSTALS IN PERICARDIAL FLUID

Marta Capilla Díez¹, María Lorena Navas Gómez², Patricia Ramos Mayordomo²

¹Facultativo Especialista. Servicio Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España

²FIR. Servicio Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, España

Recibido: 27/08/2024

Aceptado: 01/09/2024

Correspondencia: martacapilla90@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.70-71>

CRISTALES DE COLESTEROL EN LÍQUIDO PERICÁRDICO

Mujer de 67 años con ingreso programado en UVI para pericardiocentesis diagnóstica por de derrame pericárdico crónico no filiado de dos años de evolución, tras valoración por cardiología y medicina interna.

Antecedentes personales: cardiomegalia, insuficiencia leve, disnea medianos esfuerzos, edema en miembros inferiores, sin fiebre ni dolor torácico. Intervención previa: oncocitoma renal derecho, nefrectomía parcial.

Se descarta infección sistémica; serologías (Borrelia, Toxoplasma, Coxiella), autoinmunidad (ANA, ANCA) y marcadores inflamatorios negativos. Durante el procedimiento se evidencia derrame grave (> 20 mm) y presencia de fibrina. Al laboratorio llega líquido de aspecto amarillo turbio.

- Estudio bioquímico: glucosa 92 mg/dl, proteínas 4,7 g/dl (>3 g/dl), LDH 279 u/l (>300 u/l), albúmina 3,2 g/dl, ADA 15 u/l.
- Recuento celular: hematíes 1.690/μl, leucocitos 295/μl, 62% mononucleares, 38% polimorfonucleares.

Al microscopio óptico en cámara fuchs-rosenthal se aprecian abundantes cristales de colesterol de tamaño variable en láminas con muescas en bordes y esquinas rectangulares. Con luz polarizada sin filtro, birrefringencia blanca; con filtro compensador rojo, azul y amarillo.

Se amplían determinaciones en líquido y suero para cálculo de cocientes (criterios de Light).

- Líquido: colesterol 56 mg/dl, triglicéridos <10 mg/dl.
- Suero: proteínas totales 6,41 g/dl, albúmina 3,9 g/dl, colesterol total 147 mg/dl, triglicéridos 59 mg/dl.
- Cociente líquido/suero: proteínas: 0,7 (>0,5), colesterol: 0,38 (>0,3), cociente triglicéridos no calculable. Gradiente albúmina suero/líquido 1,2g/dl (<1,2 g/dl). Líquido compatible con exudado.

La pericarditis por colesterol es bastante infrecuente, siendo la mayoría de los casos idiopáticos y los restantes relacionados con insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, tuberculosis, artritis reumatoide, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, carcinomas metastásicos y poliquistosis renal. Presentándose subclínicamente o con manifestaciones inespecíficas. Raramente producirá pericarditis constrictiva o taponamiento cardíaco. Edad de presentación: 17-68 años, en ambos sexos por igual. Tratamiento: resolver enfermedad subyacente, pericardiocentesis (tendencia a recaer). Frecuente diagnóstico tardío y fortuito, la mayoría de los pacientes asintomáticos largos periodos y colesterol no siempre detectado en líquido. Criterios de Light: eficacia diagnóstica 94%, Sensibilidad 98%, Especificidad 72%, VPP 95%, VPN 87%. Desde el laboratorio es importante realizar un estudio bioquímico completo, para una adecuada clasificación del líquido y, por tanto, colaborando en el diagnóstico final.

PALABRAS CLAVE: derrame, colesterol, pericárdico, laboratorio	KEYWORDS: effusion, cholesterol, pericardial, laboratory
---	--

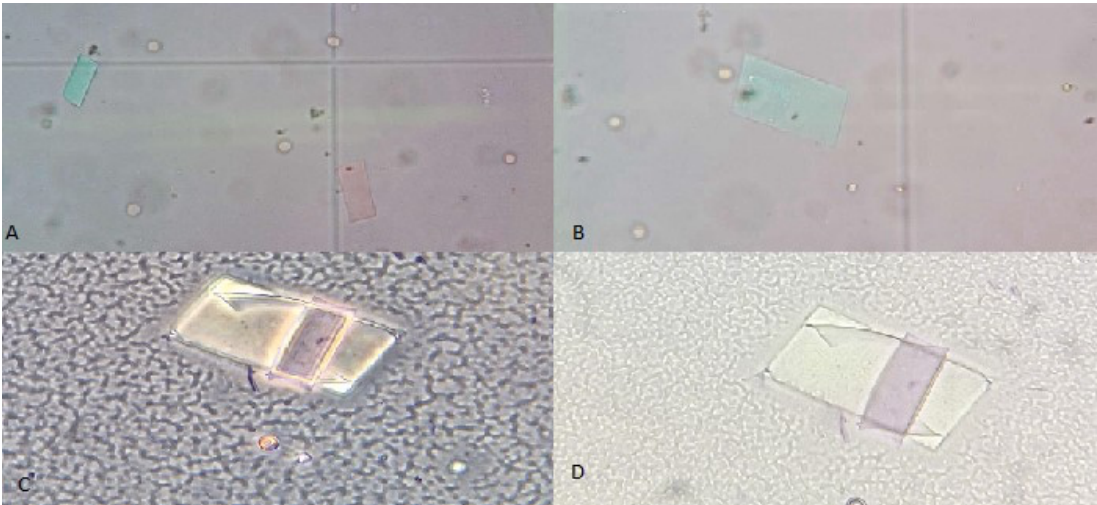


Figura 1: (A-D) Cristales de colesterol en líquido pericárdico a 40X. (A-B) Cristales con luz polarizada y compensador rojo. (C) Cristal con contraste de fases. (D) Cristal con campo claro.

BIBLIOGRAFÍA

- Edroso P.E, Rodríguez A, Salvador J.M, Pericarditis idiopática por cristales de colesterol, Med Intensiva, 2019;43(8):519-520.
- Álvarez F.V, Buño A, Izquierdo F, León A, Mar C, Marín J.L, Martínez P et al. Líquidos biológicos: actualización del análisis en el laboratorio. 1ª Edición. Barcelona: Editorial Glosa S.L; 2010.
- Díaz J, Gimbert E.M, Alonso M.C, Moreno M.J, Andreu L, Cristales de colesterol en líquido pericárdico, An Clin, 2003;28(1):23-29.
- Jiménez A, Montes P.M, Vitoria Y, Rodrigo D, Subinas J, Barrenetxea J.I, Pericarditis con cristales de colesterol, Rev Esp Cardiol, 2001; 54: 1119-1120.
- Camprubí M, Mercéa J, Raventós A, Constricción pericárdica secundaria a pericarditis por colesterol, Rev Esp Cardiol, 2006;59(3):289-91.



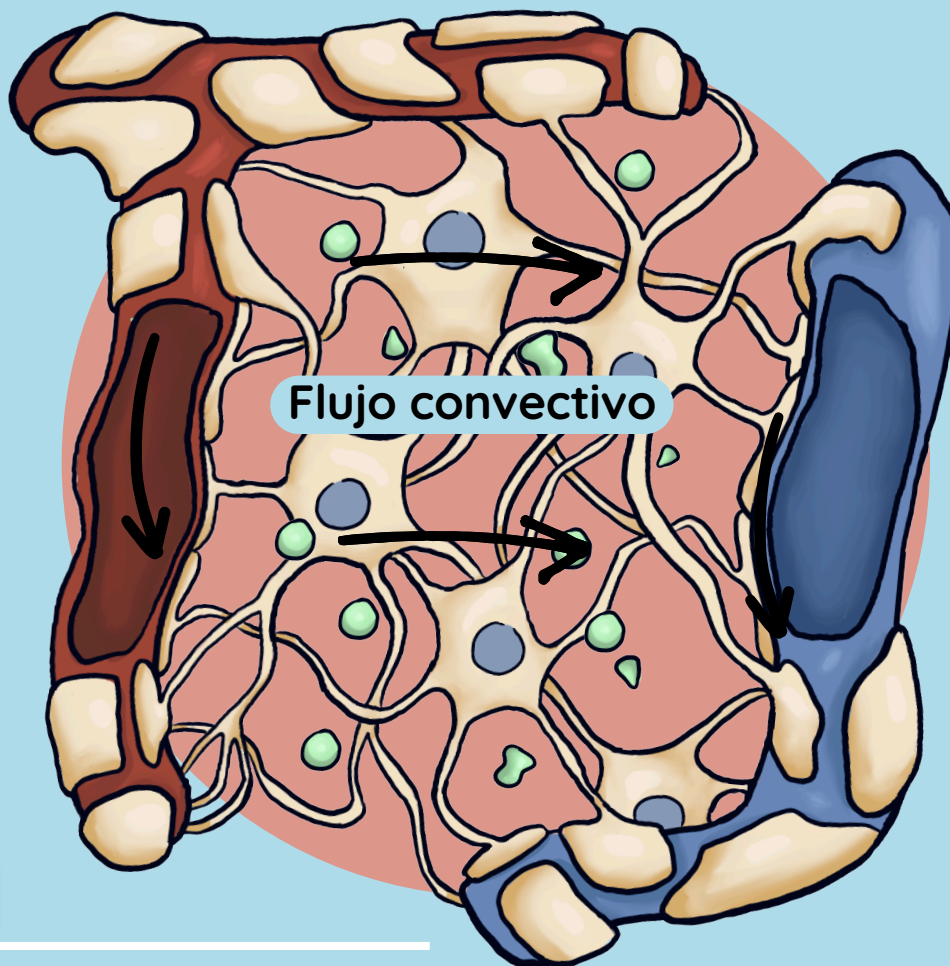
SUEÑO Y CEREBRO

Maria Cisneros Martín
Médica, Ex-alumna interna, Facultad de Medicina de Valladolid, España

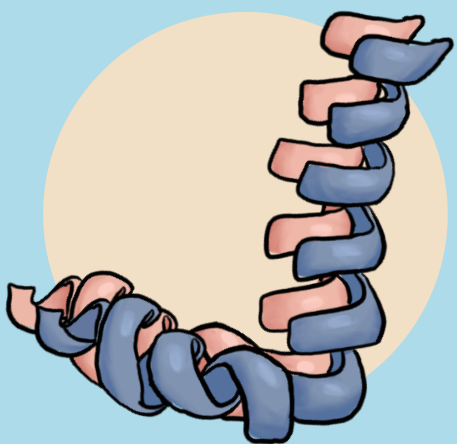


Durante el **SWS**, la teoría glinfática explica que existe un flujo convectivo por la pulsatilidad arterial, que impulsa los desechos desde los espacios periarteriolas hacia los perivenulares, y finalmente hacia los vasos linfáticos del cuello.¹

LIMPIEZA DE DESECHOS



NEURO-DEGENERACIÓN



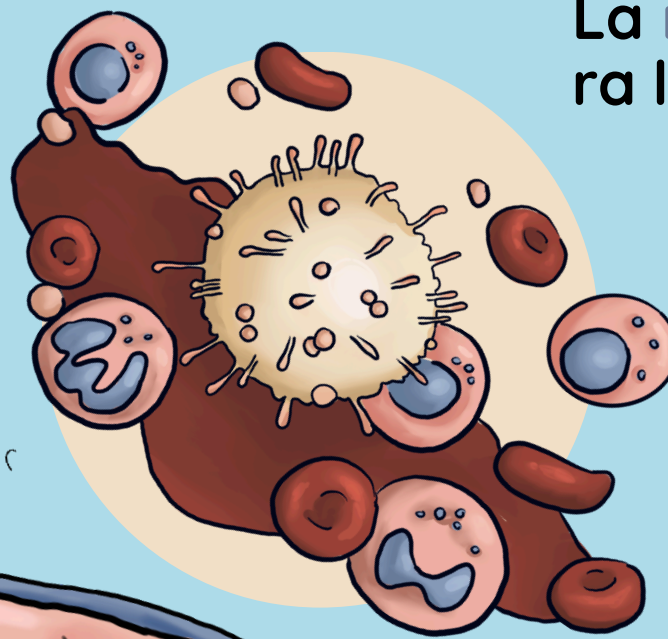
La falta de **SWS** es un factor de riesgo para enfermedades neurodegenerativas que acumulan proteínas, como el amiloide. Estrategias que restauren este **SWS** podrían revertir esta neurodegeneración.²

La restricción crónica del sueño aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, cáncer y enfermedades metabólicas como la Diabetes tipo 2, aumentando la mortalidad total.³

SUEÑO Y RIESGO DE ENFERMAR

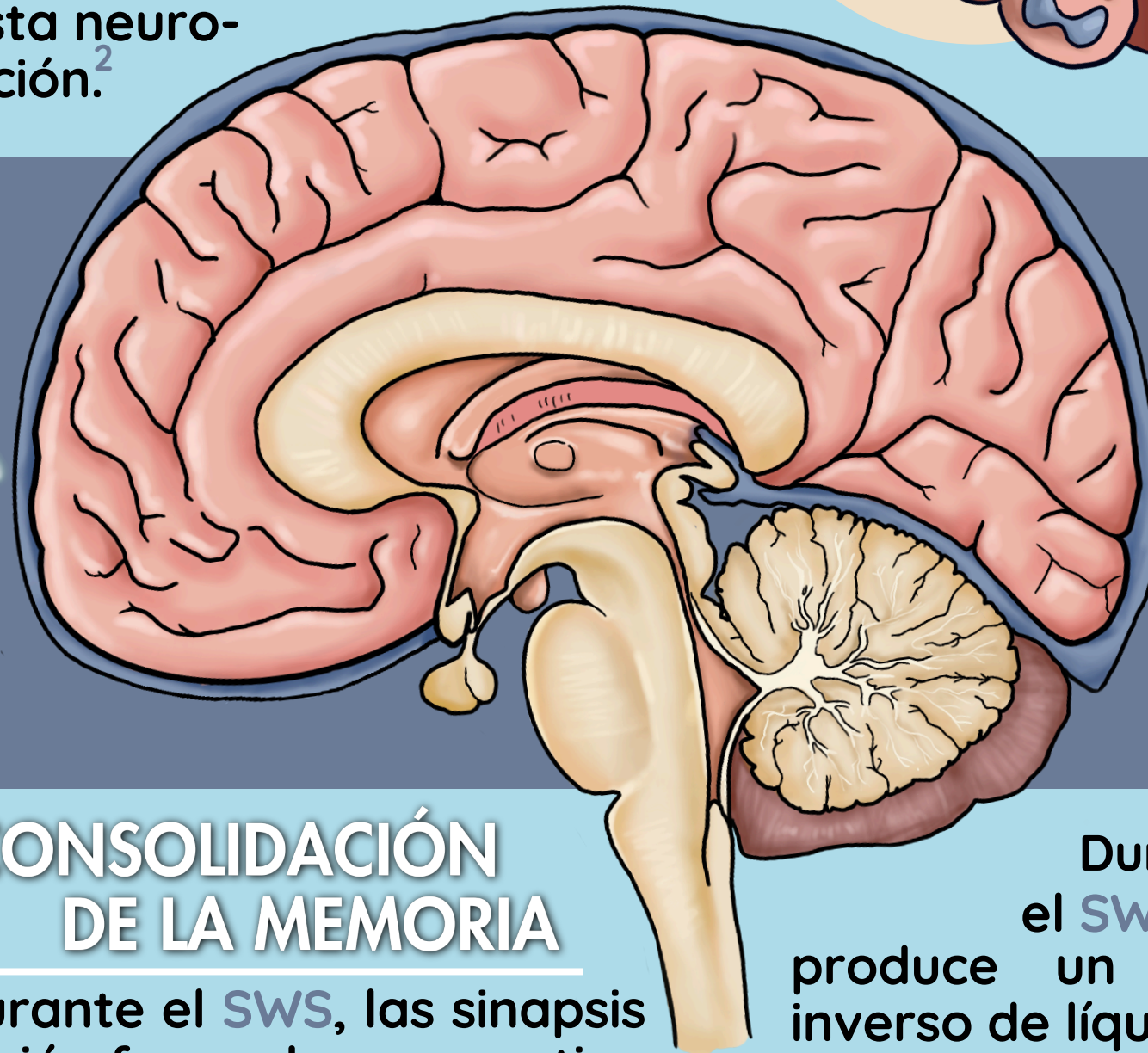
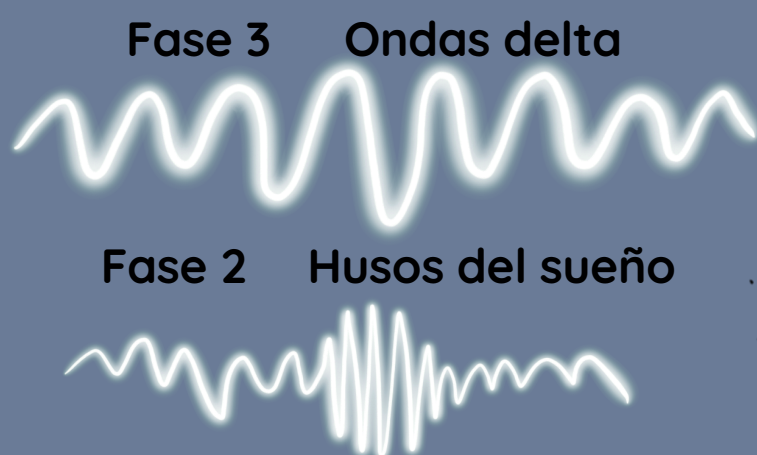


FUNCIÓN INMUNOLÓGICA



La restricción del sueño altera la inmunidad, aumenta el riesgo de patologías infecciosas e inflamatorias. Se sabe que el sistema inmune produce sustancias que inducen el sueño, y el sueño mejora la acción de las células inmunes y demás defensas.⁴

SUEÑO DE ONDAS LENTAS (SWS)

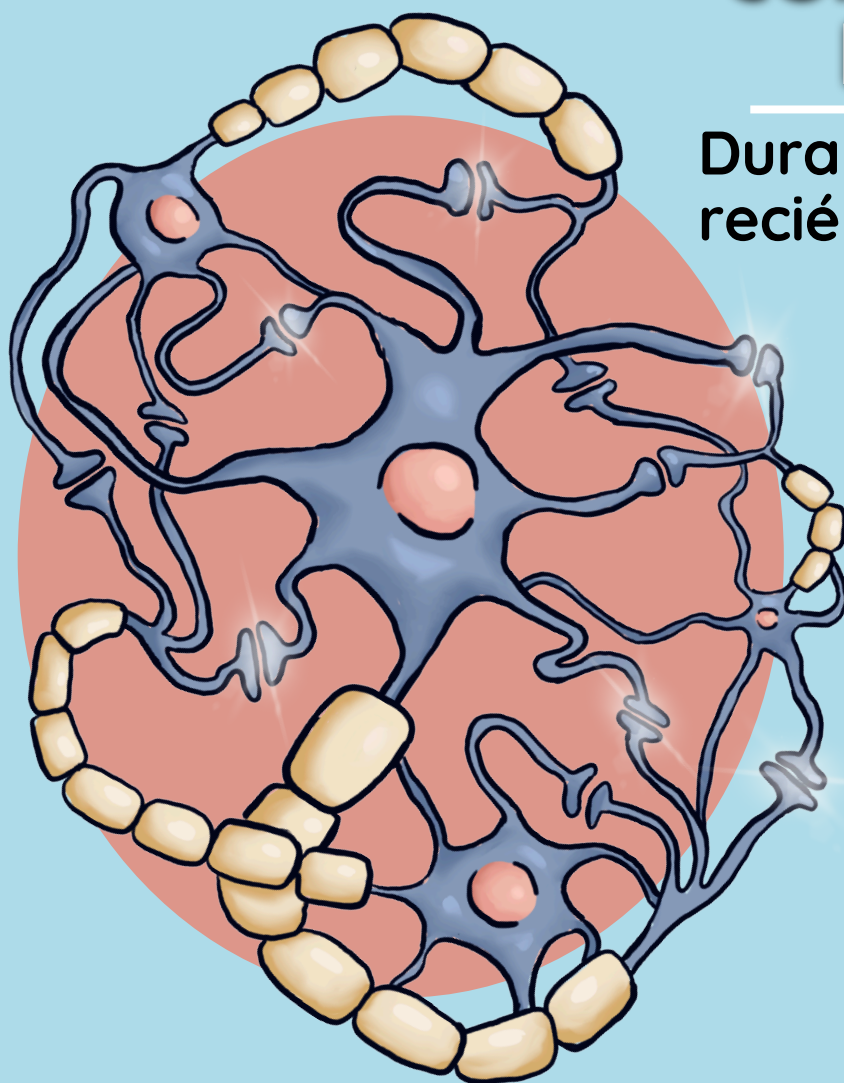


FASES DEL SUEÑO



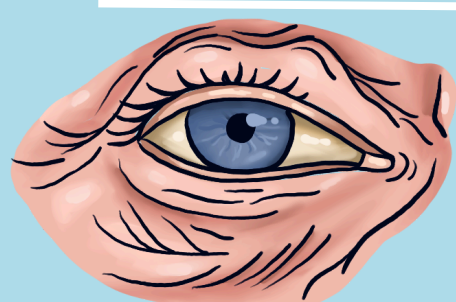
CONSOLIDACIÓN DE LA MEMORIA

Durante el **SWS**, las sinapsis recién formadas se reactivan para consolidar la memoria a largo plazo, mediante un proceso activo, que transforma y reorganiza los recuerdos.⁵ También parecen intervenir los **husos del sueño** (fase 2) desde el núcleo reticular talámico al hipocampo y posteriormente el sueño REM.



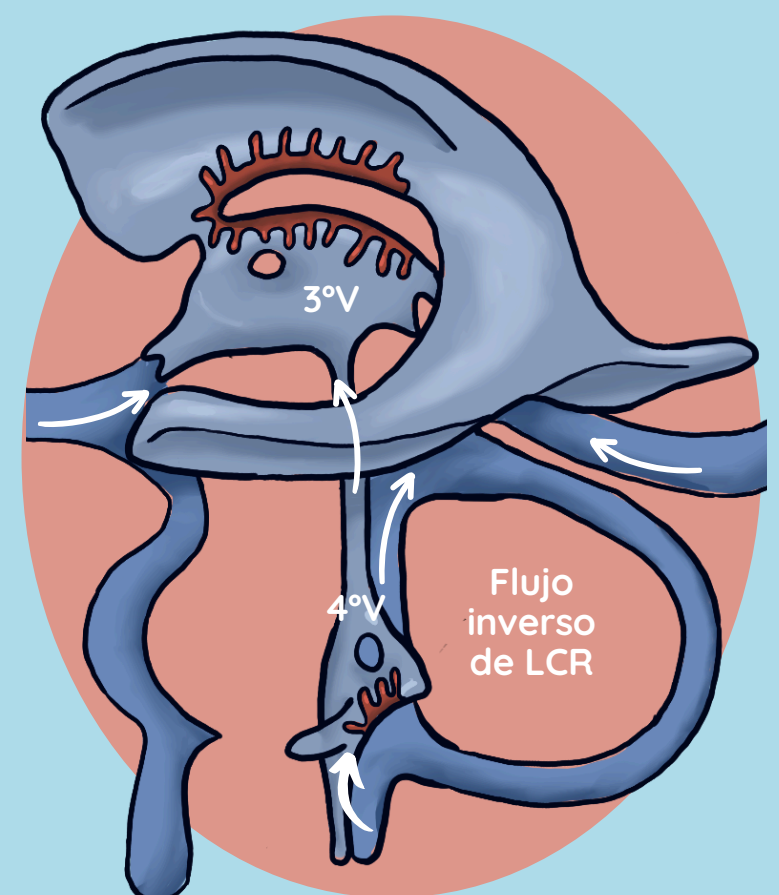
El envejecimiento produce alteraciones del patrón de sueño, destacando la reducción del **SWS**. Esto contribuye al deterioro de la memoria típica de la vejez.³

ENVEJECIMIENTO



Durante el **SWS**, se produce un flujo inverso de líquido cefalorraquídeo (LCR) desde el espacio subaracnoideo hacia los ventrículos 3^{er} y 4^o, impulsado por las fluctuaciones en el flujo sanguíneo causadas por las ondas lentas. Esto facilita la mezcla de líquidos y señales entre compartimentos, manteniendo abiertas las comunicaciones y conservando una presión Intracraneal (PIC) baja.⁶

FLUJO LCR Y PIC



FUENTES

1. Chong PLH, Garic, D., Shen, M. D., Lundgaard, I., & Schwichtenberg, A. J. Sleep, cerebrospinal fluid, and the glymphatic system: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 18 Nov 2021; 61:101572.
2. Yang L, Kress BT, Weber HJ, Thiagarajan M, Wang B, Deane R, et al. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *J Transl Med.* 1 de mayo de 2013;11(1):107.
3. Why Sleep Matters: Consequences of Sleep Deficiency | Sleep Medicine, Harvard
4. Garbarino S, Lanteri P, Bragazzi NL, Magnavita N, Scoditti E. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Commun Biol.* 18 de noviembre de 2021;4(1):1304.
5. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* abril de 2013;93(2):681-766.
6. Nina E. Fultz, Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science* 1 Nov 2019; Vol 366: 628-631.



Lucía Pablos González

Estudiante 6º curso. Grado en Medicina. Facultad de Medicina de Valladolid, España.p

Recibido: 11/08/2024
Aceptado: 11/08/2024

Correspondencia: lucia.pablos@estudiantes.uva.es
DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.73-74>

PALABRAS CLAVE: Entrevistas, estudiante de medicina, intercambios

KEYWORDS: Interviews, medical student, exchanges

Querido *rafiki*¹,

Esta carta va dirigida a ti, *compañer@* que quiere hacer un voluntariado o que aún no se lo ha planteado, pero sería una de las experiencias más enriquecedoras de su vida.

Cuando te vas lejos de casa a ayudar, no es suficiente con ir cargado de ilusión, ganas y buenas intenciones. Llegamos a lugares con costumbres muy distintas a las nuestras, con muchos problemas y necesidades, pero vistas por su gente de una manera que nosotros, si no vamos con la mente totalmente abierta, nunca podríamos entender

Por eso, es imprescindible que abandones la idea de que vas a allí a enseñar algo o a implantar tu manera *mzungu*² de hacer las cosas, porque te puedo asegurar, que serás tú el que aprenda mucho más de ellos que ellos de ti. Aprenderás lo que es verdaderamente importante en la vida y no las cosas insignificantes que a nosotros nos preocupan en el día a día, aprenderás a valorar los detalles y te darás cuenta de que nuestro enfoque no es el único que existe y mucho menos el más correcto.

Es cierto que el material sanitario y los fondos económicos son una ayuda innegable que nosotros podemos proporcionar con cierta facilidad y a lo que ellos de otra manera no tendrían tanto acceso, pero al margen de eso, lejos de lo que se puede pensar desde “el primer mundo”, allí vas a recibir mucho más de lo que vas a dar.

No tengas miedo de no saber o creas que no tienes nada que aportar, no importa tu formación o tu edad, siempre va a haber un proyecto que puedas desarrollar o a alguien a quien puedas ayudar o lo que muchas veces es más importante, acompañar.

Alguna vez tus conocimientos médicos se quedarán escasos, verás enfermedades que no habías visto antes o casos que nunca se encontrarían tan avanzados aquí. Aprenderás a hacer medicina a domicilio en casa de los *bibis y babus*³ con poco más que un fonendo y una máquina de tensión y aprenderás a resolver lo máximo posible con los recursos de los que dispones y te darás cuenta de que no solo se cura con fármacos.

No te voy a mentir, la vuelta a casa es dura, una vez aquí, te puede llegar a angustiar el

Diccionario suajili: 1. Amigo 2. Persona de piel blanca 3. Abuelitas y abuelitos 4. Muchas gracias amigo 5. Lluvia (el nombre en suajili con el que se me bautizó).

sentimiento de que aún no has terminado tu misión allí. Pero te diré que incluso años se quedarían cortos, es un error ir con la idea de querer cambiar el mundo, ni podemos ni debemos hacerlo. Lo bonito es que una parte de ti ya pertenece a ese lugar y verás que hay formas de seguir ayudando desde casa y siempre tendrás un sitio al que volver.

Si tienes la misma suerte que yo de colaborar con una ONG que no solo tiene proyectos sanitarios sino también sociales y educativos, que además cuenta con un equipo local tan cercano y un grupo de voluntarios tan entregado como con el que yo estuve, tendrás la inmensa suerte de volver mucho más completo que cuando te fuiste.

Asante sana rafiki ⁴

Firmado:

Mbula ⁵

¿Dónde y con quién llevé a cabo mi voluntariado?:

Rafiki Projects for Development es una organización sin ánimo de lucro que actúa desde 2015 en el norte de Tanzania (región de Arusha). Su objetivo es reducir desigualdades, analizando necesidades de personas vulnerables de la zona (infancia, personas con discapacidad y personas mayores, principalmente) y busca soluciones diseñando y ejecutando proyectos gracias al apoyo de donantes y voluntarios locales y de varias partes del mundo.

Hasta ahora, **Rafiki Projects for Development** forma parte de la dirección y mantenimiento de una escuela de Infantil y Primaria (Blue Sky School), se ha puesto en marcha el proyecto “Wanawake tunaweza” (un programa de formación a mujeres vulnerables) y proporcionan apoyo sanitario domiciliario básico a personas que no tienen acceso a sanidad hasta que se abra la enfermería (que ya está casi terminada).



RAFIKI
PROJECTS



Teaming



Instagram

<https://www.teaming.net/rafikiprojects>

<https://www.instagram.com/rafikiprojects?igsh=ajEyYnk4dmtkb3Rt>

Diccionario suajili: 1. Amigo 2. Persona de piel blanca 3. Abuelitas y abuelitos 4. Muchas gracias amigo 5. Lluvia (el nombre en suajili con el que se me bautizó).



Lorena Díez Fernández

Estudiante 6º curso. Grado en Medicina. Facultad de Medicina de Valladolid, España

Recibido: 18/08/2024

Aceptado: 19/08/2024

Correspondencia lorenadifer@hotmail.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.75>

PALABRAS CLAVE: Entrevistas, estudiante de medicina, intercambios

KEYWORDS: Interviews, medical student, exchanges

¡Hola! Soy Lorena, estudiante de sexto de Medicina. Este verano tuve la oportunidad de pasar un mes en Croacia haciendo prácticas clínicas a través de IFMSA-Spain y AIEME Valladolid. Roté por los servicios de Anestesia y UCI, que en Croacia son una especialidad conjunta. ¡Fue una experiencia sumamente enriquecedora, y os animo a todos a participar en algo así!

Decidí embarcarme en este viaje para conocer otra cara de la medicina, una que va más allá de las cuatro paredes del aula o el hospital. Durante este mes, no solo descubrí un país fascinante, sino que también conocí a personas increíbles, tanto dentro como fuera del hospital. Al principio me preocupaba que el idioma pudiera ser un obstáculo en las prácticas. Opté por una especialidad con poco contacto directo con los pacientes, lo que fue un acierto, ya que los médicos hablaban inglés, pero pocos pacientes lo hacían.

Mi función como estudiante fue similar a lo que hacemos en España: seguía a un médico día a día, tratando de aprender lo máximo posible y colaborando en todo lo que se me permitía. Los profesionales con los que trabajé estaban muy bien formados, aunque me comentaron que sus sueldos eran bajos en relación con las largas horas y la gran responsabilidad que implica su trabajo. En general, el sistema sanitario y los protocolos en el quirófano no diferían mucho de lo que estamos acostumbrados en España, aunque hubo algunas curiosidades que me llamaron la atención y que os cuento como anécdotas:

- Los profesionales fumaban dentro del hospital, en salas de descanso muy cercanas a las áreas de pacientes, algo que me pareció chocante, pero que parece estar relacionado con la cultura, ya que en el país en general se fuma mucho.
- Los quirófanos no estaban tan modernizados como aquí: no había puertas automáticas, los sistemas de ventilación eran más básicos y el personal usaba sandalias abiertas como calzado quirúrgico.
- En una ocasión, se tuvo que postergar una operación porque las lámparas del quirófano no funcionaban, y los cirujanos se dieron cuenta cuando ya se había inducido la anestesia al paciente.
- También noté el impacto de que el hospital estuviera en una zona turística durante el verano, con un aumento significativo de casos de politraumatismos, entre otros.

Al principio, estas experiencias en el extranjero pueden dar un poco de miedo, pero mi mayor consejo es que lo hagáis incluso con ese miedo inicial. Os aseguro que os llevaréis un aprendizaje precioso y una experiencia inolvidable. Nunca os arrepentiréis de explorar nuevas oportunidades.



DRA. ANA OBESO CÁCERES. Catedrática de Fisiología Humana

Fecha de realización: 24/09/2024

Correspondencia: revistaclinica.aaii@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.29.2024.76-79>

¿Por qué decidiste estudiar medicina?

Bueno, la típica pregunta, ¿no? Pues muy sencillo, hice un bachiller de ciencias y siempre la biología me interesó, lo típico que os ocurre a todos los estudiantes. También porque en mi familia hay muchos médicos: mi padre era médico, mi bisabuelo y más gente de la familia, como tíos y demás, entonces yo siempre estuve metida en ese mundo, me interesaba mucho. De hecho, como mi padre observaba que tenía interés desde el principio, me ayudó mucho. Además, de pequeña, me hacía muchas heridas pues me caía correteando por el pueblo donde vivíamos en aquellos años, mi padre era el médico del pueblo. Esas heridas se infectaban con facilidad. Mi padre se cansó de curarme y me dijo, mira, ¿sabes lo que te digo, Ana? Que te voy a enseñar y lo vas a hacer tú solita. Y así empecé conmigo misma, me gustaba.



María Cisneros, Ana Obeso y Víctor Mínguez

Y cuando terminaste la carrera, ¿tenías alguna preferencia por alguna especialidad?

Cuando terminé la carrera tenía casi clarísimo que no quería hacer clínica. Yo soy una persona muy sociable pero el contacto con el paciente en la clínica no tanto. Aun así, en principio pensé haber hecho la especialidad de hematología. ¿Y por qué? Porque cuando terminé la carrera, estaba en Estados Unidos y estuve yendo con esa intención de hacer hematología dos veces por semana al hospital clínico universitario de la ciudad donde vivía, asistía a las sesiones clínicas de hematología de uno de los grandes maestros de la hematología, se llamaba, pues ya murió, Cartwright, este médico me dedicó uno de sus libros durante mi estancia en Estados Unidos. Al final vine a España y la cosa no fue así. Yo tenía una niña ya, y en aquella época ya existía el MIR, y yo dije, ¿Dónde voy haciendo el MIR? ¿En qué ciudad podré hacer la especialidad de hematología? Mi marido tenía su carrera en Valladolid; entonces le dije, mira, va a ser que no hare hematología. Él estaba ya en el departamento de Fisiología, en la Facultad de Medicina de Valladolid. Yo había sido de estudiante monitora de prácticas; en aquella época, el departamento pedía ayudantes para colaborar en las prácticas de bioquímica, tras haber cursado la asignatura de Fisiología, por lo que estuve ayudando en las prácticas. Entonces entré en el departamento y me empezó a gustar, hice muchas prácticas para enseñarlas a los estudiantes, y entonces fue cuando realmente decidí seguir la carrera universitaria. Hice la tesis doctoral, me contrataron como profesor de clases prácticas, los famosos PNN de antiguamente (Profesor no numerario de clases prácticas). estuve cuatro años durante todo el tiempo que hice la tesis doctoral.

¿Y cómo decidiste irte a Estados Unidos?

Esa es una historia muy peculiar. Es una historia que es muy personal, pero bueno, no me importa contarla. A mí me tocó el cierre de la Facultad de Medicina en aquella época. Estaba yo en cuarto de carrera. Entonces, yo hacía muchísimas horas en el laboratorio de fisiología del departamento. Ya no estaba solo involucrada con estudiantes, pues no había docencia, por el cierre de la facultad, sino que estaba ayudando en sus temas de investigación a los doctorandos que estaban haciendo su tesis doctoral. Bueno, ¿y ahí qué pasó? Pues que me hice novia de uno de ellos. ¡Novia! Y como él ya había terminado la carrera..., total, que se iba a ir a Estados Unidos y la posibilidad era o cada uno se quedaba en su sitio o nos casábamos y nos íbamos los dos. Y opté por esa situación. Me fui a Estados Unidos sin haber terminado la carrera. Entonces la preparaba yo sola en Estados Unidos. Estudiaba, me llevaba los programas, me iba a la biblioteca de allí. Y venía exclusivamente en mayo cuando eran los exámenes. Me examinaba, hablaba con todos los profesores, que me exigían las prácticas que no había hecho durante el curso. Entonces me pasaba estudiando, haciendo exámenes, jugándome las asignaturas a dos horas de examen, más luego las prácticas que también me exigían, me examinaban y bueno, pues no fue fácil. Pero así terminé el restante de la carrera, porque me fui en cuarto, quinto y sexto. Y esta es la historia. Claro, en aquella época no estaba tan organizada la carrera como ahora, que no exigían tantísimas prácticas, era muy diferente. Y sí que había exámenes trimestrales, pero yo no estaba aquí para hacerlos, con lo cual hacía el examen y si aprobaba, bien, y así hice esos tres últimos cursos. Fue una carrera que, ahora mismo, probablemente no se podría hacer, porque es completamente distinta. El resumen, ¿por qué estuve en Estados Unidos esta primera vez? Por amor. Porque me casé y me fui. Y sí, pues es un poco raro, no hay mucha gente que hiciera eso, porque normalmente la gente del departamento cuando se iba a Estados Unidos es porque ya había terminado la carrera. Pero a mí me pilló con un pie cambiado.

Y a partir de ahí, ¿Nos puedes contar un poco más sobre tu trayectoria en la universidad?

Bueno, pues cuando vine de Estados Unidos, ya con la niña, tuve que hacer en aquella época un examen de licenciatura para poder tener el contrato de profesor no numerario de PNN, que consistía en una prueba de toda la carrera al final, que si seguías la parte clínica no era necesario, ya que tú podías hacer el MIR. Pero si ibas a seguir la carrera universitaria y hacer la parte de investigación, la tesis doctoral, te exigían un examen. Y bueno, hice el examen y aprobé. Entonces ya justo al año siguiente de venir, el primer año no estaba trabajando, sino preparando ese examen, fui contratada como PNN y ahí empezó toda mi carrera y relación con el departamento. Durante cuatro años haciendo la tesis con este contrato. Defendí la tesis doctoral lógicamente y ya pude optar a oposiciones de titular primero, y después de un montón de tiempo a cátedras, y entre tanto, publicando, haciendo investigación y aprendiendo a dar clases de fisiología a estudiantes de medicina. Al principio iba dando prácticas, pero luego poco a poco nos encargaban, a los que estábamos como yo en el departamento, cada año unas poquitas clases más. Y ahí nos supervisaban muchísimo. Ahí nos asignaban a un profesor senior, o más senior que nosotros, que nos acompañaba a todas partes a dar clases, a dar prácticas, nos corregía, nos enseñaba, nos decía esto lo has hecho bien, esto mal, esto de otra manera. Y así es como aprendimos. Y ahora eso es, yo creo, al menos en el departamento, quitando algunas excepciones, que se ha perdido ese tutelar y enseñar a dar clases, y probablemente vosotros lo habéis notado, no existe ese seguir tan cerca a los profesores nuevos para enseñar.

¿Qué has aprendido en estos años de docencia?

En cuanto a materia, estar estudiando constantemente. Uno cree que cuando termina la carrera ya no tienes nada que hacer, que ya lo has aprendido todo, y nada más lejos, es todo lo contrario. Porque desde, la fisiología que yo estudié en la carrera, hasta lo que luego he ido dando, no tiene nada que ver ni en bioquímica, lo mismo. Ha habido cantidad de cosas que se han ido sabiendo nuevas, de mecanismos, de funcionamiento de distintos órganos, y he tenido que seguir estudiando, pero muchísimo. Y no te digo para seguir las investigaciones en el laboratorio. Desde el punto de vista personal, uno nunca acaba de estudiar. Es estudiar, estudiar, lo que pasa es que ahora lo haces de otra manera. Ya no tienes que hacer un examen; ya hablas con gente, hablas con otros investigadores, con personas que te aportan muchas cosas. Pero estudiar, ¿qué me ha aportado? Conocimiento, relaciones, conocer a muchísima gente interesante. He conocido a tres premios Nobel, con quien he tenido el privilegio de hablar, de estar comiendo con ellos. Y gente que, aunque no sean premios Nobel, no dejan de ser tan interesante científicamente hablando como ellos. Porque lo de los premios es que te cae así, porque por

supuesto eres buen investigadores, pero te tienen que proponer, pero muchísima gente es buenísima en su trabajo y no todos pueden ser premios Nobel. Desde el punto de vista de trabajo personal, pues algo similar, conocer a mucha gente de quien aprendes y por supuesto a los estudiantes. ¿Qué digo de mis alumnos? A mí me ha encantado siempre dar clase. Uno cuando baja a clase, incluso ahora ya siendo senior, el primer día bajas con nervios. ¿Por qué? Porque no conoces a los estudiantes, porque has pasado el verano y no tenías nada que ver con la docencia. También por responsabilidad. Yo creo que no hay profesor que no esté nervioso, al menos los primeros días de dar clase, yo creo que es por la responsabilidad que ello conlleva. A mí me gusta muchísimo interaccionar con los estudiantes. Siempre que se dejen (si vienen); no voy a ir yo. Tengo muy buenos recuerdos de algunos estudiantes a quienes he ayudado muchísimo. Desde el punto de vista de su carrera, a tomar decisiones, de qué hacer con una asignatura, hasta aspectos relacionados con su vida personal. Me atrevo a decir que incluso he ayudado a algún estudiante a salir de situaciones importantes, no de depresiones, pero sí de situaciones personales complicadas. Eso es muy gratificante. ¿Y qué más? Como vosotros los estudiantes de fisiología y segundo de medicina siempre tenéis la misma edad y nosotros vamos aumentándola a lo largo de los años, a mí eso me ha hecho ser mucho más jovial, adaptarme más a la vida, al paso del tiempo, a los gustos y manera de pensar de las distintas generaciones, a las fiestas de los estudiantes. Aunque ahora ya os he dicho que no estoy más en la universidad y en la facultad de medicina. Yo podría haber continuado, pero no. Creo que ya ha sido suficiente dos años más como profesora emérita de los que realmente me correspondía. Y no tengo ningún pesar, porque había mucha gente que decía que tantos años en la facultad, ¿qué vas a hacer? ¿No te va a dar pena? ¿No lo vas a echar de menos? Y hombre, pues sí, recuerdas cosas y hablas, como ahora estoy hablando con vosotros. Pero yo tengo muchas cosas que hacer fuera de la facultad. Entonces, cada época tiene lo suyo. Y también hay que saber adaptarse y retirarse. Hasta aquí era mi vida profesional y ahora hay que hacer otras cosas.

¿Cómo dirías que han cambiado las generaciones de estudiantes a lo largo de tu carrera?

Yo diría que más que las generaciones en sí, es la manera en la que la sociedad y la universidad y el bachiller previo han tratado, han educado a los estudiantes. Y eso ha cambiado mucho. Han cambiado tanto los planes de estudio de bachiller y cursos anteriores y los planes de estudio de la universidad. Entonces, eso hace también que los estudiantes cambien. Y luego, a título más personal, mi opinión, los padres de esos estudiantes han cambiado muchísimo y la sociedad en general. Y lo que se ve en casa es lo que forma a la gente joven. Y eso también ha cambiado considerablemente. Yo no os diré nunca que haya sido ese cambio para peor, porque entonces me estaría poniendo en la situación que los mayores dicen que tiempos pasados fueron mejores. Y no, hay muchas cosas que ahora son mejores y hay otras que yo no estoy tan de acuerdo. Los estudiantes, yo creo que son mucho más individualistas, más competitivos. Ahora dicen: “si le dejo los apuntes a fulanito, va a sacar mejor nota que yo”. Y eso no ocurría tanto antes. Había más compañerismo, más estudiar juntos y compartir ideas. Y bueno, sí, más solidaridad o más vivir la universidad conjuntamente. Ahora yo creo que muchos de los estudiantes, no todos, pasan por la universidad, no “viven” la universidad. Porque están más preocupados del examen final, en nuestro caso el MIR, que realmente interesados en aprovechar otras oportunidades, otros conocimientos además de los propios de la carrera, formarse en diferentes aspectos, tener un criterio propio. Personalmente creo que a algunos estudiantes ese “criterio propio” les falta, y me estoy refiriendo a la carrera y a integrar y saber relacionar los conocimientos de las diferentes asignaturas y el cómo afrontar al enfermo. Una de las cosas que a mí me parece horrible ahora, aunque siempre ha habido, que ahora es más notorio desde mi punto de vista, es que la gente toma demasiados medicamentos y eso debería estar mejor controlado. ¿El por qué? Hay muchísimas razones, que esto daría para una conversación enorme, pero yo creo que es que no se controla lo suficiente, principalmente porque al médico de familia no se le da la importancia que se le debería dar, y con esto ya entramos en política. O bueno, política o universidad o formación o lo que sea. Porque es una especialidad que para mí es la más importante como base. Al médico de familia se le da pocos medios, no está bien considerado, no tiene tiempo, está en unas condiciones, a lo mejor en zonas rurales que podría hacer una labor estupenda, pero no puede, no tiene una buena situación personal. Esto es muy grave, porque las especialidades son absolutamente necesarias. Pero una especialidad es una cosa y el ser humano es un todo. Y a lo mejor una persona está medicada para una cosa, también para otra y para otra. ¿Y qué incompatibilidades puede haber entre todo eso? ¿Quién lo tiene que valorar? El médico de familia. Y a lo mejor tenía que saber mucho más de lo que se les prepara y de lo que sabe y tener además la potestad de poder modificar cosas o

también de ponerse en contacto con quien, el especialista, le haya prescrito esa medicación o esa pauta y decirle, “Oye, mira, es que está tomando esto otro, yo creo que se lo voy a cambiar, ¿qué te parece?”. Pero ni hay tiempo, ni hay interés, ni está organizada la medicina para esas cosas. Y luego hay esa otra falta de control, que se prescribe un medicamento y como el paciente a lo mejor no se entera o no se lo dicen suficientemente claro para él, pasa un tiempito, y como está ahí prescrito, vas a la farmacia, está en el ordenador, piden que le vuelvan a dar esta receta, y está tomando a lo mejor una medicación durante más tiempo del necesario. ¿Y quién controla eso? Así que vosotros, que vais a ser médicos dentro de nada, que me encontraréis a mí en el hospital, viejita, y me diréis, “Ah, usted fue profesora mía”, diré, a ver cómo me tratas, quítame esta medicación o esta otra. Estoy en plan broma con esto último, pero de verdad que a mí me parece algo muy serio.

¿Cómo crees que también ha cambiado el interés por la fisiología de los alumnos y también la relevancia que le dan por parte de la universidad a la asignatura?

Bueno, por parte de la universidad siempre ha sido una asignatura, dentro del currículum, muy importante. Yo creo que, comparado con otras facultades, en Valladolid se le da menos horas de clase, y eso para mí implica menos importancia, que en otros sitios. En otros sitios se da en dos cursos distintos, pero aquí se da en uno, quizás mejor, porque está más concentrado. Pero yo pienso que a las asignaturas básicas se les debería dar mucha más importancia, porque es la base. Luego las especialidades se les da demasiada importancia en un número de horas, ¿por qué? Pues porque cada uno dice, mi asignatura es más importante, o mi especialidad. Pero para eso está el MIR. Hay que dar conocimientos mucho más básicos de las especialidades de los que se dan, en mi opinión, que no será la más aceptada, para luego, si tienes esta base, y después del rotatorio del último curso, puedes elegir, y ya te especializarás en ello en el MIR. Y yo creo que en la fisiología yo me he encontrado alumnos que estaban haciendo el MIR, o la especialidad ya, diciendo: “¡Ay! Me he dado cuenta de lo importante que es la fisiología,” que bueno, nunca es tarde, nunca está mal que te des cuenta. Si es que, sabiendo la fisiología, te encuentras entendiendo fácilmente la patología, y a ese con poco esfuerzo le añades el tratamiento, que puede ser el que sea, quirúrgico, médico, etc. Pero, claro, no hay tiempo. Los estudiantes estáis muy agobiados. Todos los profesores os exigen un trabajo aquí, un trabajo allá. Y me preguntabas antes que qué diferencia hay de la medicina de antes, de la carrera de antes a la de ahora. Pues una diferencia tremenda, antes a lo mejor los conocimientos eran menores, que lo eran, pero no en todas las asignaturas. Se exigían menos prácticas, lo cual para las clínicas no estaba bien. Pero para las básicas te dejaban más tiempo para pensar, más tiempo para estudiar. Y en cambio ahora estáis más tiempo en el aula, o haciendo trabajos, que estudiando y pensando. Y eso es lo que yo encuentro que no está bien. Nos estamos pasando al otro extremo, de no hacer casi prácticas o trabajos al otro extremo. Entonces, en algún momento digo yo que estará el intermedio, pero yo creo que hay que dejar al estudiante que recapacite, que relacione, que no esté solo pensando en el examen, o en que paso esa asignatura y me olvido de ella. No, no te puedes olvidar de ella, porque sobre ella tienes que ir construyendo.

Ana, te agradecemos tu disposición ahora que ya has finalizado con éxito tu carrera profesional dedicada a la investigación, a la docencia y a la medicina. Ha sido un placer mantener contigo esta entrevista y esperamos que algún día, no muy lejano, sigas estando orgullosa de los alumnos que has formado. Hasta pronto y,

¡Feliz jubilación!



NÚMERO 29, 2024



**FACULTAD
DE MEDICINA**



EDICIONES
Universidad
Valladolid

