

ERESIDENTE

3

Volumen 15

Septiembre-Diciembre 2020

EDITORIAL

La disminución de exposición clínica de los estudiantes de medicina durante la pandemia de COVID-19 y su evaluación en el proceso de solicitud para ingresar a los programas de especialización médica

REVISIÓN - OPINIÓN

Asociación de síndrome metabólico y nefrolitiasis

Tipos de muerte celular y sus implicaciones clínicas

CASOS CLÍNICOS

Encefalitis límbica secundaria a policondritis recidivante

Enfermedad de Jodhpur en pacientes pediátricos, reporte de casos clínicos



Comité Editorial

El Residente

Dr. Juan Carlos Molina Covarrubias
Director Editorial

Dr. Arnulfo Hernán Nava Zavala
Editor en Jefe

Comité Editorial Invitado

Dr. Carlos Riebeling Navarro
Investigador
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
UMAE, HP, CMN-SXXI, IMSS

Dr. en C. Jorge Iván Gámez Nava
Investigador Titular
Profesor de los Postgrados de Salud Pública
y de Farmacología
CUCS, Universidad de Guadalajara
Miembro del SNI-Nivel III

Dra. en C. María Guadalupe Zavala Cerna
Profesora-Investigadora
Programa Internacional de Medicina
Decanato Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma de Guadalajara
Miembro del SNI-Nivel I

El Residente Año 15, Núm. 3, Septiembre-Diciembre 2020. Es una publicación cuatrimestral editada y distribuida por Pfizer S.A. de C.V. a través del Instituto Científico Pfizer. Paseo de los Tamarindos 40, Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120, Alcaldía Cuajimalpa, Ciudad de México. Tel. 55 5081-8500. Editor responsable: Dr. Arnulfo Hernán Nava Zavala. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2013-091312364400-102. ISSN 2007-2783. Ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título y de Contenido número 15354, este último otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Diseñada, producida e impresa por Graphimedic, S.A. de C.V. Coquimbo 936, Col. Lindavista, C.P. 07300, Alcaldía Gustavo A. Madero, Ciudad de México. Tels. 55 8589-8527 al 32. Correo electrónico: emyc@medigraphic.com Este número se terminó de imprimir el 15 de Octubre de 2020 con un tiraje de 500 ejemplares. El contenido de los artículos, así como las fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total sólo podrá hacerse previa autorización del editor de la revista. Toda correspondencia debe ser dirigida al editor responsable al correo electrónico navazava@yahoo.com.mx

EDITORIAL / EDITORIAL

- 87 La disminución de exposición clínica de los estudiantes de medicina durante la pandemia de COVID-19 y su evaluación en el proceso de solicitud para ingresar a los programas de especialización médica**
The reduction of clinical exposure of medical students during the COVID-19 pandemic and their assessment in the application process for medical specialty programs
Arnulfo Hernán Nava-Zavala

REVISIÓN - OPINIÓN / REVIEW - OPINION

- 89 Asociación de síndrome metabólico y nefrolitiasis**
Metabolic syndrome and nefrolithiasis association
Mariana Araceli Oseguera-Brizuela
El presente manuscrito aborda el papel de los componentes del síndrome metabólico y su impacto en el metabolismo de los pacientes, lo que provoca cambios que hacen que sean más propensos a desarrollar cálculos renales.
- 97 Tipos de muerte celular y sus implicaciones clínicas**
Types of cell death and their clinical implications
César Javier Carranza-Aguilar,
Ana Karen Ruiz-Quiñonez,
Claudia González-Espinosa,
Silvia L Cruz-Martín-del-Campo
En este artículo revisamos las características de los distintos tipos de muerte celular y algunas aproximaciones terapéuticas dirigidas a la regulación de tales procesos.

CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

- 113 Encefalitis límbica secundaria a policondritis recidivante**
Limbic encephalitis secondary to relapsing polychondritis
Oscar Leonardo Bravo-Ruiz,
Yesica Eleanet García-Ortega,
Missael De Jesús Salcedo-Hernández,
Mario Alberto Mireles-Ramírez,
Héctor Alberto González-Usigli
El objetivo de la presentación del caso clínico es difundir los datos pivot de una manifestación poco frecuente, con el fin de recibir tratamiento oportuno.
- 118 Enfermedad de Jodhpur en pacientes pediátricos, reporte de casos clínicos**
Jodhpur's disease in pediatric patients.
Report of clinical cases
Paola López-Hernández,
Ana Karen Castañeda-Córdova
La finalidad de este trabajo es describir el protocolo de estudio y el manejo quirúrgico de la presentación atípica de obstrucción pilórica o enfermedad de Jodhpur en pacientes pediátricos (mayores de dos años de edad), en un hospital de segundo nivel de atención, además de valorar el pronóstico y seguimiento de los pacientes.



La disminución de exposición clínica de los estudiantes de medicina durante la pandemia de COVID-19 y su evaluación en el proceso de solicitud para ingresar a los programas de especialización médica

The reduction of clinical exposure of medical students during the COVID-19 pandemic and their assessment in the application process for medical specialty programs

Arnulfo Hernán Nava-Zavala*

La persistencia de la pandemia por COVID-19 en este año 2020 continúa afectando de manera integral a la población y al campo de la atención a la salud. Entre los retos particulares, se encuentran las consecuencias en el proceso de educación en ciencias de la salud, especialmente en Medicina, tanto en pregrado como en postgrado.¹

Los procesos relacionados con la enseñanza de los estudiantes de pregrado se han visto afectados a causa de la disminución de sus rotaciones clínicas. En principio, los instrumentos para cuantificar el impacto que ha tenido en estos estudiantes la falta de escenarios clínicos

reales deberán ser adecuados por expertos en el campo, bajo procedimientos de consenso.

Es claro que esta cohorte generacional deberá ser evaluada de manera particular al momento de solicitar su ingreso a programas de residencia de especialización médica.² En las sedes de estos programas, incluyendo sus componentes tanto hospitalario como el universitario, será necesario adecuar el diseño curricular y de las actividades, para que permitan obtener los resultados deseables en cuanto a la adquisición de las competencias correspondientes a cada programa.

* Editor en jefe de la revista El Residente.

Correspondencia:

Dr. Arnulfo Hernán Nava-Zavala

E-mail: navazava@yahoo.com.mx

<https://orcid.org/0000-0003-3061-521X>

Recibido: 14 de Agosto de 2020.

Aceptado: 02 de Octubre de 2020.

Conflictos de intereses: El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Citar como: Nava-Zavala AH. La disminución de exposición clínica de los estudiantes de medicina durante la pandemia de COVID-19 y su evaluación en el proceso de solicitud para ingresar a los programas de especialización médica. El Residente. 2020; 15 (3): 87-88. <https://dx.doi.org/10.35366/95958>

BIBLIOGRAFÍA

1. Akers A, Blough C, Iyer MS. COVID-19 implications on clinical clerkships and the residency application process for medical students. *Cureus*. 2020; 12 (4): e7800. doi: 10.7759/cureus.7800. PMID: 32461867; PMCID: PMC7243841.
2. Gabrielson AT, Kohn JR, Sparks HT, Clifton MM, Kohn TP. Proposed changes to the 2021 residency application process in the wake of COVID-19. *Acad Med*. 2020; 95 (9): 1346-1349. doi: 10.1097/ACM.0000000000003520. PMID: 32459675; PMCID: PMC7268839.



Asociación de síndrome metabólico y nefrolitiasis

Metabolic syndrome and nefrolithiasis association

Mariana Araceli Osegura-Brizuela*

RESUMEN. La prevalencia de cálculos renales se ha duplicado en las últimas tres décadas, es una de las principales causas de morbilidad y tiene alto impacto económico. La fisiopatología de la formación de cálculos es un proceso complejo e incluye diversos componentes como volumen urinario bajo, hipercalciuria, hiperoxaluria, hipocitraturia y anormalidades en el pH urinario, los cuales tienen relación importante con cada uno de los componentes del síndrome metabólico, y todo esto se ve relacionado con los tipos de litos más frecuentes en estos pacientes. Cada uno de los componentes del síndrome metabólico tiene un impacto importante en el metabolismo de los pacientes, provocando cambios que hacen que sean más propensos a desarrollar cálculos renales. Éstos ocasionan alto riesgo de padecer enfermedades como enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal, y padecimientos del tracto urinario, que es el que se ve mayormente afectado por la obstrucción y deterioro epitelial causados por los litos. El tratamiento de nefrolitiasis en pacientes con síndrome metabólico se centra en modificar y revertir todos estos cambios. Este tratamiento se compone de cambios en el estilo de vida y de fármacos que ayudan a la modificación de estos factores que se encuentran alterados.

Palabras clave: Síndrome metabólico, litos, riesgo cardiovascular, estrés oxidativo, ácido úrico, hipercalciuria.

ABSTRACT. *The prevalence of kidney stones are doubled in the last three decades, is one of the principal causes of morbidity and has a high economic impact. The pathophysiology of stone formation is a complex process that includes many components like low urinary volume, hypercalciuria, hyperoxaluria, hypocitraturia, urinary pH abnormalities, there are importantly related to the components of the metabolic syndrome, and on the other hand, it is related with the most frequent types of stones in this type of patients. The components of metabolic syndrome has an important impact on the metabolism of patients who suffer this diseases, causing changes that bring more risk to develop kidney stones, these patients have a high risk of suffering from various aggregate diseases, among which are cardiovascular diseases, renal failure, and many diseases of the urinary tract, which is one of the most affected by the obstruction and it have an epithelial risk caused by the lithos. The treatment of nephrolithiasis in patients with metabolic syndrome, focuses on modifying and reversing all these changes that these patients present, the treatment is composed of changes in the patient's lifestyle , and drugs that help in the modification of this factors that are altered in them.*

Keywords: Metabolic syndrome, stones, cardiovascular risk, oxidative stress, uric acid, hypercalciuria.

* Médico pasante del servicio social en Investigación. Hospital General de México, Unidad de Nefrología.

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza (UNAM).

Correspondencia:

Mariana Araceli Osegura-Brizuela

Tel: 55 4818-8196

E-mail: mariana200923@live.com.mx

Recibido: 2 de Diciembre de 2019.
Aceptado: 28 de Agosto de 2020.

Conflicto de Intereses: Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Citar como: Osegura-Brizuela MA. Asociación de síndrome metabólico y nefrolitiasis. El Residente. 2020; 15 (3): 89-96. <https://dx.doi.org/10.35366/95959>

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico es un conjunto de anomalías metabólicas que incluyen obesidad central, hipertensión, dislipidemia e hiperglicemia o resistencia a la insulina. Todas estas entidades se correlacionan con la formación de litos, una patología relativamente frecuente en estos pacientes con una prevalencia de 8.8% en Estados Unidos. Se deben principalmente a modificaciones en la orina debido a las alteraciones metabólicas que se desarrollan al padecer este síndrome.

La prevalencia del síndrome metabólico ha aumentado 30% en la última década, y aproximadamente 8.8% de estos pacientes llegan a padecer nefrolitiasis asociada con antecedente de síndrome metabólico, además de que la nefrolitiasis tiene un alto impacto económico en la población, ya que se estima que representa un gasto anual de 2,100 millones de dólares.

Cada uno de los componentes del síndrome metabólico se relaciona de alguna manera con la formación de litos renales, y éstos son importantes, ya sean aislados o en conjunto, para comprender la fisiopatología de la formación de éstos.

Uno de los componentes más importantes para comprender la fisiopatología y la asociación con el síndrome metabólico es el ácido úrico, el cual es una sustancia que aumenta en el organismo como consecuencia de una alteración en la homeostasis de estos pacientes, ya que el ácido úrico es uno de los principales componentes de los litos en estos pacientes así como el calcio, el cual sufre alteraciones similares, entre las que destacan alteraciones químicas en la orina de los pacientes que sufren síndrome metabólico.

Todos estos cambios en el metabolismo de estos pacientes traen consigo consecuencias que impactan en su vida, y aumentan el riesgo de muerte.

DEFINICIÓN

El síndrome metabólico es una combinación de factores sistémicos que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Puede definirse como un conjunto de anormalidades metabólicas que incluyen obesidad central, hipertensión arterial, dislipidemia, e hiperglicemia o resistencia a la insulina.^{1,2}

Por otro lado, la nefrolitiasis puede definirse como la presencia de litos o piedras en riñón. Esta enfermedad es reconocida tradicionalmente como una patología aislada, benigna y de una condición realmente dolorosa.²

COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

La OMS (Organización Mundial de la Salud) establece que el síndrome metabólico se compone de:

- Presencia de glucosa anormal en ayuno, intolerancia a la glucosa, diabetes o resistencia a la insulina, más dos de los siguientes componentes:
 - Circunferencia de cintura mayor de 90 cm en hombres, y mayor de 85 cm en mujeres.
 - Nivel de triglicéridos mayor de 150 mg/dL o c-HDL menor de 35 en hombres y menor de 39 en mujeres.
 - Presión arterial mayor de 140/90 mmHg.
 - Excreción urinaria de albúmina mayor de 20 µg/min o relación albumina-creatinina mayor de 30 µg.

Mientras que la ATP III (*Adult treatment panel III*) lo define como presencia de tres o más factores de riesgo:

- Obesidad abdominal (circunferencia de cintura) mayor de 102 cm en hombres (90 cm en mexicanos), y mayor de 88 cm en mujeres (80 cm en mexicanas).
- Triglicéridos mayores o igual a 150 mg/dL.
- c-HDL menor de 40 mg/dL en hombres y menor de 50 mg/dL en mujeres.
- Presión arterial mayor igual a 130/85 mmHg y glucosa en ayuno mayor igual a 100 mg/dL.³

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de cálculos renales se ha duplicado durante las tres décadas pasadas en Estados Unidos, de 2007 a 2010 los cálculos renales han afectado a 8.8% de la población de ese país. La población japonesa ha mostrado una ocurrencia anual de nefrolitiasis duplicada en un periodo de 30 años, al igual que la población estadounidense, mientras que en Reino Unido se estima que aproximadamente 720,000 individuos, sufren algún episodio de nefrolitiasis a lo largo de su vida. La proporción hombre-mujer es de 2:1.¹⁻⁵

La nefrolitiasis además de ser una de las principales causas de morbilidad en el mundo, tiene un alto impacto económico; en el año 2000 el gasto anual total de nefrolitiasis fue estimado en 2,100 millones de dólares, representando un aumento de 50% de lo estimado en 1994.⁶

En cuanto al riesgo de padecer nefrolitiasis en el paciente con síndrome metabólico, se ha demostrado que el riesgo que un paciente tiene de padecer nefrolitiasis incrementa conforme aumenta el número de componentes que presenta del síndrome metabólico, dando como resultado que los pacientes con tres o más componentes del síndrome tendrán mayor prevalencia de padecer nefrolitiasis.¹

La litiasis renal es más común en lugares con alta humedad y temperatura elevada, por lo que se predice que con el aumento del calentamiento global, habrá un incremento de 1.6 a 2.2 millones de casos de litos renales a lo largo de la vida para el año 2050, particularmente en las regiones del sureste de Estados Unidos.⁷

En un estudio con ultrasonografía renal en Italia se encontró que la prevalencia de litos en pacientes con síndrome metabólico fue de 10.3%, en pacientes hipertensos la prevalencia de litos renales fue de 13.3%, contra 1.1% en pacientes normotensos, mientras que en otro estudio retrospectivo de cohorte transversal de Cirillo en 1988, la prevalencia de urolitiasis aumentó 1.1% en el grupo de personas con presión arterial baja (< 140/90 mmHg) contra 13.3% en sujetos con presión arterial elevada (175/115 mmHg o hipertensión tratada).

Por otro lado, en relación a diabetes mellitus en un estudio realizado en Turquía, se encontró que la prevalencia de nefrolitiasis fue mayor en pacientes diabéticos (21 vs. 8% de pacientes sanos).^{2,6}

COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y SU ASOCIACIÓN CON LA FORMACIÓN DE LITOS

Las razones de la asociación entre la formación litos y cada uno de los diversos procesos sistémicos que componen el síndrome metabólico no pueden señalarse de manera específica, pero pueden incluir responsabilidades metabólicas similares, hábitos dietéticos y mecanismos fisiopatológicos comunes.⁵

Dislipidemia

Se ha asociado significativamente con nefrolitiasis una elevación de los niveles de triglicéridos, siendo uno de los principales componentes del síndrome metabólico que propicia la formación de litos renales.¹ Por otro lado, se ha relacionado aunque con menos significancia, con niveles séricos elevados de HDL y bajos niveles de lipoproteínas de baja densidad, los cuales influyen negativamente en la enfermedad cardiovascular y esto se asocia a su vez con un pH urinario disminuido en los pacientes.³

La dislipidemia se ha asociado con cambios que propician la formación de litos urinarios que incluyen hipercalciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria, y hipocitraturia; la elevación de triglicéridos y una reducción de HDL se han asociado con un incremento en el ácido úrico y por consiguiente, en la nefrolitiasis.⁴

Obesidad

La obesidad central se asocia con la ocurrencia y recurrencia de litos renales debido a las alteraciones metabólicas que éstos representan, se ha reportado una excreción de ácido úrico, sodio, calcio y citrato importantes en pacientes con obesidad. Esto se relaciona con la existencia

de una acumulación de adipocitos tisulares, lo que incrementa la relación de adipocitos derivados de citosinas inflamatorias con otros factores potenciales del síndrome metabólico.^{1,7}

La obesidad por sí sola no puede tener un rol clave en la formación de litos renales, pero tiene un efecto sistémico muy importante que involucra a todas las funciones del riñón, ocasionando diversos cambios en la orina que contribuyen a la formación de litos.²

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial no ha mostrado un incremento relativamente importante en la incidencia de nefrolitiasis en los pacientes que la padecen, se ha observado que la nefrolitiasis y la hipertensión son desórdenes que siguen un espectro en común en la patogénesis de la enfermedad como el estrés oxidativo, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria, y ataque isquémico. Sin embargo y a pesar de que la compresión exacta de la relación entre ambas patologías permanece sombría, la asociación de hipertensión y de nefrolitiasis parece ser bidireccional.^{4,5}

Se dice que la hipertensión tiene una asociación bidireccional con el riesgo de padecer nefrolitiasis porque los pacientes con hipertensión arterial han demostrado poseer cierto riesgo de desarrollar nefrolitiasis y los pacientes formadores de litos están predispuestos a desarrollar hipertensión arterial, comparados con pacientes sanos. El principal factor que puede contribuir a esta conexión epidemiológica y fisiopatológica es la hipercalciuria principalmente, aunque también se ha asociado con aterosclerosis y cambios microscópicos en el glomérulo y túbulo renal.^{4,6-8}

Las perturbaciones del metabolismo de calcio se han vinculado posiblemente con el desarrollo de ambas, ya que se asocian las alteraciones de citrato urinario con el desarrollo de hipertensión arterial, y a su vez se dice que el citrato es influenciado por una alteración en el equilibrio ácido-base, por lo que es común encontrar hipocitraturia en pacientes con nefrolitiasis cálcica, lo que por otro lado se vincula con

el desarrollo de hipertensión, mostrando esta asociación bidireccional existente entre ellas.²

Diabetes

Se ha reportado que pacientes que padecen diabetes tienen alta prevalencia de formar litos de ácido úrico así como los intolerantes a la glucosa. Esto se debe a que la resistencia a la insulina está asociada con una producción de amonio disminuida en el túbulo renal proximal, que ocasiona una disminución en el pH urinario, y éste es el principal factor asociado con la formación de litos de ácido úrico, ya que un pH urinario bajo es clave en la cristalización de ácido úrico.^{3,6,7}

Al igual que en la hipertensión arterial, la diabetes y la nefrolitiasis tienen una relación bidireccional, por un lado la diabetes mellitus tipo 2 incrementa el riesgo de padecer litiasis, mientras que los pacientes que padecen nefrolitiasis tienen un incremento en el riesgo de padecer diabetes.^{2,4}

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la formación de cálculos es un proceso complejo que incluye un volumen urinario bajo, hipercalciuria, hiperoxaluria, hipocitraturia, y anormalidades en el pH urinario.⁹

La formación de litos, principalmente de ácido úrico, es consecuencia de resistencia a la insulina, ya que si ésta disminuye la producción y transporte de amonio resultan en un pH urinario disminuido. Un aumento en la excreción de ácido úrico así como un pH disminuido son responsables de una sobresaturación urinaria. La excreción de oxalato se encuentra posiblemente relacionada con el IMC y la excreción de citrato depende de la dieta.^{1,10}

Todos estos cambios producen cierto efecto en la cristalización de varias sales, lo que contribuye en la formación de litos renales. Esta cristalización es modulada por una gran variedad de macromoléculas, proteínas, carbohidratos y lípidos, algunos de éstos actúan como promotores de nucleación, crecimiento o agre-

gación de cristales, mientras que otros actúan como inhibidores.⁷

Ácido úrico

Los pacientes formadores de litos de ácido úrico han demostrado una prevalencia significativamente alta de diabetes y una concentración elevada de triglicéridos séricos comparados con sujetos sanos. Se asocia la formación de piedras de ácido úrico con un aumento progresivo del IMC.²

El ácido úrico intracelular es postulado como una causa de resistencia a la insulina y gluconeogénesis aumentada; sin embargo, no se conocen exactamente las alteraciones del equilibrio extracelular e intracelular que sufren. Un incremento en el tejido adiposo puede aumentar la generación de ácido úrico, un exceso en fructuosa o sacarosa ingerida puede inducir obesidad junto a otros componentes del síndrome metabólico.⁸

La relación que existe entre hiperuricemia y elevación de triglicéridos no está realmente esclarecida, por otro lado un incremento en el ácido úrico sérico y una dieta alta en proteína animal puede causar una excreción elevada de ácido úrico por orina. La hiperuricosuria, especialmente en caso de bajo volumen urinario, puede resultar en la formación litos renales.⁸

Hipercalciuria

La hipercalciuria se define como la excreción urinaria de calcio en 24 horas mayor de 250 mg/dL en mujeres y mayor de 300 mg/dL en hombres, entre 30-60% de los pacientes que presentan nefrolitiasis tienen hipercalciuria.⁹

Se debe a un defecto en la reabsorción de calcio en el túbulo renal con una elevación compensadora de PTH sérica y calcitriol, occasionando un incremento en la absorción de calcio en el intestino o en la movilización a hueso. El síndrome metabólico influye en la excreción de calcio y en la supersaturación de oxalato de calcio.¹

Con la hipercalciuria se relacionan varios componentes del síndrome metabólico como hipertensión arterial, dislipidemia, resistencia

a la insulina, obesidad e igualmente se asocia con un IMC.^{10,11}

Anormalidades del pH urinario

El pH urinario influye de manera muy significativa en la formación y composición de los litos, un pH urinario ácido promueve la formación de piedras de ácido úrico, mientras que un pH urinario alcalino propicia la formación de piedras de fosfato de calcio.¹

El pH urinario bajo reduce la solubilidad del ácido úrico generando la formación de los litos. Esto se atribuye principalmente a una generación inefectiva de amonio en el túbulo renal proximal, lo que se piensa está relacionado con resistencia a la insulina que promueve alteraciones hidroelectrolíticas en la excreción urinaria de 24 horas, lo que resulta en una orina más ácida y en un defecto en la excreción de ácido renal, además de hipocalciuria.^{3,6}

Otro factor importante relacionado con la acidificación de la orina y la resistencia a la insulina es que se reduce directamente la generación tubular renal de amonio y se incrementa la reabsorción de sodio, produciendo orina más ácida como ya se comentó anteriormente.⁶

El mecanismo mediante el cual el síndrome metabólico puede disminuir el pH urinario incluye un incremento en el ácido titulable y una disminución de amonio, y citrato produciendo mayor concentración de iones hidrógeno y aumentando la orina ácida.^{4,5}

Uno de los mecanismos que se ha visto implicado en la disminución del pH urinario y de amonio es que ambos disminuyen significativamente con un incremento en el número de componentes del síndrome metabólico. Como ya se mencionó anteriormente, experimentos en animales y en modelos de cultivo de células sugieren que estas respuestas pueden ser resultado de acumulación de lípidos dentro del riñón.⁵

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un componente común en desórdenes cardiovasculares, incluyendo hi-

pertensión, diabetes mellitus, aterosclerosis e infarto de miocardio, por lo que es sumamente importante en el desarrollo de nefrolitiasis.⁷

La obesidad y un exceso en ingesta de sal en pacientes con síndrome metabólico se asocian con una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo, lo que aumenta la evidencia de que las especies reactivas de oxígeno sólo son producidas durante la formación idiopática de piedras de oxalato de calcio renal. Se sugiere que la expresión de moléculas inflamatorias, y la infiltración de macrófagos activan las fases tempranas de formación de cálculos renales.^{9,10}

La inflamación producida en este proceso fisiopatológico complejo generalmente se localiza alrededor de los depósitos de cristales en la papila renal, la exposición del epitelio renal a varios cristales se ha asociado con la producción de especies reactivas de oxígeno, la lesión en el epitelio promueve la formación y retención de cristales dentro de los riñones.⁷

Los factores proinflamatorios incrementan en pacientes obesos, mientras que los antiinflamatorios disminuyen; la concentración plasmática de un número de mediadores inflamatorios como FNT- α , interleucina 6, proteína C reactiva, inhibidores del factor de macrófagos migratorios se observa incrementada, mientras que la concentración de adiponectina se encuentra disminuida.⁷

Hiperoxaluria

Un factor altamente relacionado con este fenómeno es la dislipidemia, la cual por sí sola está asociada con hiperoxaluria (excreción urinaria de oxalato ≥ 45 mg/día). También se relaciona con el sobrepeso, ya que el IMC es el mayor determinante de excreción urinaria de oxalato, y por otro lado la diabetes. Estos dos factores (sobrepeso y diabetes) han sido determinantes significativos en una excreción urinaria de oxalato elevado en adultos estadounidenses con y sin nefrolitiasis.^{10,11}

La resistencia a la insulina, junto con un incremento en los ácidos grasos, disminuye la amoniogénesis renal, resultando en una disminución de la capacidad del búfer urinario, lo que también conlleva a una reducción del pH urinario

e incrementa el riesgo de nefrolitiasis por ácido úrico y oxalato de calcio. La excreción de oxalato urinario (≥ 20 mg/día) se asocia con un riesgo incrementado de nefrolitiasis por calcio.^{11,12}

PRINCIPAL COMPOSICIÓN DE LITOS EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO Y NEFROLITIASIS

Aproximadamente 75% de los cálculos urinarios son de calcio, de éstos, 80% son de oxalato de calcio, los cálculos de ácido úrico puro comprenden de 5 a 10% de los cálculos en estos pacientes, mientras que los cálculos relacionados con infecciones y estruvita forman parte de 10 a 15% de los cálculos; otros tipos de litos incluyen los relacionados con tratamientos con indinavir, xantina, triamtereno así como los de cistina que contribuyen a la formación de < 1%.⁹

En pacientes con obesidad los litos renales están compuestos generalmente de oxalato de calcio y ácido úrico, por lo que los pacientes con síndrome metabólico típicamente albergan piedras de estos compuestos.^{1,3}

Las piedras de oxalato de calcio son las más prevalentes, seguidas de las de ácido úrico, mientras que las piedras de fosfato de calcio son las menos prevalentes en pacientes con síndrome metabólico.³

COMPLICACIONES

El síndrome metabólico se asocia con un aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, con enfermedades urológicas como disfunción erétil, hiperplasia prostática benigna, enfermedad renal crónica y nefrolitiasis, además se asocia con hígado graso no alcohólico, síndrome de ovario poliquístico, apnea obstructiva del sueño, hipogonadismo, lipodistrofia, enfermedad microvascular y enfermedad renal crónica.^{1,4}

Se ha encontrado que las enfermedades cardiovasculares así como la mortalidad son significativamente elevadas en pacientes formadores de litos renales con riesgo aumentado de padecer infarto agudo de miocardio, además de estar

asociados con enfermedad arterial periférica y ateroesclerosis prematura.^{3,4}

Por otro lado, se ha asociado un incremento en la mortalidad por nefrolitiasis relacionado con el desarrollo de cáncer en alguna parte del tracto urinario, incluso este aumento en la mortalidad es superior a la mortalidad por enfermedades cardiovasculares; sin embargo, el mecanismo implicado en el desarrollo de cáncer en estos pacientes aún no está claramente definido, pero se piensa que se debe a la irritación local e inflamación sistémica crónica y al lanzamiento incontable de citosinas inflamatorias que promueven la génesis del tumor.¹²

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es una de las principales consecuencias que traen consigo el síndrome metabólico y la nefrolitiasis, así como de las más peligrosas y con mayores índices de mortalidad. La enfermedad cardiovascular se vincula con inflamación crónica y estrés oxidativo, los cuales han sido propuestos como importantes factores que tienen un rol en la formación de litos renales.⁵

Los pacientes formadores de litos tienen mayor riesgo de padecer enfermedad coronaria arterial y de infarto agudo de miocardio, como ya se mencionó anteriormente. Un aumento en el espesor de la capa íntima y media de la arteria carótida ha mostrado estar directamente asociado con un incremento en el riesgo de padecer un infarto del miocardio. La aterosclerosis es un proceso progresivo, inicia años antes de que aparezcan las consecuencias clínicas, los adultos jóvenes que forman litos renales tienen una prevalencia más alta de aterosclerosis subclínica. El desarrollo de nefrolitiasis sintomática se ha asociado con un riesgo elevado de tener aterosclerosis de la arteria carótida.^{5,7}

TRATAMIENTO

Se recomienda como parte del tratamiento no farmacológico reducir la ingesta de varias sustancias litogénicas como azúcares refinados,

oxalato, purinas y sodio así como aumentar la ingesta de líquidos. Se recomienda dieta tipo DASH rica en vegetales y frutas, moderada en grasas, y baja en proteínas animales, lo cual es piedra angular en el tratamiento y prevención de esta patología, igualmente se recomienda realizar actividad física.¹

El citrato de potasio actúa uniéndose al calcio ionizado, inhibiendo el oxalato de calcio, y la cristalización de fosfato de calcio, disminuyendo en orina el calcio ionizado e incrementando el citrato y pH urinario, por lo que puede emplearse.

Se pueden administrar diuréticos tiazídicos, principalmente hidroclorotiazida y clortalidona, ya que éstos actúan incrementando la reabsorción de calcio en el túbulo renal distal mediante la depleción de volumen extracelular en el túbulo renal proximal, y así disminuyen el calcio excretado en orina.

El allopurinol es otro fármaco que puede usarse en esta patología, ya que actúa inhibiendo la xantina oxidasa y mediante esta inhibición se logra disminuir tanto en suero como en orina el ácido úrico.

Otros fármacos que también pueden emplearse son el ácido acetohidroxámico, el cual inhibe la ureasa y disminuye pH así como la urea en orina, y el alfa-mercaptopropilglicerina que actúa mediante un intercambio de disulfuro disminuyendo la cistina excretada en orina.⁴

PREVENCIÓN

Se recomienda modificar el estilo de vida, en especial en pacientes obesos. Una dieta que incluya más frutas y vegetales, granos integrales, grasas monosaturadas, y productos bajos en grasas puede beneficiar a muchos pacientes con síndrome metabólico.

En la prevención de litos renales en pacientes con síndrome metabólico, se ha observado que la combinación de dieta y ejercicio tiene mayor efecto significativo que la dieta o el ejercicio aislados.¹

Los componentes más importantes del síndrome metabólico, como se mencionó anteriormente, son: obesidad central, diabetes o resistencia a la insulina, e hipertensión arterial;

estos componentes tienen en común que son causados por una ingesta alta de jarabe de fructosa de maíz contenido en una gran variedad de bebidas y comida rápida. Esto es sumamente importante, ya que para prevenir el desarrollo de estas patologías, ya sea de manera aislada o en conjunto como síndrome, su consumo debe eliminarse o evitarse.⁷

CONCLUSIONES

El síndrome metabólico tiene una relación importante con el riesgo de padecer nefrolitiasis en estos pacientes, ya que fisiopatológicamente el síndrome metabólico produce cambios significativos en el organismo que propician la formación de litos como los cambios en el pH urinario, hipercalciuria, hiperoxaluria e hipocitraturia.

La nefrolitiasis incrementa el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, y actualmente se encontró que también aumenta el riesgo de padecer cáncer del tracto urinario, lo que propicia un incremento en la mortalidad de estos pacientes.

Para disminuir el riesgo de padecer esta enfermedad es muy importante modificar el estilo de

vida; principalmente la reducción del peso, ya que la obesidad es uno de los principales componentes del síndrome metabólico, y es uno de los factores que tiene más peso en los cambios que se producen en el organismo, junto con la intolerancia a la glucosa, para la formación de litos, por lo que una adecuada alimentación con una dieta rica en vegetales y frutas, granos integrales y baja en grasas, junto con el ejercicio, ayudará a disminuir el riesgo de formar litos, y de esta manera reducir las comorbilidades que esto conlleva.

Es importante conocer todos los cambios que el síndrome metabólico ocasiona en el organismo para así poder explicar a los pacientes cómo contribuyen en su estado de salud, así como las diferentes consecuencias que éstos pueden traer a su organismo. Todo ello con el fin de que ellos mismos lleven un control correcto de su enfermedad en conjunto con el equipo de salud, y que le den la importancia adecuada que ésta requiere. De esta forma se evitan las diferentes comorbilidades que traen estas patologías, se disminuye el riesgo de mortalidad, y se aumenta la esperanza y calidad de vida en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wong Y, Cook P, Roderick P, Bk S. Metabolic syndrome and kidney stone disease: a systematic review of literature. *J Endourol.* 2016; 30 (3): 246-253.
2. Sakhaei K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008; 17 (3): 304-309.
3. Boyd C, Wood K, Whitaker D, Assimos DG. The influence of metabolic syndrome and its components on the development of nephrolithiasis. *Asian J Urol.* 2018; 5 (4): 215-222. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.06.002>.
4. Dibianco JM, Jarrett TW, Mufarrij P. Metabolic syndrome and nephrolithiasis risk: should the medical management of nephrolithiasis include the treatment of metabolic syndrome? *Rev Urol.* 2015; 17 (3): 117-128.
5. Lange JN, Mufarrij PW, Wood KD, Holmes RP, Assimos DG. The association of cardiovascular disease and metabolic syndrome with nephrolithiasis. *Curr Opin Urol.* 2012; 22 (2): 154-159.
6. Spatola L, Angelini C, Badalamenti S, Maringhini S, Gambaro G. Kidney stones diseases and glycaemic statuses: focus on the latest clinical evidences. *Urolithiasis.* 2017; 45 (5): 457-460.
7. Khan SR. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urol Res.* 2012; 40 (95): 95-112.
8. Sharaf UA, Din E, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: a review. *J Adv Res.* 2017; 8 (5): 537-548. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2016.11.004>.
9. Shadman A, Bastani B. Kidney Calculi: Pathophysiology and as a systemic disorder. *Iran J Kidney Dis.* 2017; 11 (3): 180-191.
10. Carbone A, Salhi YA, Tasca A, Palleschi G, Fuschi A, Nunzio CD et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Uologica Nefrol.* 2018; 70 (4): 393-400.
11. Ticinesi A, Guerra A, Allegri F, Nouvenne A. Determinants of calcium and oxalate excretion in subjects with calcium nephrolithiasis: the role of metabolic syndrome traits. *J Nephrol.* 2018; 31: 395-403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-017-0453-3>.
12. Dhondup T, Kittanamongkolchai W, Vaughan LE, Mehta RA, Chhina JK, Enders FT et al. Risk of ESRD and mortality in kidney and bladder stone formers. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72 (6): 790-797. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.012>.



Tipos de muerte celular y sus implicaciones clínicas

Types of cell death and their clinical implications

César Javier Carranza-Aguilar,* Ana Karen Ruiz-Quiñonez,‡
Claudia González-Espinosa,§ Silvia L Cruz-Martín-del-Campo§

RESUMEN. La muerte celular es un evento importante en el desarrollo embrionario, la renovación de los tejidos y el mantenimiento de la homeostasis del organismo. Errores en los mecanismos que regulan ese proceso están implicados en patologías como el cáncer, desórdenes neurodegenerativos, enfermedades autoinmunes, entre otras. La apoptosis es el tipo de muerte celular más estudiado debido a su importancia para el funcionamiento del organismo. Otros tipos de muerte celular como la necrosis, la piroptosis o la NETosis pueden producirse en respuesta a la producción de patrones moleculares asociados a patógenos o a daño, y generan una serie de respuestas encaminadas a la reparación tisular que, en ocasiones, tiene consecuencias adversas en el organismo. A lo largo de los años se ha pensado en evitar o inducir la muerte celular como terapia para ciertas patologías; sin embargo, muchos estudios no son concluyentes o arrojan resultados contradictorios. Actualmente existen algunas aproximaciones terapéuticas dirigidas a evitar o aumentar selectivamente la muerte celular para el tratamiento de algunos padecimientos como la enfermedad del Parkinson, cáncer, cirrosis y otras. En este artículo revisamos las características de los distintos tipos de muerte celular y algunas aproximaciones terapéuticas dirigidas a la regulación de tales procesos.

Palabras clave: Muerte celular, apoptosis, piroptosis, necrosis, NETosis.

ABSTRACT. *Cell death is important in embryonic development, cell renewal and maintaining homeostasis. However, its malfunction is involved in the development of pathologies such as cancer, neurodegenerative disorders, tissue atrophy, and autoimmune diseases, among others. Apoptosis, or programmed cell death, is the most studied type of cell death and its importance lies in the fact that it is a common process that helps the body to function properly. Other types of cell death, such as necrosis, pyroptosis or NETosis can occur in the presence of molecular patterns associated with pathogens or damage, which produce unwanted responses*

* Estudiante de doctorado en Neurofarmacología y Terapéutica Experimental.

‡ Estudiante de maestría en Neurofarmacología y Terapéutica Experimental.

§ Investigadora titular.

Departamento de Farmacobiología. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav) del IPN, Sede Sur.

Correspondencia:

César Javier Carranza Aguilar

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico

Nacional Departamento de Farmacobiología, Sede Sur.

Calzada de los Tenorios No. 235,

Col. Granjas Coapa, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14330, CDMX.

Tel: (52-55) 54832853,

Fax: (52-55) 54832863

E-mail: cesar.carranza@cinvestav.mx

Recibido: 20 de Julio de 2020.

Aceptado: 28 de Agosto de 2020.

Conflictos de Intereses: Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Citar como: Carranza-Aguilar CJ, Ruiz-Quiñonez AK, González-Espinosa C, Cruz-Martín-del-Campo SL. Tipos de muerte celular y sus implicaciones clínicas. El Residente. 2020; 15 (3): 97-112. <https://dx.doi.org/10.35366/95960>



in the organism. The induction or inhibition of cell death have been proposed as therapy for some diseases over the years, but the available studies are contradictory or not enough to determine the efficacy of such interventions. Currently, there are some therapeutic approaches to regulate cell death, for example, to avoid Parkinson's disease development, to reduce malignant cells in different types of cancer, to avoid liver damage induced by cirrhosis, and other disorders. In this paper we review the main features of different cell death mechanisms and some therapeutic approaches aimed at the regulation of this process.

Keywords: Cell death, apoptosis, pyroptosis, necrosis, NETosis.

PANORAMA HISTÓRICO

En 1847, el médico alemán Carl Vogt sugirió por primera vez que las células pueden morir de manera natural. En su estudio, el doctor Vogt hipotetizó que durante el estado embrionario de los anuros la formación de vértebras ocurría mediante un proceso de transformación del cartílago para convertirse en hueso debido al reemplazamiento de las células presentes en la notocorda; sin embargo, su estudio no se enfocó en la muerte de las células.¹ Fue hasta mediados del siglo XX cuando la muerte celular se comenzó a estudiar experimentalmente.² Al principio, este mecanismo se investigó como un proceso de desintegración celular que sucedía durante el desarrollo embrionario para la eliminación de órganos vestigiales y la construcción de órganos secundarios.³ En una notable revisión del campo, el médico Alfred Glucksmann describió la muerte celular como un proceso lento que involucra cambios estructurales tales como la formación de vacuolas citoplasmáticas, la disminución en el tamaño celular, la homogeneización del contenido citoplasmático y la desaparición, en último término, del cuerpo celular.³

A finales de la década de 1960 y principios de los años 70, el patólogo John F Kerr y colaboradores investigaron la muerte celular como un proceso espontáneo. Los autores demostraron que este tipo de muerte es morfológicamente diferente a la necrosis producida por daño tisular. En 1972, estos investigadores propusieron el término apoptosis para denominar la muerte celular programada como un proceso natural cuyo término alude a una palabra griega que significa desprenderse de, al igual que los pétalos de una flor al paso del tiempo, y que ocurre como parte del proceso de generación de es-

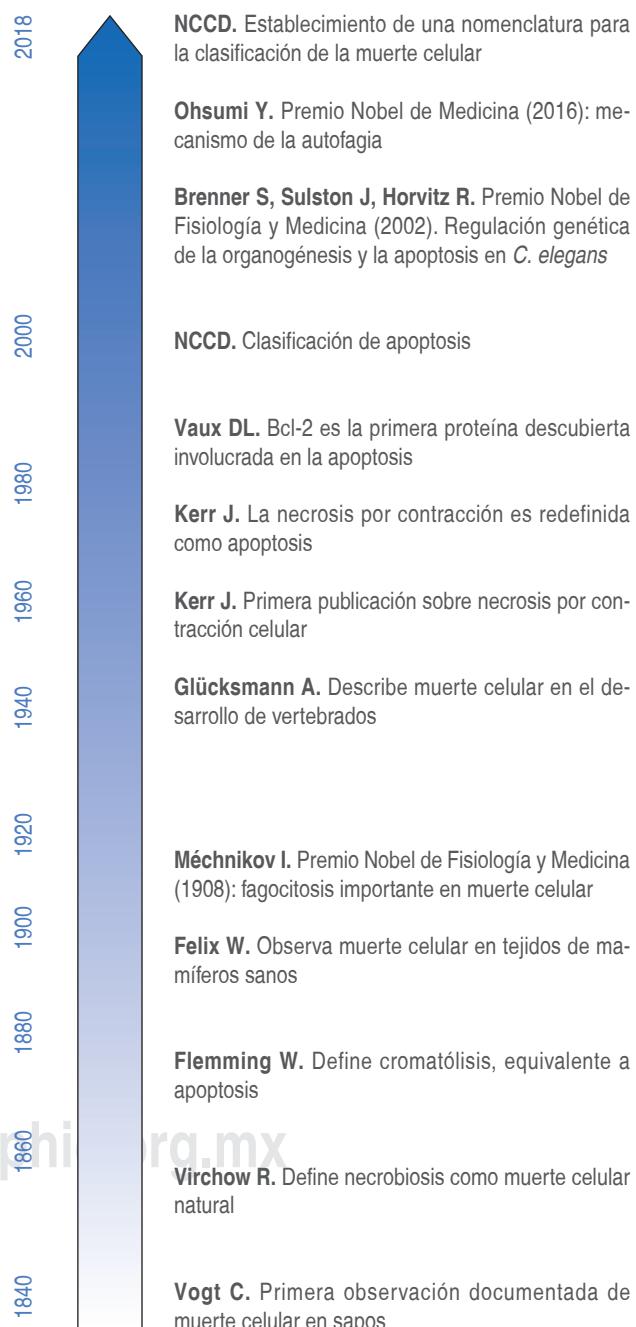


Figura 1: Eventos históricos significativos en el descubrimiento y el estudio de la muerte celular.

tructuras nuevas en el organismo.⁴ A partir de este momento, se comenzó a estudiar la muerte celular como un componente importante en la regulación de diversos procesos fisiológicos.⁵

Los estudios de la muerte celular se han incrementado en los últimos años.⁶ La importancia de entender cómo y por qué se produce radica en su relevancia en diversos procesos fisiopatológicos y en que los múltiples mecanismos de la muerte se presentan dependiendo del tipo celular y del agente o estímulo inductor.⁷ En la *Figura 1* se muestra un resumen de los principales eventos históricos sobre el descubrimiento y el estudio de la muerte celular.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS, MOLECULARES Y FUNCIONALES DE LOS DIFERENTES TIPOS DE MUERTE CELULAR

Una de las primeras clasificaciones de muerte celular se realizó con base en los cambios mor-

fológicos distinguiendo tres tipos principales: apoptosis (tipo I), autofagia (tipo II) y necrosis (tipo III).⁸ En años más recientes, esta clasificación se ha modificado y extendido tomando en cuenta factores adicionales como el estímulo que induce el proceso de muerte y la maquinaria de señalización involucrada.⁹ Considerando esto, en 2018 el Comité de Nomenclatura sobre Muerte Celular (*Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD*) propuso una nueva clasificación basada en aspectos moleculares.¹⁰

En la actualidad se reconoce que la muerte celular puede ser programada o no programada (*Figura 2*). La muerte celular no programada ocurre generalmente en condiciones de daño físico a los tejidos.¹¹ En cambio, la muerte celular programada inicia por señales moleculares precisas que llevan a la célula a su muerte.¹² Este tipo de muerte puede ser apoptótica o no apoptótica. La diferencia radica en que en la muerte celular apoptótica se mantiene la inte-

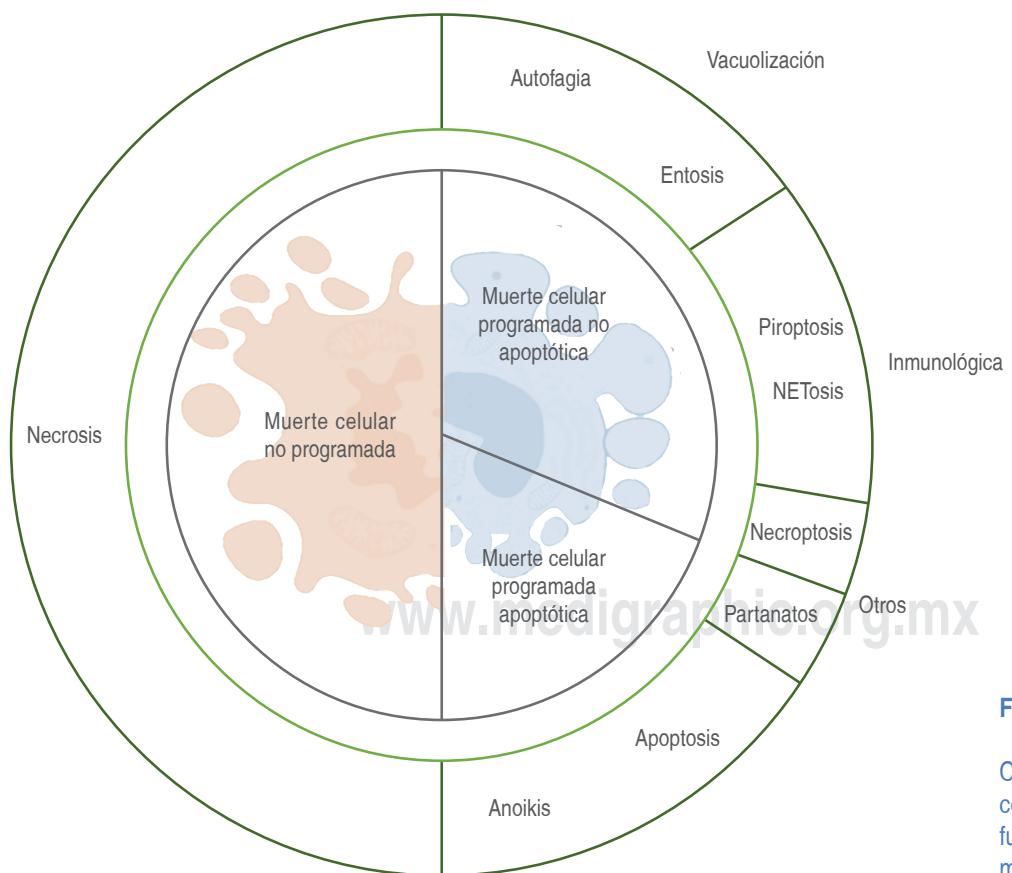


Figura 2:

Clasificación de la muerte celular con base en su función y sus características morfológicas.

gridad de la membrana celular, hay ausencia de inflamación y se activan enzimas con actividad proteolítica. En contraste, la muerte celular no apoptótica se caracteriza por la ruptura de la membrana celular y la liberación de mediadores inflamatorios y del contenido citoplasmático al medio extracelular.¹³ En esta revisión describiremos los estímulos inductores, las características morfológicas y los aspectos moleculares de los principales tipos de muerte celular implicados en el desarrollo de diversas patologías.

Necrosis

La necrosis es un tipo de muerte accidental, o no programada, que ocurre cuando factores externos superan las condiciones fisiológicas del tejido y someten a la célula a un estrés excesivo e incontrolable.⁷ Ejemplos de estos factores son el calor, el frío, los estímulos mecánicos, varias sustancias químicas, la hipoxia, la radiación ionizante y la irradiación ultravioleta.¹⁴ En algunos casos, la necrosis puede disolver el tejido muerto, pero en otras ocasiones el tejido mantiene su arquitectura normal y los cambios celulares pueden observarse únicamente a nivel microscópico.¹¹ Cuando una célula se encuentra en estado necrótico presenta hinchamiento de orgánulos, dilatación del retículo endoplásmico, ruptura temprana de la membrana plasmática y liberación «explosiva» del contenido citoplasmático al espacio extracelular.¹⁵

La muerte celular necrótica es un proceso pasivo que no requiere síntesis *de novo* de proteínas y emplea una cantidad mínima de energía.¹⁴ Se caracteriza por el aumento en el calcio intracelular (Ca^{2+}), la disfunción mitocondrial, el aumento en las especies reactivas de oxígeno (*ROS*, por sus siglas en inglés) y la proteólisis inducida por calpainas y catepsinas.^{16,17} Las calpainas son enzimas proteolíticas que tienen una cisteína en su sitio catalítico (por lo que también se les llama cisteína-peptidasas), no son lisosomales, y su actividad depende de calcio. Las catepsinas (del griego *kathepsin*, digerir) son proteasas que requieren un medio ligeramente ácido para funcionar.

En diversos escenarios clínicos la necrosis se reporta como resultado de trauma, isquemia o daño tisular.^{11,18} Otros reportes indican que este tipo de muerte se presenta en padecimientos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).¹⁶ Algunos autores han propuesto que, bajo ciertas condiciones de daño, la necrosis puede iniciarse de manera espontánea como un mecanismo para contribuir a la reparación del tejido.¹⁹ Sin embargo, los mecanismos moleculares que inducen la muerte necrótica en estas patologías no se conocen completamente.

Apoptosis

La apoptosis es el tipo de muerte celular programada más estudiado debido a que mantiene el balance fisiológico entre la proliferación y la eliminación celular.²⁰ La detección de ligandos inductores de muerte, ácidos nucleicos, ROS, mediadores inflamatorios, toxinas y fármacos, entre otras sustancias, activa mecanismos que llevan a la célula a su propia destrucción.²¹ Estos ligandos pueden aumentar su concentración como consecuencia de un daño tisular que produzca la muerte de otras células, lo cual lleva a la liberación de su contenido al espacio extracelular. Una vez que la célula entra en apoptosis induce la activación de caspasas, que son proteasas con un residuo de cisteína (C) que fragmentan proteínas inmediatamente después de los residuos de aspartato (*Asp*). Las caspasas provocan el colapso de los componentes subcelulares, la condensación y fragmentación del ADN y la disminución del tamaño celular y nuclear. En este tipo de muerte, la integridad de la membrana plasmática se mantiene intacta hasta que comienza la formación de cuerpos apoptóticos, cuya función es contener el material celular y evitar que éste actúe como desencadenante de la muerte de otras células. Una vez finalizada la apoptosis, otras células especializadas fagocitan los cuerpos apoptóticos.²² A diferencia de la necrosis, la apoptosis no causa inflamación.²³

Se han identificado tres vías que pueden conducir a la apoptosis. La primera se activa de manera extrínseca mediante la detección de ligandos endógenos como el factor de necrosis tumoral (TNF), el ligando Fas (FasL) o el ligando inductor de apoptosis relacionado al TNF (TRAIL). La activación de receptores de muerte (TNFR, Fas o DR5) induce la activación de la caspasa 8.²⁴ La segunda vía se activa de manera intrínseca por estímulos no dependientes de un receptor. La radiación o la hipoxia, por ejemplo, producen la apertura del poro de permeabilidad mitocondrial (MPT). La desregulación mitocondrial a su vez induce la liberación de proteínas proapoptóticas como el citocromo C y la proteína Smac/DIABLO que activan a otro tipo de caspasa, la caspasa 9.²⁵ La tercera vía se produce por señales provenientes de linfocitos T citotóxicos. La activación de receptores de muerte celular programada como PD-1 (*programmed cell death protein 1*) induce la liberación de perforinas y granzimas que actúan sobre células infectadas con virus o células tumorales. Las perforinas forman poros en las células blanco a través de los cuales ingresan las granzimas. La granzima B induce la activación de la caspasa 10.²⁶ Las tres vías antes mencionadas convergen en la activación de la caspasa 3, una enzima que produce la fragmentación del ADN, la degradación de proteínas del citoesqueleto, la formación de cuerpos apoptóticos y la expresión de ligandos que inducen el reclutamiento de células con capacidad fagocítica.¹²

La activación descontrolada de las caspasas sería incompatible con la vida, por eso se encuentran como zimógenos, es decir, como precursores enzimáticos inactivos que requieren de un cambio bioquímico para que se exponga su sitio activo y así puedan tener actividad catalítica.²⁷ Además, existen proteínas reguladoras como la cinasa MEK o Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) que actúan como proteínas antiapoptóticas cuya función principal es detener el progreso de la muerte celular programada.²⁸

La disminución en la apoptosis favorece la proliferación celular en diferentes tipos de cáncer

y en patologías como el síndrome linfoproliferativo autoinmune, una enfermedad poco frecuente que aumenta el riesgo de desarrollar linfoma en las personas que la padecen. También, si disminuye la apoptosis puede presentarse una proliferación de sinoviocitos, que son las células que se producen en las membranas sinoviales de las articulaciones. Esto es relevante porque el aumento descontrolado de sinoviocitos contribuye a la destrucción de hueso y cartílago en la artritis reumatoide.²⁹ En osteoartritis, la muerte de los condrocitos se da principalmente por apoptosis. A este tipo particular de muerte se le denomina condroptosis.³⁰ El incremento en la apoptosis neuronal está involucrado en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.³¹

Necroptosis

La necroptosis es un tipo de muerte cuyos cambios morfológicos son similares a los que se presentan en la necrosis, pero la necroptosis puede activarse por ligandos diferentes y está regulada por proteínas específicas.¹⁵ Las principales funciones de este tipo de muerte celular son: asegurar la eliminación de células infectadas por patógenos, promover un estado inflamatorio mediante la liberación de patrones moleculares asociados a daño (*DAMPs*, por sus siglas en inglés), e inducir el reclutamiento de células fagocíticas al sitio de daño, entre otras.³²

La muerte celular necroptótica se produce por la activación de receptores de membrana como los tipo toll 3/4 (TLR3/4), o los de muerte (*death receptors* o DRs).³³ La activación de estos receptores induce la activación de cinasas que fosforilan residuos de serina o treonina (RIPKs, *receptor-interacting protein kinases*) y que interactúan con otros receptores. Las proteínas RIPK1 y RIPK3 se oligomerizan para formar un complejo intracelular denominado necroptosoma, el cual induce la activación de la proteína MLKL (*mixed lineage kinase domain like pseudokinase*). Esta proteína se transporta a la membrana celular para inducir su ruptura

y, en consecuencia, la liberación del contenido citoplasmático.¹⁵

Se ha sugerido que la necroptosis es un mecanismo complementario a la apoptosis en algunas enfermedades neurodegenerativas.³⁴ Además, se sabe que el estado inflamatorio que produce propicia el crecimiento de tumores en diversos tipos de cáncer tales como el de mama, el colorrectal o el osteosarcoma, entre otros.³⁵ Un ejemplo particular donde se observa el proceso necrótico es en la fascitis necrosante de la piel que se caracteriza por la destrucción rápida del tejido y toxicidad sistémica.

Piroptosis

La piroptosis es un tipo de muerte celular inflamatoria que generalmente ocurre después de la detección intracelular de señales de daño o de patógenos.³⁶ Las células piroptóticas presentan hinchamiento, fragmentación del material genético, formación de poros membranales, ruptura de la membrana plasmática y liberación de mediadores inflamatorios y del contenido citoplasmático al espacio extracelular.³⁷ El lipopolisacárido (LPS), un componente de la cara externa de la pared celular de las bacterias Gram negativas, es uno de los principales activadores de la piroptosis en células del sistema inmunitario.³⁸

El proceso de piroptosis requiere de dos estímulos. El primero es la activación de receptores de la inmunidad innata (como el receptor *Toll-like-4*, TLR4) que induce la activación del factor nuclear-κB (NF-κB). Este factor de transcripción se transporta al núcleo e induce el aumento en la transcripción de los genes para pro-IL-1β, pro-IL-18, y procaspasas, que son precursores inactivos de las respectivas citocinas inflamatorias (interleucina 1b y 18) y de las caspasas. Como resultado de esta activación, también hay un aumento de receptores intracelulares tipo Nod (NLRs). Una segunda señal induce la oligomerización de complejos intracelulares denominados inflamasomas.³⁹ Los inflamasomas promueven la maduración de pro-IL-1β y procaspasa-1 a sus formas activas. Mientras la IL-

1β se libera e induce un estado proinflamatorio, la caspasa-1 rompe la proteína citoplasmática gasdermina D (GSDMD). La porción amino terminal de la GSDMD se transporta a la membrana y forma poros que provocan la muerte celular mediante la salida de componentes citoplasmáticos.⁴⁰

El estado inflamatorio que produce la piroptosis está implicado en el desarrollo de cáncer de colon y cáncer gástrico.⁴¹ Además, este tipo de muerte celular participa en la inflamación aséptica dentro del sistema nervioso central (SNC) y se ha relacionado con las complicaciones producidas por enfermedades neurológicas como la encefalitis viral y la meningitis. En este sentido, la neuroinflamación inducida por la piroptosis puede contribuir a la pérdida de la memoria, la hipersensibilidad al dolor o los episodios convulsivos producidos en algunas enfermedades.⁴²

NETosis

La NETosis o «muerte suicida de neutrófilos» es un mecanismo inducido por bacterias, hongos, virus, parásitos, citocinas, quimiocinas y algunos fármacos.^{43,44} Los principales cambios morfológicos que se observan en este tipo de muerte celular son: descondensación de la cromatina, ruptura de la membrana nuclear, mezcla del contenido nuclear y citoplasmático, ruptura de la membrana plasmática y liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs).⁴⁵ Las NETs están formadas por material genético, histonas, elastasa, mieloperoxidasa y proteasas que permiten inmovilizar, neutralizar y combatir a agentes patógenos.⁴⁶ Es decir, los neutrófilos se suicidan para combatir la infección.

La muerte celular por NETosis es independiente de caspasas e inicia cuando diversos ligandos endógenos o exógenos se unen a receptores TLR, receptores del complemento o receptores de citocinas. Dicha activación induce el incremento en el calcio intracelular y la activación de la proteína cinasa C (PKC) y de la enzima NADPH oxidasa. Estas proteínas

promueven la producción de ROS, lo que contribuye a la ruptura de la envoltura nuclear. Estas señales activan a la enzima PAD4 que se transporta al núcleo y produce la citrulinación (conversión de arginina a citrulina, lo que conlleva a una alteración de la conformación espacial) de histonas y la descondensación de la cromatina.⁴⁵ El sistema inmunitario puede atacar a las proteínas citrulinadas. De hecho, el incremento de la NETosis y la liberación de NETs están relacionados con el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. En específico, algunas moléculas que forman las NETs actúan como autoantígenos en enfermedades como la vasculitis positiva al antígeno citoplasmático de neutrófilos (ANCA) y el lupus eritematoso sistémico.⁴⁷

Autofagia

La autofagia es un proceso autodegradativo necesario para equilibrar las fuentes de energía y de nutrientes en respuesta a factores que modifican la homeostasis celular.⁴⁸ La autofagia participa en la eliminación de proteínas y orgánulos dañados, contribuye a la presentación de antígenos en la superficie celular, protege contra la inestabilidad del genoma y previene el daño tisular. Estas características le confieren un papel muy importante en el cáncer, la neurodegeneración, la diabetes y diversas enfermedades hepáticas y autoinmunes.⁴⁹ Elementos moleculares que llevan a este tipo de muerte celular colaboran también en la respuesta al estrés.

La autofagia se caracteriza por la degradación de sustancias intracelulares y extracelulares en los lisosomas de las células. La degradación de diversos componentes exógenos se lleva a cabo por endocitosis y fagocitosis; a este proceso se le conoce como macroautofagia, mientras que la degradación de componentes intracelulares se lleva a cabo por microautofagia y autofagia mediada por proteínas chaperonas.⁵⁰

En la macroautofagia, los materiales exógenos y proteínas de membrana se fagoci-

tan de manera no selectiva y se transportan al lisosoma mediante una vesícula de doble membrana denominada autofagosoma, que se fusiona con el lisosoma para formar un autolisosoma donde estos componentes son degradados.⁵¹ En la microautofagia, el material citoplasmático se detecta selectivamente y se transporta al interior de los lisosomas directamente, sin necesidad de pasar por otra vesícula.⁵² En el caso de la autofagia mediada por chaperonas, las proteínas dañadas se transportan hacia el interior de la célula después de la activación de proteínas de choque térmico, como la Hsp70, que aceleran el plegamiento de proteínas dañadas, protegen a proteínas intactas y son reconocidas por una proteína estructural de los lisosomas, llamada LAMP2.⁵³

La acumulación de fagosomas y autofagosomes inducida por diversas señales llevan a la muerte de la célula.⁵⁴ Se ha demostrado que la autofagia regula la progresión de diversos tipos de cáncer.⁵⁵ Por ejemplo, la disminución de las proteínas beclina-1 y HIF-1 α , importantes en la iniciación de la autofagia inducida por hipoxia, está involucrada en la proliferación de células cancerosas en leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica y trastorno linfoproliferativo.^{56,57} Por el contrario, otras evidencias indican que el aumento en la autofagia en tumores sólidos de glioma, osteosarcoma y en tumores no sólidos de leucemia mieloide aguda puede inducir quimiorresistencia, aunque el mecanismo no se conoce completamente. Se ha propuesto que la autofagia protege de la muerte a las células cancerosas con resistencia a fármacos mediante la degradación de proteínas inductoras de apoptosis. El uso de inhibidores de la formación de fagosomas han resultado efectivos en estudios preclínicos para sensibilizar a las células tumorales al efecto de fármacos quimioterapéuticos.⁵⁸

Entosis

En diversos tipos de cáncer se ha observado un mecanismo de muerte celular por caniba-

lismo que consiste en el engullimiento completo de células viables por células circundantes con capacidad fagocítica.⁵⁹ La célula que fagocita cumple la función de hospedera, mientras que la célula fagocitada, sujeta a destrucción, es la célula entótica. Una vez que la célula cancerosa se separa de la matriz extracelular, células circundantes la detectan a través del reconocimiento de las moléculas de adhesión E-cadherina y α -catenina.⁵⁹ La asociación entre ambas células se mantiene mediante fuerzas producidas por la polymerización de la actina. Para que una célula penetre dentro de otra, se requiere la activación de la GTPasa RhoA y de la cinasa ROCK, que son proteínas que inducen la acumulación de microfibras de actina y miosina. De esta manera, la actomiosina ejerce una fuerza contráctil que lleva a la célula entótica al interior de la célula hospedera.^{60,61} Ésta, a su vez, activa un mecanismo que induce la degradación lisosomal de la célula entótica. La entosis se ha ob-

servado en células de cáncer epitelial humano y cáncer de mama.^{62,63}

Anoikis

La anoikis es un tipo de apoptosis que inicia cuando la célula se desprende de la matriz extracelular circundante. Su nombre viene del griego *oik*, casa, y de la letra alfa privativa, que significa sin. Este proceso de muerte celular sirve para eliminar células que se encuentran en ubicaciones inapropiadas. La anoikis se modula por señales dependientes de integrinas membranales. La activación de integrinas induce la fosforilación de la cinasa unida a la integrina ILK, de la proteína tirosina-cinasa Src y de la cinasa de adhesión focal FAK. La activación de estas proteínas lleva a la activación de las vías intrínseca o extrínseca de la apoptosis.⁶⁴ En el cáncer, las células que escapan de la anoikis por activación de la proteína PI3K pueden inducir metástasis.⁶⁵

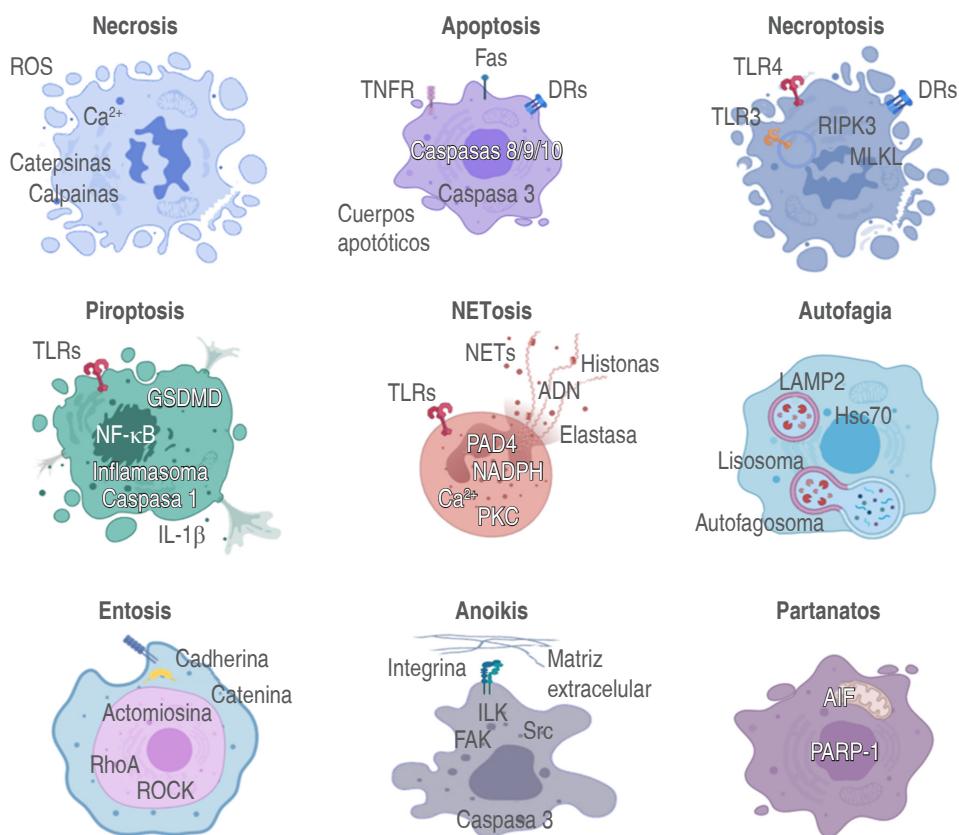


Figura 3:

Características moleculares y morfológicas distintivas de cada tipo de muerte celular.

Partanatos

La muerte celular por partanatos se llama así porque depende de la acumulación de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) y por el término *thanatos*, palabra griega que significa muerte. En condiciones normales, la PARP-1 contribuye a la iniciación de las señales de reparación del daño al ADN. Sin embargo, la acumulación de esta proteína produce la activación mitocondrial del factor inductor de apoptosis o AIF por sus siglas en inglés.⁶⁶ Este tipo de muerte celular es independiente de caspasas, induce la despolarización de la membrana mitocondrial, genera la producción de ROS y escapa del efecto antiaapoptótico de Bcl-2. Se ha demostrado que la acumulación de PARP-1 se induce por lesión cerebral isquémica, por excitotoxicidad producida por niveles elevados del neurotransmisor N-metil-D-aspartato (NMDA) y durante la enfermedad de Parkinson.⁶⁷ Es necesario extender la investigación de este tipo de muerte celular para comprender su papel en condiciones fisiológicas normales y durante la enfermedad. En la *Figura 3* se resumen algunas características morfológicas y moleculares de cada tipo de muerte celular.

TERAPÉUTICA DIRIGIDA A LA MODULACIÓN DE LA MUERTE CELULAR

La modulación de las vías que conducen a la muerte celular representa un campo de estudio potencialmente innovador en la terapéutica dirigida hacia el tratamiento del cáncer, enfermedades inmunológicas, y trastornos neurodegenerativos, entre otros padecimientos.⁶⁸ Sin embargo, debido al papel de la muerte celular en los procesos fisiológicos normales, su modulación representa un gran reto para la medicina actual. Las principales aproximaciones preclínicas están dirigidas al bloqueo o la activación de caspasas, la inducción específica de la apoptosis, la regulación de proteínas aberrantes derivadas de defectos genéticos y el estudio de las diferencias en las vías de muerte de células

normales y malignas.⁶⁹⁻⁷¹ Más allá de los ensayos preclínicos, muchos grupos de investigación y compañías farmacéuticas se han enfocado en estudiar y promover el uso de fármacos dirigidos a la regulación de la muerte celular en pacientes con enfermedades específicas.^{72,73} Así, en las últimas décadas, se han aprobado varios compuestos que modifican procesos de muerte celular para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas; algunos de los cuales se muestran en la *Tabla 1*. En los siguientes párrafos se describen algunas aproximaciones clínicas enfocadas en la modulación de la muerte celular para el tratamiento de enfermedades específicas.

Cáncer

La mayoría de compuestos y proteínas, aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) para regular la muerte celular están dirigidos al tratamiento del cáncer.⁷⁴ Por ejemplo, se sabe que la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2 se encuentra en niveles altos en el cáncer pulmonar de células pequeñas. Los inhibidores de Bcl-2, venetoclax y navitoclax han sido eficaces para combatir este tipo de cáncer.^{75,76} Otra proteína que representa un blanco terapéutico es la proteína de muerte celular programada PD-1. Cuando esta proteína se une a su ligando PD-L1, localizado en células tumorales, se suprime la respuesta y la proliferación de los linfocitos T. Este mecanismo lo utilizan los tumores para evadir la respuesta inmunitaria de los linfocitos T.⁷⁷ El anticuerpo nivolumab reconoce a PD-1 en la superficie de los linfocitos T y favorece la activación de la vía apoptótica mediada por perforinas y granzimas en las células tumorales. La inmunidad antitumoral producida por este anticuerpo ha sido eficaz contra el cáncer pulmonar de células no pequeñas como el melanoma y el carcinoma de células renales.⁷⁸

La necroptosis es otro proceso que se observa en diversos tipos de cáncer.⁷⁹ Fármacos como el dabrafenib y el sorafenib se han empleado para el tratamiento antineoplásico del melanoma y el cáncer renal, respectivamente.⁷³ Estos

Tabla 1: Aproximaciones terapéuticas aprobadas por la FDA para el tratamiento de enfermedades con base en la regulación de la muerte celular.

Patologías	Fármaco o proteína	Blanco terapéutico	Acción
Síndrome coronario agudo	Colchicina	Activación de inflamasomas/ inhibición de NETs	Inductor de apoptosis e inhibición del reclutamiento de neutrófilos ⁸²
Melanoma	Dabrafenib	Inhibición de RIPK3/inhibición de MEK	Prevención de necrosis e inducción de apoptosis ⁷³
Enfermedad hepática	Emricasan	Inhibición de caspasas	Inhibición de apoptosis de hepatocitos ⁸³
Neutropenia inducida por quimioterapia	GM-CSF recombinante	Estimulación de la proliferación de neutrófilos	Inhibición de la apoptosis de neutrófilos ⁸⁴
Enfermedad de Crohn	Infliximab	Bloqueo de TNF	Inductor de apoptosis de linfocitos T ⁸⁵
Cáncer pulmonar de pequeñas células	Navitoclax	Inhibidor de Bcl-2	Inducción de apoptosis ⁷⁵
Cáncer pulmonar de células no pequeñas, melanoma y carcinoma de células renales	Nivolumab	Unión a PD-1	Activación de linfocitos T y de apoptosis en células tumorales ⁷⁸
Enfermedad de Alzheimer	Rasagilina	Activación de Bcl-2	Inhibición de apoptosis ^{86,87}
Cáncer renal	Sorafenib	Inhibición de RIPK3/Inhibición de MEK	Prevención de necrosis e inducción de apoptosis ⁷³
Cáncer pulmonar de pequeñas células	Venetoclax	Inhibición de Bcl-2	Inducción de apoptosis ^{74,75,88}

fármacos evitan la formación de necroptosomas mediante el bloqueo de RIPK3, mientras que mantienen su eficacia para producir apoptosis mediante la inhibición de la cinasa antiapoptótica MEK.^{73,80}

Trastornos inmunológicos

Las enfermedades autoinmunes y el cáncer se asocian frecuentemente con alteraciones en la muerte de neutrófilos.⁸¹ Los tratamientos empleados hasta el momento buscan inhibir o activar la muerte de neutrófilos dependiendo de la enfermedad de que se trate. Por ejemplo, para evitar la neutropenia inducida por quimioterapia se administra el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la fluticasona o la prednisolona. Estos compuestos estimulan la proliferación de neutrófilos al in-

hibir la apoptosis.^{81,84} En cambio, la colchicina se ha empleado en enfermedades autoinmunes para inhibir el reclutamiento de neutrófilos y evitar la formación de NETs mediante la activación de inflamasomas.^{82,89,90}

Trastornos digestivos

En el caso de la enfermedad intestinal inflamatoria crónica o enfermedad de Crohn se ha sugerido que está mediada por la respuesta incrementada de los linfocitos T y el aumento en los niveles de TNF.⁸⁵ El uso de la inmunoglobulina anti-TNF infliximab ha sido efectivo para tratar este trastorno digestivo. El infliximab se une al TNF soluble y al TNF transmembranal (TNF-tm) localizado en la mucosa gastrointestinal. Se ha sugerido que la neutralización del TNFtm produce la apoptosis de linfocitos T en un meca-

nismo que requiere la activación de caspasas y la regulación de la proteína Bcl-2.^{85,91,92}

Neurodegeneración

Con respecto a las enfermedades neurodegenerativas, se han desarrollado fármacos con propiedades neuroprotectoras.⁹³ La rasagilina es un medicamento que se utiliza para evitar el daño producido por la enfermedad de Alzheimer mediante la regulación de la supervivencia y la muerte celular.⁷² En específico, la rasagilina activa a Bcl-2 y a la proteína cinasa c (PKC) para rescatar neuronas que entran en apoptosis.^{86,87}

Trastornos renales

La inhibición de caspasas es una opción terapéutica para el tratamiento de diversas enfermedades. La cirrosis y la insuficiencia renal aguda se asocian con la muerte de hepatocitos mediada por caspasas. El inhibidor de caspasas emricasan se ha probado en pacientes con enfermedad hepática y ha sido bien aceptado y tolerado. Sin embargo, los mecanismos por los que actúa no están bien esclarecidos, pero se piensa que podría actuar al inhibir la muerte celular de hepatocitos.^{78,94}

LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS DE LA FARMACOTERAPIA ASOCIADA A LA REGULACIÓN DE LA MUERTE CELULAR

La modulación de la muerte celular representa una herramienta prometedora en el tratamiento de diversas patologías. Sin embargo, la mayoría de los fármacos que intervienen en este proceso se encuentran actualmente en desarrollo o en fase preclínica.⁶⁸ Esto se debe a que los intentos de tratar síntomas o enfermedades mediante la manipulación de la muerte celular no han tenido tanto éxito como lo sugerirían algunos estudios preclínicos.¹⁴ Por otra parte, aunque existen técnicas para la identificación de diferentes tipos de muerte celular, es necesario establecer métodos más rápidos y específicos que ayuden a establecer una relación directa entre la muerte celular y una enfermedad de-

terminada. En la *Tabla 2* se resumen las características morfológicas de los diferentes tipos de muerte celular y los métodos de detección más utilizados hasta el momento en la clínica.⁷

Existen varias razones por las cuales muchos fármacos no han llegado a la fase clínica. En la mayoría de las patologías, las células tienen intacta la maquinaria apoptótica, y son las proteínas reguladoras de ese proceso las que están afectadas. En este contexto, la célula puede usar caminos alternativos que la lleven a la muerte aun cuando uno se encuentre bloqueado.⁶⁸ Por otra parte, dirigir un fármaco a un tipo específico de célula resulta extremadamente complicado porque su difusión en diversos tejidos podría afectar células sanas.⁹⁵ Además, la regulación inespecífica de la muerte podría traer como consecuencia efectos secundarios no deseados, por ejemplo, la caspasa 8, importante para la apoptosis, participa en la activación de linfocitos T y la diferenciación de macrófagos, por lo tanto su regulación podría comprometer la respuesta inmunológica.⁹⁶ Finalmente, la mayoría de las patologías relacionadas con la muerte celular generan un microambiente que resulta intolerable para las células circundantes al tejido afectado. Este microambiente se caracteriza por cambios en el pH, estrés oxidante, desregulación osmótica, ausencia de nutrientes y temperatura inadecuada, entre otros. Por lo tanto, aunque los tratamientos farmacológicos prevengan un tipo de muerte celular, la evidencia indica que la célula morirá por algún otro mecanismo debido al estrés en el que se encuentra inmersa.⁶⁸

Aun con estas limitaciones, el descubrimiento de diversas formas de muerte celular involucradas en la patogénesis de trastornos específicos facilita la comprensión de la enfermedad y representa una posible ventaja en la búsqueda de terapias más eficaces y con menos efectos adversos. Ante el panorama creciente de información basada en evidencias, es necesario que en un futuro cercano los investigadores y los médicos consideren llevar la terapéutica dirigida hacia la muerte celular al siguiente nivel: la práctica clínica.

Tabla 2: Características morfológicas y métodos de detección de los diferentes tipos de muerte celular.

Tipo de muerte	Características morfológicas	Método de detección	Tejidos empleados para la detección
Necrosis	Dilatación del retículo endoplásmico	Detección de la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa	Biopsias de piel humana ⁹⁷⁻⁹⁹
	Ruptura de la membrana plasmática	Observación de la integridad de la membrana por tinción de ADN	
	Liberación «explosiva» del contenido citoplasmático	Tinción de hematoxilina-eosina	
Apoptosis	Disminución del tamaño celular y nuclear	Prueba de caspasas	Biopsias de piel y sangre humana ⁹⁸
	Colapso de componentes subcelulares	Prueba de fragmentación del ADN	
	Condensación y fragmentación del ADN	Prueba de anexina V	
Necroptosis	Formación de cuerpos apoptóticos	Tinción de hematoxilina-eosina	Biopsias de piel humana ⁹⁸
	Hinchamiento celular	Tinción de Gram	
	Ruptura de la membrana	Observación de la integridad de la membrana	
Piroptosis	Disgregación de orgánulos	Anticuerpos específicos	Carcinoma hepatocelular humano y cultivos hepáticos ¹⁰⁰
	Hinchamiento celular y nuclear	Observación de la integridad de la membrana mediante microscopía de fluorescencia	
	Condensación y fragmentación de la cromatina	Anticuerpos específicos	
NETosis	Formación de poros membranales	Inmunohistoquímica	
	Ruptura de la membrana plasmática	Inmunofluorescencia	
	Liberación del contenido citoplasmático		
Autofagia	Descondensación de la cromatina	Observación de la morfología mediante microscopía de fluorescencia	Cultivos celulares de neutrófilos murinos y humanos ¹⁰¹
	Ruptura de la membrana nuclear		
	Mezcla del contenido nuclear y citoplasmático	Anticuerpos específicos	
Entosis	Ruptura de la membrana plasmática		
	Liberación de trampas extracelulares de neutrófilos		
	Formación de vesículas intracelulares	Anticuerpos específicos	Cultivos celulares ¹⁰²
Anoikis	Deformación de los orgánulos	Inmunohistoquímica	Células tumorales humanas ^{102,103}
	Presencia de una célula dentro de otra célula	Observación morfológica mediante microscopía de fluorescencia y electrónica	Células tumorales humanas de pulmón, hígado, colon, páncreas, próstata, estómago y mama ¹⁰⁴
	Disminución del tamaño celular y nuclear	Anticuerpos específicos	Cultivos celulares de células de cáncer de pulmón ¹⁰⁵
Partanatos	Condensación y fragmentación del ADN	Tinción de hematoxilina-eosina	
	Formación de cuerpos apoptóticos	Anticuerpos específicos	Sangre humana ⁹⁵
	Permeabilización de la membrana externa mitocondrial		
	Condensación y fragmentación de la cromatina	Detección de la despolarización de la membrana mitocondrial y estrés oxidante	

BIBLIOGRAFÍA

1. Clarke PGH, Clarke S. Nineteenth century research on naturally occurring cell death and related phenomena. *Anat Embryol (Berl)*. 1996; 193 (2): 81-99. doi: 10.1007/BF00214700.
2. Zakeri Z, Lockshin RA. Cell death: history and future. *Adv Exp Med Biol*. 2008; 615: 1-11. doi: 10.1007/978-1-4020-6554-5_1.
3. Glucksmann A. Cell deaths in normal vertebrate ontogeny. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 1951; 26 (1): 59-86. doi: 10.1111/j.1469-185x.1951.tb00774.x.
4. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972; 26 (4): 239-257. doi: 10.1038/bjc.1972.33.
5. Curtin JF, Cotter TG. Apoptosis: historical perspectives. *Essays Biochem*. 2003; 39: 1-10. doi: 10.1042/bse0390001.
6. Knight RA, Melino G. Cell death in disease: from 2010 onwards. *Cell Death Dis*. 2011; 2 (9): e202-e202. doi: 10.1038/cddis.2011.89.
7. Yan G, Elbadawi M, Efferth T. Multiple cell death modalities and their key features (Review). *World Acad Sci J March*. 2020: 39-48. doi: 10.3892/wasj.2020.40.
8. Galluzzi L, Maiuri MC, Vitale I et al. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell Death Differ*. 2007; 14 (7): 1237-1243. doi: 10.1038/sj.cdd.4402148.
9. Green DR, Llambi F. Cell Death Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015; 7 (12): a006080. doi: 10.1101/cshperspect.a006080.
10. Galluzzi L, Vitale I. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ*. 2018; 25: 486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
11. Adigun R, Basit H, Murray J. Necrosis, Cell (Liquefactive, Coagulative, Caseous, Fat, Fibrinoid, and Gangrenous), 2020. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430935/>.
12. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007; 35 (4): 495-516. doi: 10.1080/01926230701320337.
13. Tait SWG, Ichim G, Green DR. Die another way-non-apoptotic mechanisms of cell death. *J Cell Sci*. 2014; 127 (10): 2135-2144. doi: 10.1242/jcs.093575.
14. Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death in disease: mechanisms and emerging therapeutic concepts. *N Engl J Med*. 2009; 361 (16): 1570-1583. doi: 10.1056/NEJMra0901217.
15. Hanson B. Necroptosis: a new way of dying? *Cancer Biol Ther*. 2016; 17 (9): 899-910. doi: 10.1080/15384047.2016.1210732.
16. Artal-Sanz M, Tavernarakis N. Proteolytic mechanisms in necrotic cell death and neurodegeneration. *FEBS Lett*. 2005; 579 (15): 3287-3296. doi: 10.1016/j.febslet.2005.03.052.
17. Golstein P, Kroemer G. Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci*. 2007; 32 (1): 37-43. doi: 10.1016/j.tibs.2006.11.001.
18. Martin LJ, Al-Abdulla NA, Brambrink AM, Kirsch JR, Sieber FE, Portera-Cailliau C. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain Res Bull*. 1998; 46 (4): 281-309. doi: 10.1016/S0361-9230(98)00024-0.
19. Zong WX, Thompson CB. Necrotic death as a cell fate. *Genes Dev*. 2006; 20 (1): 1-15. doi: 10.1101/gad.1376506.
20. Fleisher TA. Apoptosis. 1997; 78: 245-250. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63176-6.
21. Gordeziani M, Adamia G, Khatisashvili G, Gigolashvili G. Programmed cell self-liquidation (apoptosis). *Ann Agric Sci*. 2017; 15 (1): 148-154. doi: 10.1016/j.aasci.2016.11.001.
22. Saraste A. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc Res*. 2000; 45 (3): 528-537. doi: 10.1016/S0008-6363(99)00384-3.
23. Yang Y, Jiang G, Zhang P, Fan J. Programmed cell death and its role in inflammation. *Mil Med Res*. 2015; 2 (1): 12. doi: 10.1186/s40779-015-0039-0.
24. Tummers B, Green DR. Caspase-8: regulating life and death. *Immunol Rev*. 2017; 277 (1): 76-89. doi: 10.1111/imr.12541.
25. Li P, Zhou L, Zhao T et al. Caspase-9: structure, mechanisms and clinical application. *Oncotarget*. 2017; 8 (14): 23996-24008. doi: 10.18632/oncotarget.15098.
26. Talianian RV, Yang X, Turbov J et al. Granule-mediated Killing: Pathways for Granzyme B-initiated Apoptosis. *J Exp Med*. 1997; 186 (8): 1323-1331. doi: 10.1084/jem.186.8.1323.
27. Shi Y. Caspase activation, inhibition, and reactivation: a mechanistic view. *Protein Sci*. 2004; 13 (8): 1979-1987. doi: 10.1110/ps.04789804.
28. Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20 (3): 175-193. doi: 10.1038/s41580-018-0089-8.
29. Favaloro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. Role of apoptosis in disease. *Aging (Albany NY)*. 2012; 4 (5): 330-349. doi: 10.18632/aging.100459.
30. Roach HI, Aigner T, Kouri JB. Chondroptosis: a variant of apoptotic cell death in chondrocytes? *Apoptosis*. 2004; 9 (3): 265-277. doi: 10.1023/B:APPT.0000025803.17498.26.
31. Zangemeister-Wittke U, Simon H-U. Apoptosis-Regulation and clinical implications. *Cell Death Differ*. 2001; 8 (5): 537-544. doi: 10.1038/sj.cdd.4400844.
32. Gong Y, Fan Z, Luo G et al. The role of necroptosis in cancer biology and therapy. *Mol Cancer*. 2019; 18 (1): 100. doi: 10.1186/s12943-019-1029-8.
33. Dhuriya YK, Sharma D. Necroptosis: a regulated inflammatory mode of cell death. *J Neuroinflammation*. 2018; 15 (1): 199. doi: 10.1186/s12974-018-1235-0.
34. Zhang S, Tang M, Luo H, Shi C, Xu Y. Necroptosis in neurodegenerative diseases: a potential therapeutic target. *Cell Death Dis*. 2017; 8 (6): e2905-e2905. doi: 10.1038/cddis.2017.286.

35. Zhu F, Zhang W, Yang T, He S. Complex roles of necroptosis in cancer. *J Zhejiang Univ B*. 2019; 20 (5): 399-413. doi: 10.1631/jzus.B1900160.
36. Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ*. 2019; 26 (1): 99-114. doi: 10.1038/s41418-018-0212-6.
37. Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7 (2): 99-109. doi: 10.1038/nrmicro2070.
38. Nyström S, Antoine DJ, Lundbäck P et al. TLR activation regulates damage-associated molecular pattern isoforms released during pyroptosis. *EMBO J*. 2013; 32 (1): 86-99. doi: 10.1038/embj.2012.328.
39. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (13): 3328. doi: 10.3390/ijms20133328.
40. Shi J, Zhao Y, Wang K et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015; 526 (7575): 660-665. doi: 10.1038/nature15514.
41. Zhou CB, Fang JY. The role of pyroptosis in gastrointestinal cancer and immune responses to intestinal microbial infection. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019; 1872 (1): 1-10. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.05.001.
42. Zhao G, Xie Z. Pyroptosis and neurological diseases. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2014; 1 (2): 60. doi: 10.4103/2347-8659.139716.
43. Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutiérrez L, García-Orozco A, Alvarado-Navarro A, Fafutis-Morris M. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: An overview. *Front Immunol*. 2017; 8: 1-20. doi: 10.3389/fimmu.2017.00081.
44. Irizarry-Caro JA, Carmona-Rivera C, Schwartz DM, Khaznadz SS, Kaplan MJ, Grayson PC. Brief report: drugs implicated in systemic autoimmunity modulate neutrophil extracellular trap formation. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (3): 468-474. doi: 10.1002/art.40372.
45. Rai G. NETosis: mechanisms and antimicrobial strategies. In: Sanchez-Zuniga JM. *Netosis*. Elsevier; 2019, pp. 23-55. doi: 10.1016/B978-0-12-816147-0.00002-2.
46. Rada B. Neutrophil extracellular traps. *Methods Mol Biol*. 2019; 1982: 517-528. doi: 10.1007/978-1-4939-9424-3_31.
47. Kaplan JM. Neutrophil extracellular traps (NETs): Double-edged swords of innate immunity 1. 2013; 189 (6): 2689-2695. doi: 10.4049/jimmunol.1201719.
48. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *J Pathol*. 2010; 221 (1): 3-12. doi: <http://doi.org/10.1002/path.2697>. 10.1002/path.2697.
49. Yang Y, Klionsky DJ. Autophagy and disease: unanswered questions. *Cell Death Differ*. 2020; 27 (3): 858-871. doi: 10.1038/s41418-019-0480-9.
50. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 20 (3): 460-473. doi: 10.1089/ars.2013.5371.
51. Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. *Cell Res*. 2014; 24 (1): 24-41. doi: 10.1038/cr.2013.168.
52. Li W, Li J, Bao J. Microautophagy: lesser-known self-eating. *Cell Mol Life Sci*. 2012; 69 (7): 1125-1136. doi: 10.1007/s00018-011-0865-5.
53. Kaushik S, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: a unique way to enter the lysosome world. *Trends Cell Biol*. 2012; 22 (8): 407-417. doi: 10.1016/j.tcb.2012.05.006.
54. Denton D, Kumar S. Autophagy-dependent cell death. *Cell Death Differ*. 2019; 26 (4): 605-616. doi: 10.1038/s41418-018-0252-y.
55. You L, Jin S, Zhu L, Qian W. Autophagy, autophagy-associated adaptive immune responses and its role in hematologic malignancies. *Oncotarget*. 2017; 8 (7): 12374-12388. doi: 10.18632/oncotarget.13583.
56. Qu X, Yu J, Bhagat G et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J Clin Invest*. 2003; 112 (12): 1809-1820. doi: 10.1172/JCI20039.
57. Radwan SM, Hamdy NM, Hegab HM, El-Mesallamy HO. Beclin-1 and hypoxia-inducible factor-1 α genes expression: Potential biomarkers in acute leukemia patients. *Cancer Biomarkers*. 2016; 16 (4): 619-626. doi: 10.3233/CBM-160603.
58. Li X, Zhou Y, Li Y et al. Autophagy: a novel mechanism of chemoresistance in cancers. *Biomed Pharmacother*. 2019; 119: 109415. doi: 10.1016/j.bioph.2019.109415.
59. Durgan J, Florey O. Cancer cell cannibalism: Multiple triggers emerge for entosis. *Biochim Biophys Acta-Mol Cell Res*. 2018; 1865 (6): 831-841. doi: 10.1016/j.bbamcr.2018.03.004.
60. Krishna S, Overholtzer M. Mechanisms and consequences of entosis. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73 (11-12): 2379-2386. doi: 10.1007/s00018-016-2207-0.
61. Zeng C, Zeng B, Dong C, Liu J, Xing F. Rho-ROCK signaling mediates entotic cell death in tumor. *Cell Death Discov*. 2020; 6 (1): 10-12. doi: 10.1038/s41420-020-0238-7.
62. Sun Q, Cibas ES, Huang H, Hodgson L, Overholtzer M. Induction of entosis by epithelial cadherin expression. *Cell Res*. 2014; 24 (11): 1288-1298. doi: 10.1038/cr.2014.137.
63. Ruan B, Niu Z, Jiang X et al. High frequency of cell-in-cell formation in heterogeneous human breast cancer tissue in a patient with poor prognosis: a case report and literature review. *Front Oncol*. 2019; 9: 1-6. doi: 10.3389/fonc.2019.01444.
64. Guadamillas MC, Cerezo A, del Pozo MA. Overcoming anoikis-pathways to anchorage-independent growth in cancer. *J Cell Sci*. 2011; 124 (19): 3189-3197. doi: 10.1242/jcs.072165.
65. Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1833 (12): 3481-3498. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.026.

66. Fatokun AA, Dawson VL, Dawson TM. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol.* 2014; 171 (8): 2000-2016. doi: 10.1111/bph.12416.
67. Robinson N, Ganesan R, Hegedűs C, Kovács K, Kufer TA, Virág L. Programmed necrotic cell death of macrophages: focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos. *Redox Biol.* 2019; 26: 101239. doi: 10.1016/j.redox.2019.101239.
68. Lockshin RA, Zakeri Z. Cell death in health and disease. *J Cell Mol Med.* 2007; 11 (6): 1214-1224. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00150.x.
69. Fischer U, Schulze-Osthoff K. Apoptosis-based therapies and drug targets. *Cell Death Differ.* 2005; 12 (S1): 942-961. doi: 10.1038/sj.cdd.4401556.
70. Pfeffer CM, Singh ATK. Apoptosis: a target for anticancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (2): 448. doi: 10.3390/ijms19020448.
71. Kaminsky VO, Zhivotovsky B. Cell death-based treatment of various diseases: a fifty-year journey. *Cell Death Dis.* 2018; 9 (2): 110. doi: 10.1038/s41419-017-0168-3.
72. Green DR, Kroemer G. Pharmacological manipulation of cell death: clinical applications in sight? *J Clin Invest.* 2005; 115 (10): 2610-2617. doi: 10.1172/JCI26321.
73. Fulda S. Repurposing anticancer drugs for targeting necroptosis. *Cell Cycle.* 2018; 17 (7): 829-832. doi: 10.1080/15384101.2018.1442626.
74. Derakhshan A, Chen Z, Waes C Van. Therapeutic small molecules target inhibitor of apoptosis proteins in cancers with deregulation of extrinsic and intrinsic cell death pathways. 2017; 1: 1379-1388. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2172.
75. Rudin CM, Hann CL, Garon EB et al. Phase II study of single-agent navitoclax (ABT-263) and biomarker correlates in patients with relapsed small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012; 18 (11): 3163-3169. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3090.
76. Lochmann TL, Floros K V., Naseri M et al. Venetoclax is effective in small-cell lung cancers with high BCL-2 expression. *Clin Cancer Res.* 2018; 24 (2): 360-369. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1606.
77. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer.* 2018; 6 (1): 8. doi: 10.1186/s40425-018-0316-z.
78. Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as programmed death-1 (PD-1) inhibitor for targeted immunotherapy in tumor. *J Cancer.* 2017; 8 (3): 410-416. doi: 10.7150/jca.17144.
79. Pan P, Cai Z, Zhuang C, Chen X, Chai Y. Methodology of drug screening and target identification for new necroptosis inhibitors. *J Pharm Anal.* 2019; 9 (2): 71-76. doi: 10.1016/j.jpha.2018.11.002.
80. Roulstone V, Pedersen M, Kyula J et al. BRAF- and MEK-targeted small molecule inhibitors exert enhanced antimelanoma effects in combination with oncolytic reovirus through ER stress. *Mol Ther.* 2015; 23 (5): 931-942. doi: 10.1038/mt.2015.15.
81. Brostjan C, Oehler R. The role of neutrophil death in chronic inflammation and cancer. *Cell Death Discov.* 2020; 6 (1): 26. doi: 10.1038/s41420-020-0255-6.
82. Tucker B, Vaidya K, Kurup R et al. Colchicine inhibits neutrophil extracellular trap formation in acute coronary syndrome patients post percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75 (11): 1346. doi: 10.1016/S0735-1097(20)31973-2.
83. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease. *Immunity.* 2019; 50 (6): 1352-1364. doi: 10.1016/j.jimmuni.2019.05.020.
84. Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *J Immunol.* 2015; 195 (4): 1341-1349. doi: 10.4049/jimmunol.1500861.
85. Ten Hove T. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut.* 2002; 50 (2): 206-211. doi: 10.1136/gut.50.2.206.
86. Youdim MBH, Amit T, Falach-Yoge M, Am OB, Maruyama W, Naoi M. The essentiality of Bcl-2, PKC and proteasome-ubiquitin complex activations in the neuroprotective-antia apoptotic action of the anti-Parkinson drug, rasagiline. *Biochem Pharmacol.* 2003; 66 (8): 1635-1641. doi: 10.1016/S0006-2952(03)00535-5.
87. Nayak L, Henchcliffe C. Rasagiline in treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008; 4 (1): 23-32. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18728823>.
88. Polleyea DA, Amaya M, Strati P, Konopleva MY. Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm. *Blood Adv.* 2019; 3 (24): 4326-4335. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000937.
89. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 45 (3): 341-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
90. Vaidya K, Martínez G, Patel S. The role of colchicine in acute coronary syndromes. *Clin Ther.* 2019; 41 (1): 11-20. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.07.023.
91. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Infliximab for Crohn's disease: more than 13 years of real-world experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24 (3): 490-501. doi: 10.1093/ibd/izx072.
92. Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (42): 9300. doi: 10.3748/wjg.v22.i42.9300.
93. Morris G, Walker AJ, Berk M, Maes M, Puri BK. Cell death Pathways : a novel therapeutic approach for neuroscientists. 2018; 55: 5767-5786. doi: 10.1007/s12035-017-0793-y.
94. Mehta G, Rousell S, Burgess G et al. A placebo-controlled, multicenter, double-blind, phase 2 randomized trial of the pan-caspase inhibitor Emricasan in patients with acutely decompensated cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2018; 8 (3): 224-234. doi: 10.1016/j.jceh.2017.11.006.

95. Lutz H, Hu S, Dinh P-U, Cheng K. Cells and cell derivatives as drug carriers for targeted delivery. *Med Drug Discov.* 2019; 3: 100014. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100014.
96. Salmena L, Lemmers B, Hakem A et al. Essential role for caspase 8 in T-cell homeostasis and T-cell-mediated immunity. *Genes Dev.* 2003; 17 (7): 883-895. doi: 10.1101/gad.1063703.
97. Hietbrink F, Bode LG, Riddez L, Leenen LPH, van Dijk MR. Triple diagnostics for early detection of ambivalent necrotizing fasciitis. *World J Emerg Surg.* 2016;11:51. doi: 10.1186/s13017-016-0108-z.
98. Afonso MB, Rodrigues PM, Simão AL et al. Activation of necroptosis in human and experimental cholestasis. *Cell Death Dis.* 2016; 7 (9): e2390-e2390. doi: 10.1038/cddis.2016.280.
99. Chu Q, Jiang Y, Zhang W et al. Pyroptosis is involved in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2016; 7 (51): 84658-84665. doi: 10.18632/oncotarget.12384.
100. Carmona-Rivera C, Purmalek MM, Moore E et al. A role for muscarinic receptors in neutrophil extracellular trap formation and levamisole-induced autoimmunity. *JCI insight.* 2017; 2 (3): 1-15. doi.org/10.1172/jci.insight.89780.
101. Orhon I, Fulvio R. Assays to monitor autophagy progression in cell cultures. *Cells.* 2017; 6 (3): 20. doi: 10.3390/cells6030020.
102. He H, Yang Y, Xiang Z et al. A sensitive IHC method for monitoring autophagy-specific markers in human tumor xenografts. *J Biomarkers.* 2016; 2016: 1-11. doi: 10.1155/2016/1274603.
103. Huang H, Chen A, Wang T et al. Detecting cell-in-cell structures in human tumor samples by E-cadherin/CD68/CD45 triple staining. *Oncotarget.* 2015; 6 (24): 20278-20287. doi: 10.18632/oncotarget.4275.
104. Prateep A, Sumkhemthong S, Karnsomwan W et al. Avicinone B sensitizes Anoikis in human lung cancer cells. *J Biomed Sci.* 2018; 25 (1): 32. doi: 10.1186/s12929-018-0435-3.
105. Bárány T, Simon A, Szabó G et al. Oxidative stress-related parthanatos of circulating mononuclear leukocytes in heart failure. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 1249614. doi: 10.1155/2017/1249614.



Encefalitis límbica secundaria a policondritis recidivante

Limbic encephalitis secondary to relapsing polychondritis

Oscar Leonardo Bravo-Ruiz,^{*,‡} Yesica Eleanet García-Ortega,[‡]

Missael De Jesús Salcedo-Hernández,[§]

Mario Alberto Mireles-Ramírez,[‡] Héctor Alberto González-Usigli[‡]

RESUMEN. **Introducción:** La policondritis recidivante (RP) es una enfermedad reumatólogica multisistémica. Se estima que 3% de los pacientes con RP presentan manifestaciones neurológicas, siendo la encefalitis límbica una de las más importantes. La fisiopatología de la encefalitis límbica en RP aún no es del todo comprendida; no obstante, los pacientes que presentan esa manifestación tienen un mal pronóstico de evolución. El objetivo de la presentación del caso clínico es difundir los datos pivote de una manifestación poco frecuente con el fin de recibir tratamiento oportuno. **Caso clínico:** Masculino de 43 años de edad, diestro, presentó aumento de volumen de ambos pabellones auriculares con hipertermia y dolor a la palpación, posteriormente, pérdida de memoria reciente y cambios conductuales, luego de un mes continuó con afasia y crisis epilépticas acompañadas de movimientos estereotipados orales. Fue abordado bajo el diagnóstico de encefalitis límbica y buscando la causa primaria se hizo hincapié en la exploración física de pabellones auriculares. **Conclusiones:** La encefalitis límbica en pacientes con RP es poco frecuente; sin embargo, se cuenta con datos pivote para realizar el diagnóstico oportunamente y tratar de delimitar el daño tanto neurológico como sistémico. **Conclusión:** La encefalitis límbica debe considerarse dentro las manifestaciones secundarias a PR.

Palabras clave: Policondritis recidivante, encefalitis límbica, crisis epilépticas, pabellones auriculares, inmunsupresores.

ABSTRACT. **Introduction:** Relapsing polychondritis. (RP) is a multisystemic rheumatic disease. It is estimated that 3% of RP patients present neurological manifestations. Being limbic encephalitis one of the most important. The pathophysiology of limbic encephalitis in RP is not yet fully understood, however, patients with this manifestation have a poor prognosis for evolution. The objective of the presentation of the clinical case

* Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Programa de PNPC CONACyT para la Especialidad de Neurología, Guadalajara, Jalisco, México.

† Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Médico de Occidente (CMNO), Departamento de Neurología, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco, México.

‡ Médico Cirujano y Partero, Universidad Lamar, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Dr. Héctor Alberto González-Usigli

E-mail: hagu73imss@gmail.com

Conflictos de intereses: Es importante aclarar que se cuenta con el consentimiento informado por parte del paciente y no declara inconveniente alguno para divulgación de su caso con fines académicos.

Recibido: 18 de Julio de 2020.

Aceptado: 28 de Agosto de 2020.

Citar como: Bravo-Ruiz OL, García-Ortega YE, Salcedo-Hernández MDJ, Mireles-Ramírez MA, González-Usigli HA. Encefalitis límbica secundaria a policondritis recidivante. El Residente. 2020; 15 (3): 113-117. <https://dx.doi.org/10.35366/95961>



is to disseminate the pivotal data of a rare manifestation in order to receive timely treatment. **Clinical Case:** A 43-year-old male, right-handed, increased volume of both atrial pavilions with hyperthermia and palpation pain, subsequent, recent memory loss and behavioral changes, after 1 month with aphasia and seizures accompanied by stereotyped oral movements, which was approached under the diagnosis of limbic encephalitis and looking for the primary cause, the physical examination of ear pavilions was emphasized. **Discussion:** Limbic encephalitis in patients with RP is rare, however, there are pivotal data to make the diagnosis in a timely manner and try to delimit the damage both neurologically and systematically. **Conclusions:** Limbic encephalitis should be included in manifestations secondary to PR.

Keywords: Relapsing polychondritis, limbic encephalitis, epileptic seizures, auricular pavilions, immunosuppressants.

INTRODUCCIÓN

La policondritis recidivante (RP) es una enfermedad reumatólogica multisistémica que se caracteriza por brotes recurrentes de inflamación que afectan el cartílago auricular, nasal, laríngeo y bronquial.¹⁻³ Puede presentar afección sistémica, principalmente cardiovascular (24-54%),^{4,5} se estima que 3% de los pacientes con RP tiene afección neurológica, y cuando ocurre la convierte en una patología con clínica amplia.^{6,7} Dentro de las principales manifestaciones neuronales en RP se encuentran: neuropatías craneales del quinto y séptimo nervios craneales, ictus, crisis epilépticas, delirio, demencia y encefalitis límbica.

La encefalitis límbica se ha relacionado con pacientes con RP, quienes clínicamente presentan las siguientes manifestaciones: deterioro cognitivo, crisis epilépticas, movimientos anormales estereotipados e involucramientos neuropsiquiátricos tales como depresión, ansiedad, alucinaciones y cambios conductuales,⁸⁻¹¹ aunque es una presentación inusual de la enfermedad. Una exploración física de pabellones auriculares nos orienta a obtener datos pivotes, y así repositionar a la RP de ser una de las últimas causas en el abordaje, a nuestra primera impresión diagnóstica, lo que contribuye a prescribir el tratamiento oportuno.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 43 años que acude al servicio de urgencias debido a que desde hace tres meses presentó alteraciones en la memoria reciente y cambios conductuales. Refi-

rieron notarlo «tranquilo», fue tratado como una probable encefalopatía de Wernicke sin mejoría tras el tratamiento con complejo B. Dos meses después del evento presentó afasia durante media hora, lo que se atribuyó al diagnóstico de ataque isquémico transitorio, por lo cual se instauró tratamiento a base de ácido acetilsalicílico. Posteriormente presentó un episodio de crisis epilépticas caracterizadas por dextroversión de la mirada y posición tónica de las extremidades superiores con una duración de aproximadamente 20 minutos, acompañadas de pérdida del control de esfínteres, motivo por el cual se decidió inicio de valproato de magnesio, cuatro meses posteriores presentó postura distónica con cuerpo inclinado a la derecha con una duración de minutos, seguida de mioclonías de extremidades superiores, las cuales se autolimitaban en cuestión de minutos. Despues de 30 días del evento continuó con otro episodio de las mismas características desencadenado por el desvelo, agregándose disartria posterior al evento y movimientos estereotipados orales. Acude a valoración hospitalaria donde se inicia tratamiento con ceftriaxona a dosis meníngea y posteriormente aciclovir durante siete días, sin presentar mejoría clínica.

Cuenta con los siguientes antecedentes: carga genética para hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, tío paterno con enfermedad de Parkinson, consumo de alcohol desde los 16 años, el cual fue suspendido dos años antes del inicio de los síntomas, con un patrón de consumo cada siete días hasta llegar a la embriaguez, consumo de cocaína hace 18 años (en una sola ocasión).

A su arribo a nuestra unidad se encontró alerta, al estímulo verbal siguió el origen de la voz, y objetos con la mirada, con un habla poco entendible, con lenguaje escrito conservado, obedece órdenes sencillas, pero se distrae con facilidad y tiende a la agresividad. Al realizar la evaluación neurológica encontramos nervios craneales sin alteraciones, motor con tono y trofismo adecuados, fuerza en extremidades no valorado objetivamente debido a poca cooperación del paciente, pero vencía gravedad. Reflejos de estiramiento muscular global ++++ así como respuesta plantar indiferente bilateral.

Inicia abordaje diagnóstico con los siguientes estudios:

Estudio	Resultado
Ecocardiograma	Normal
Mielocultivo	Sin crecimiento
Pruebas de función tiroidea	TSH: 4.02, T4L: 0.94
Anticuerpos antitiroglobulina	2.2
PCR para citomegalovirus, virus herpes y <i>M. tuberculosis</i> en LCR	Negativo
Punción lumbar	Aspecto agua de roca. Leucocitos: 0, glucosa: 42.5, proteínas: 58.5.
Cultivos y tinciones de punción lumbar	Negativas
Anticuerpos anti-NMDA	Negativo
Antígeno anti- <i>Borrelia burgdorferi</i> IgG	< 5, IgM: 0.3 (ambos negativos)

Se realizó resonancia magnética, la cual muestra lesiones hiperintensas en núcleo caudado, sustancia blanca e hipocampos no captantes de gadolinio (*Figura 1*).

Durante su estancia se inició tratamiento empírico con metilprednisolona e inmunoglobulina a una dosis ponderal de 2 g/kg sin respuesta favorable debido a la presencia de fiebre. A la exploración física llama la atención la presencia de eritema en pabellones auriculares y aumento de volumen que se limita al hélix, por lo cual se solicitó valoración por reumatología, se realiza el diagnóstico de RP con afección neurológica, se inicia tratamiento con

ciclofosfamida, tras su tercer ciclo se observó mejoría, pero con secuelas de epilepsia, reintegrándose a sus actividades laborales y cotidianas dos años después.

Al seguimiento a dos años en consulta externa el paciente continua con epilepsia y deterioro cognitivo leve, aunque es independiente para la mayoría de las actividades de la vida cotidiana.

DISCUSIÓN

La afección neurológica en RP aparece en aproximadamente 3%.⁶ Las neuropatías craneales del quinto y séptimo nervios craneales, ictus, crisis epilépticas, delirio, demencia y encefalitis límbica son manifestaciones neurológicas de RP.⁸ El paciente se presentó con datos clínicos de encefalitis límbica por cambios en el comportamiento, crisis epilépticas, deterioro cognitivo y movimientos estereotipados orolingüales aunados a la sospecha clínica de RP, se descartaron otras causas más frecuentes de encefalitis límbica tales como encefalopatía de Hashimoto, lupus eritematoso sistémico del SNC, linfoma intravascular, condiciones paraneoplásicas, postencefalitis herpéticas y encefalitis anti-NMDA.⁶

Hasta un tercio de los pacientes con RP tienen una enfermedad concomitante que incluye: vasculitis sistémica, enfermedad dermatológica, hematológica u otra enfermedad reumática sistémica.^{12,13} La RP no tiene un biomarcador específico; el diagnóstico se establece mediante la variedad de manifestaciones clínicas que se incluyen en los criterios de McAdam's, los cuales son: condritis auricular bilateral, policondritis no erosiva seronegativa, condritis nasal, inflamación ocular, condritis en las vías respiratorias y daño vestibular, el diagnóstico se realiza con un criterio y hallazgos histopatológicos compatibles o la presencia de dos criterios clínicos y respuesta a dosis altas de esteroides o terapia inmunosupresora (como es el caso del paciente).^{12,13}

En cuanto al tratamiento no hay muchos estudios que den a conocer el esquema de

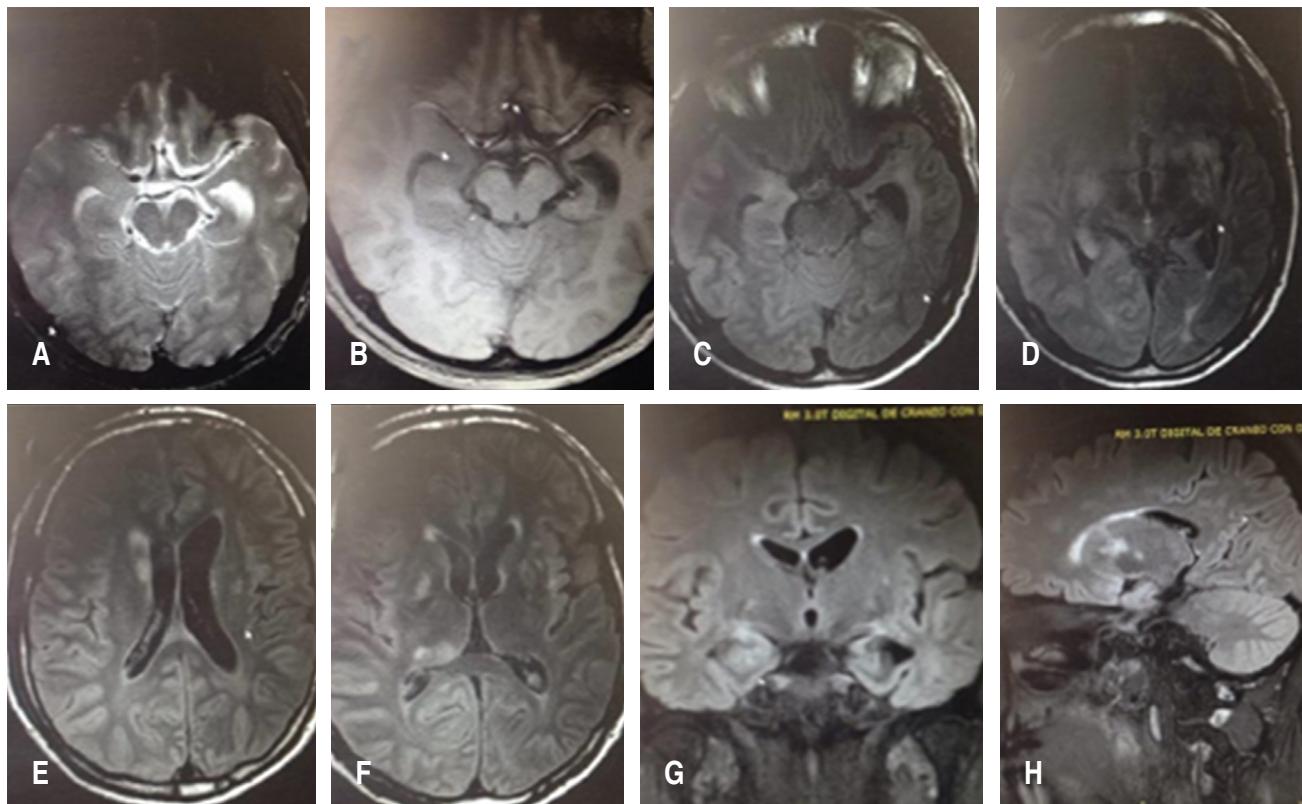


Figura 1: **A)** Resonancia magnética de encéfalo en la cual se observa hiperintensidad en T2. **B-F)** FLAIR a nivel de ambos hipocampos y núcleo caudado derecho, redondeadas sin efecto de vector que no presentan captación de gadolinio. **G)** Corte sagital. **H)** Coronal en FLAIR donde se observan lesiones hiperintensas en ambos hipocampos, y en corte sagital anteriormente descritas.

tratamiento para encefalitis límbica en RP debido a la baja prevalencia de esta enfermedad. Los esteroides a dosis altas es el tratamiento primordial, en casos refractarios a esteroides se recomienda el uso de otra terapia inmunosupresora o citotóxica como la ciclofosfamida.^{14,15}

CONCLUSIÓN

La encefalitis límbica debe considerarse dentro las manifestaciones secundarias a PR. En este contexto se recomienda incluir la revisión de pabellones auriculares en los pacientes con encefalitis límbica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puéchal X, Terrier B, Mounthou L, Costedoat-Chalumeau N, Guillemin L, Le Jeunne C. Relapsing polychondritis. *Jt Bone Spine.* 2014; 81 (2): 118-124. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.01.001>.
2. Mathian A, Miyara M, Cohen-Aubart F, Haroche J, Hie M, Pha M et al. Relapsing polychondritis: a 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30 (2): 316-333. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.08.001>.
3. Cantarini L, Vitale A, Brizi MG, Caso F, Frediani B, Punzi L et al. Diagnosis and classification of relapsing polychondritis. *J Autoimmun.* 2014; 48-49: 53-59.
4. Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med.* 1986; 104: 74-78.
5. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1976; 55: 193-213.
6. Hong JC. Relapsing polychondritis with central nervous system involvement: experience of three different cases in a single center. *J Korean Med Sci.* 2016; 31: 1846-1850. Available from: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2016.31.11.1846>.

7. Kondo T, Fukuta M, Takemoto A, Takami Y, Sato M, Takahashi N et al. Limbic encephalitis associated with relapsing polychondritis responded to infliximab and maintained its condition without recurrence after discontinuation: a case report and review of the literature. *Ngoaya J Med Sci.* 2014; 76: 361-368.
8. Hwang YP, Kuo R, Chen TL, Chen PH, Cheng SJ. Relapsing polychondritis presenting with meningoencephalitis and dementia: correlation with neuroimaging and clinical features. *Acta Neurol Taiwan.* 2015; 24 (1): 30-33.
9. Mathew SD, Battafarano DF, Morris MJ. Relapsing polychondritis in the Department of defense population and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 42: 70-83.
10. Zeuner M, Straub RH, RauhG, Albert ED, Scholmerich J, Lang B. Relapsing polychondritis: clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol.* 1997; 24: 96-101.
11. Sundaram MB, Rajput AH. Nervous system complications of relapsing polychondritis. *Neurology.* 1983; 33: 513-515.
12. Letko E, Zafirakis P, Baltatzis S, Voudouri A, Livir-Rallatos C, Foster CS. Relapsing polychondritis: a clinical review. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 31: 384-395.
13. Frances C, el Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piette JC. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001; 80: 173-179.
14. Cutolo M, Seriolo B, Pizzorni C, Secchi ME, Soldano S, Paolino S et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev.* 2008; 8: 153-155.
15. Stewart KA, Mazenic DJ. Pulse intravenous cyclophosphamide for kidney disease in relapsing polychondritis. *J Rheumatol.* 1992; 19: 498-500.



Enfermedad de Jodhpur en pacientes pediátricos, reporte de casos clínicos

Jodhpur's disease in pediatric patients. Report of clinical cases

Paola López-Hernández,* Ana Karen Castañeda-Córdova[†]

RESUMEN. La enfermedad de Jodhpur fue descrita por primera vez en 1997 en Jodhpur, India en pacientes pediátricos con obstrucción pilórica, en los cuales no fue posible explicar una causa anatómica ni histopatológica de dicha obstrucción; se planteó una teoría con la presencia de una probable falla en la coordinación neuromuscular a ese nivel, lo que causa una obstrucción funcional a nivel pilórico sin encontrar afección de este tipo en el resto del tracto digestivo. El objetivo de este trabajo es describir el protocolo de estudio y el manejo quirúrgico de la presentación atípica de obstrucción pilórica o enfermedad de Jodhpur en pacientes pediátricos (mayores de dos años de edad) en un hospital de segundo nivel de atención, además de valorar el pronóstico y seguimiento de los pacientes. La obstrucción pilórica que se presenta fuera de los dos primeros meses de vida se considera atípica y además es poco frecuente. Presentamos tres casos de pacientes entre dos y seis años de edad. En ellos no encontramos ninguna obstrucción anatómica congénita o adquirida aparente, sólo leve incremento en los pliegues de las mucosas; sin embargo, cursaban con datos de obstrucción pilórica y, por ende, desnutrición. A todos se les realizó procedimiento quirúrgico abierto con incisión en línea media supraumbilical, se identificó el píloro y se incidió de forma longitudinal, revisando las capas pilóricas y realizando piloroplastia amplia tipo Heineke Mikulicz con cierre de la pared por planos. Se les mantuvo con sonda nasogástrica y ayuno por cinco días con inicio de la vía oral, la cual se progresó paulatinamente vigilando la tolerancia. El manejo fue con prokinético e inhibidor de la bomba de protones. Se les mantuvo en vigilancia hasta el momento que se observó mejoría del fallo de medro sin complicaciones.

Palabras clave: Obstrucción, píloro, Jodhpur, piloroplastia, Heineke Mikulicz.

ABSTRACT. *Jodhpur disease was first described in 1997, in Jodhpur, India, in pediatric patients with pyloric obstruction in which an anatomical or histopathological cause of such obstruction could not be*

* Cirujano Pediatra.

† Residente de segundo año de la Especialidad de Pediatría.

Recibido: 20 de Julio de 2020.

Aceptado: 28 de Agosto de 2020.

Hospital Infantil de Morelia «Eva Sámano de López Mateos»,
Morelia Mich., Secretaría de Salud.

Correspondencia:

Dra. Ana Karen Castañeda Córdova

Calle Kinyeti No. 117, Fraccionamiento Jardines
de Altozano, C.P. 58090, Morelia, Michoacán.

Tel: 01 443 3529 3505

E-mail: karencc1109@gmail.com

Conflictos de Intereses y éticos : Este trabajo fue una revisión de casos en expedientes clínicos, bases de datos y de imagen que no muestran la identidad de los pacientes. El trabajo no requirió patrocinadores y sus resultados no implican ninguna ventaja económica, comercial o de poder para alguno de los autores, más allá de la sola intención de generar conocimiento.

Citar como: López-Hernández P, Castañeda-Córdova AK. Enfermedad de Jodhpur en pacientes pediátricos, reporte de casos clínicos. *El Residente*. 2020; 15 (3): 118-124. <https://dx.doi.org/10.35366/95962>



explained; performing a theory with the presence of a probable failure in neuromuscular coordination at this level, which causes a functional obstruction at the pyloric level, without finding such a condition in the rest of the digestive tract. The objective of this study is to describe the study protocol and the surgical management of the atypical presentation of pyloric obstruction or Jodhpur disease in pediatric patients (over two years of age), in a second level hospital, in addition to evaluating the prognosis and follow-up of patients. Pyloric obstruction that occurs outside the first two months of life is considered atypical and is also rare, we present three cases of patients aged between two and six years of age, at the Hospital Infantil de Morelia between October 2018 and April 2019. In these patients, we did not find an apparent congenital or acquired anatomical obstruction, only a slight increase in the mucosal folds. However, these patients had evidence of pyloric obstruction and therefore malnutrition. All patients underwent an open surgical procedure with insertion in the supraumbilical midline, the pylorus was identified and insidiously inserted longitudinally, reviewing the pyloric layers and performing wide pyloroplasties of the Heineke Mikulicz type, with wall closure by planes, and subsequently maintained with nasogastric tube and fasting for five days, with the beginning of the oral route which gradually progressed monitoring the tolerance, were managed with prokinetic and inhibitor of the proton pump. Maintaining vigilance, until now with improvement of growth without complications.

Keywords: Obstruction, pylorus, Jodhpur, piloroplasty, Heineke Mikulicz.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Jodhpur es la obstrucción del tracto de salida gástrico adquirida idiopática primaria en la infancia. Con similitud con el cuadro clínico que presentan los pacientes con estenosis hipertrófica de píloro. Se considera una obstrucción del tracto de salida gástrico adquirida primaria. Su incidencia es de aproximadamente uno por cada 100,000.^{1,2}

Se clasifica como una obstrucción primaria adquirida en la infancia y la niñez separándola de otras obstrucciones intrínsecas congénitas del antró y del píloro como aplasia, atresia y membranas.³

Su presentación clínica se caracteriza por dolor abdominal, vómitos de contenido gástrico postprandial, distensión abdominal, pérdida ponderal y deshidratación. La radiografía de abdomen de pie como primera línea de abordaje diagnóstico muestra gastromegalía y ocasionalmente dilatación de asas intestinales. En el ultrasonido abdominal observamos engrosamiento pilórico así como la posición de la arteria y vena mesentérica superior (AMS y VMS). La serie esofagogastrroduodenal (SEGD) con tránsito intestinal evidencia elongación y estrechez del canal pilórico, signos de retraso, escaso o nulo paso del material de contraste, denominando a éste como el estudio de elección diagnóstica. La endoscopia revela el píloro estrecho con mucosa

Tabla 1: Estudios de laboratorios básicos.

Paciente	Hemoglobina (g/dL)	Proteínas (g/dL)	Hematocrito (%)	Plaquetas (10 ³ /mm ³)	Tiempo de protrombina (s)	Tiempo de trombo-plastina parcial (s)	INR
1	12.3	6.7	37.1	480	14.0	29.4	1.09
2	13.5	7.2	38.2	283	13.6	32.0	1.12
3	13.1	7.0	38.9	368	14.7	30.7	1.15

g/dL = gramos sobre decilitro, s = segundos, mm³ = milímetro cúbico, INR = índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés).



Figura 1: Placa simple abdomen del paciente 1.

intacta (signo del cérvix). La histopatología nos ayuda a establecer la etiología.⁴

Entre los diagnósticos diferenciales encontramos vólvulo gástrico que se presenta a cualquier edad pediátrica así como quistes de duplicación gástrica, pólipos gástricos y bezoares que causan obstrucción a nivel del piloro,⁵ no quirúrgicos como mala técnica alimentaria, reflujo gastroesofágico, espasmo pilórico, atonía gástrica, membrana gástrica-antral, atresia duodenal, e incluso errores innatos del metabolismo.⁶

El diagnóstico diferencial principal fue malrotación intestinal que ocasiona mayor riesgo de obstrucción, vólvulo y necrosis intestinal. Los síntomas clásicos comprenden vómitos biliosos, dolor abdominal con o sin distensión, agudo o intermitente crónico, disminución de peso y falla de medro, enfermedad diarreica intermitente, estreñimiento crónico y sangrado digestivo bajo.^{7,8}

Existen diversos procedimientos quirúrgicos para corregir la obstrucción al tracto de salida gástrico o enfermedad de Jodhpur. Las técnicas de piloroplastia más utilizadas son la de Heineke Mikulicz y la extramucosa (Freder-Ramstedt)

que difiere de la anterior por respetar la mucosa gástrica y duodenal.⁹

En la técnica de Heineke Mikulicz se realiza una incisión de todas las capas, cuando no se puede efectuar una piloroplastia extramucosa como ocurre cuando hay estenosis debida a procesos inflamatorios, se hace la sección, se valora la luz obtenida realizando el cierre en dos planos en sentido transverso a la incisión. Después de la corrección quirúrgica es importante continuar con la vigilancia de la tolerancia de la vía oral o datos de hipertrfia, inflamación, y cicatrices a nivel pilórico.^{3,10}

CASOS CLÍNICOS

Información de los pacientes

En este trabajo presentamos tres casos de pacientes que ingresan con datos clínicos de obstrucción intestinal alta, vómito y falla de medro, en quienes por evolución y estudios iniciales se diagnosticaron con obstrucción intestinal alta crónica y como diagnóstico diferencial se tuvo la malrotación intestinal duodenal tipo II.



Figura 2: Placa tardía de la serie esofagogastroduodenal con tránsito intestinal del paciente 1.

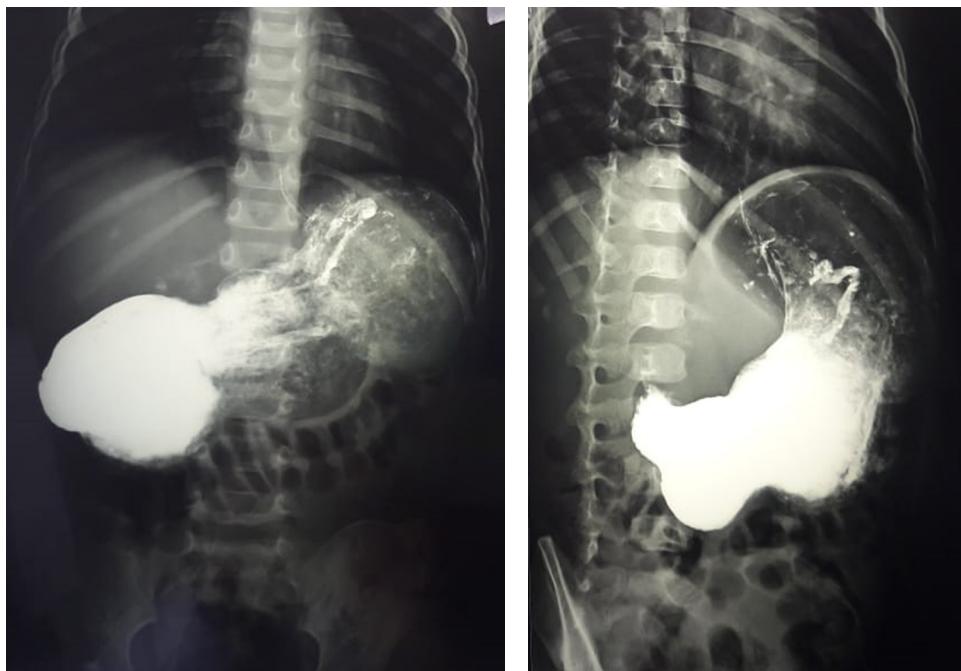


Figura 3:

Serie esofagogastrroduodenal con tránsito intestinal del paciente 2.

Dos pacientes fueron del sexo masculino (66.6%) y uno del femenino (33.3%). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de dos años (66.6%), con dos pacientes de dicha edad y el tercero de seis años (33.3%). El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y diagnóstico fue de 30 días, con exacerbación 15 días previos a la cirugía. Los principales síntomas detectados fueron: vómito gástrico postprandial (100% de los casos), con intolerancia a la vía oral incluso a líquidos (100%), distensión abdominal (66.6%), deshidratación severa (66.6%), dolor abdominal (33%), pérdida ponderal (33%), la valoración nutricional determina desnutrición aguda grado I, grado II y desnutrición crónica agudizada grave, respectivamente.

Evaluación diagnóstica

A todos los pacientes se les realizó biometría hemática, tiempos de coagulación, cuantificación de proteínas (*Tabla 1*) y electrolitos séricos sin observar alteraciones, sólo a un paciente por el grado de deshidratación se le realizó gasometría arterial encontrando alcalosis metabólica.

La ruta diagnóstica a seguir fue de primera instancia una radiografía simple de abdomen (*Figura*

1) que evidenció en todos los pacientes la presencia de gastromegalia y mínimo paso de aire al intestino, posteriormente se solicitó SEDG con tránsito



Figura 4: Placa tardía de la serie esofagogastrroduodenal con tránsito intestinal del paciente 3.

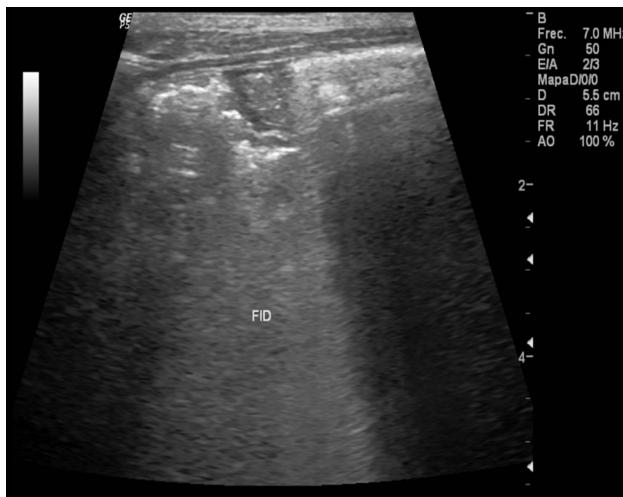


Figura 5: Ultrasonido abdominal.

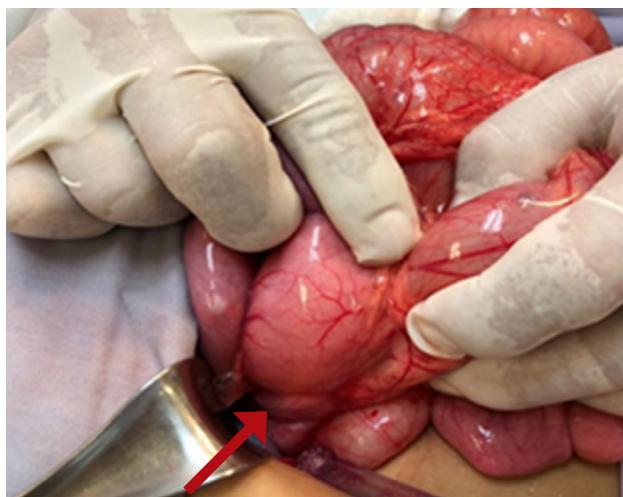


Figura 6: Se identifica estómago y piloro.

intestinal con material hidrosoluble (*Figuras 2 a 4*) corroborando la gastromegalía importante que abarcaba en su mayoría más de seis cuerpos vertebrales y retraso del paso del material de contraste hacia duodeno y yeyuno, en el segundo paciente se alcanza a observar imagen de onda antiperistáltica. Sólo a un paciente se le realizó USG, el cual reportó hipertrofia de piloro (*Figura 5*).

Intervención terapéutica

Se llevó a cabo manejo quirúrgico con piloroplastia tipo Heineke Mikulicz amplia, con inci-

sión en línea media supraumbilical, se identificó estómago y piloro liberando la primera porción del duodeno y el sitio de probable obstrucción (*Figura 6*), se realizó incisión longitudinal desde estómago hasta primera porción del duodeno de aproximadamente 5-7 cm (*Figura 7*), en su interior sólo se observaron pliegues mucosos, no membranas o causas intrínsecas de obstrucción (*Figura 8*). Se une de manera transversal en dos planos, primer plano con puntos seromusculares continuos con Vicryl 4-0, y segundo plano con puntos tipo Lembert con seda 3-0 (*Figura 9*). Se corroboró hemostasia, se colocó drenaje tipo Penrose, y se cerró la pared por planos desde peritoneo con Vicryl 3-0 puntos continuos en aponeurosis, se colocaron puntos simples con Vicryl 2-0, se afrontó tejido celular subcutáneo con Vicryl 3-0 puntos invertidos y por último la piel con Nylon 3-0 con subdérmico.

RESULTADOS

Se llevó a cabo manejo postquirúrgico mediato con sonda nasogástrica tipo Levin, el calibre fue de acuerdo a la edad del paciente, ayuno por cinco días, se administró doble manejo an-

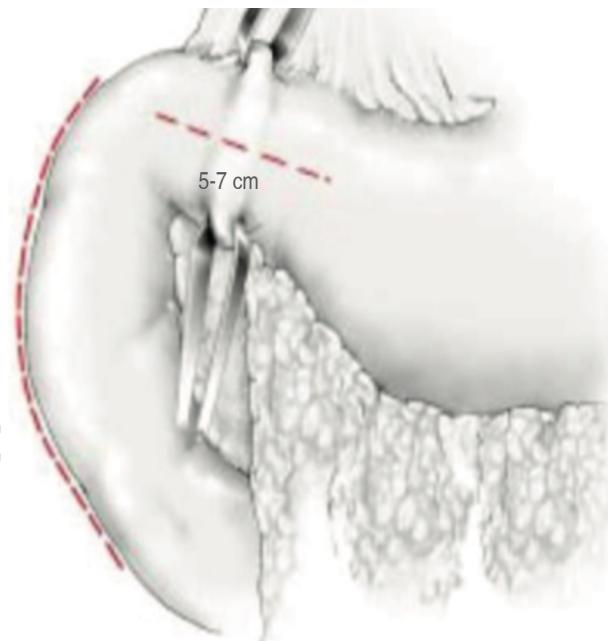


Figura 7: Incisión de piloroplastia longitudinal.

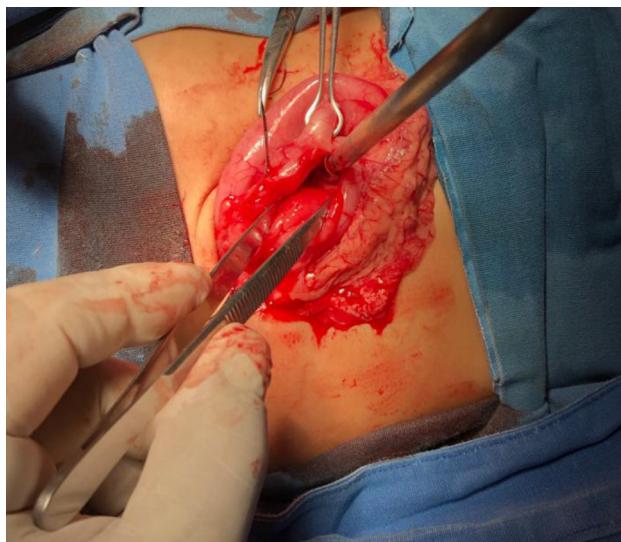


Figura 8: Se revisa anatomía del píloro.

timicrobiano (metronidazol y amikacina), doble analgésico (ketorolaco y metamizol) como sintomático y por el padecimiento de base, se manejó con un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol) y procinético (cisaprida). Al quinto día de postoperados se les retiró la sonda nasogástrica, iniciando la vía enteral con líquidos claros a progresión hasta tolerar la dieta blanda. Posteriormente egresaron con manejo con omeprazol y cisaprida por un mes más así como datos de alarma. Se mantuvo en vigilancia trimestral hasta la actualidad con fallo de medro sin recurrencia de vómito o datos de oclusión intestinal.

DISCUSIÓN

La obstrucción pilórica primaria en pacientes pediátricos atípica sin etiología aparente o enfermedad de Jodhpur es poco frecuente, nuestros pacientes coinciden con el cuadro clínico descrito por Sharma como vómito gástrico postprandial, distensión abdominal, deshidratación, dolor abdominal y en algunos casos pérdida ponderal llevándolos a la desnutrición, sin antecedentes previos y con cuadros de un mes de evolución, siendo una entidad en la que llegamos a realizar diagnóstico por descarte ante las patologías más frecuentes.

En cuanto a la ruta diagnóstica, al igual que Make, identificamos que lo principal es el cuadro clínico, seguido de estudios de imagen. La serie SEGD con tránsito intestinal y material hidrosoluble es una adecuada herramienta que nos proporciona datos directos de obstrucción intestinal alta como gastromegalía, ausencia de paso del material de contraste por el píloro y nos ayuda a descartar malrotación intestinal de los principales diagnósticos diferenciales de esta patología. Es un estudio fácilmente realizable en un hospital de segundo nivel de atención.

Existen diversas técnicas quirúrgicas para corregir la obstrucción pilórica, pero la más usada y recomendada en estos pacientes es la piloroplastia tipo Heineke Mikulicz como lo refiere Santos. Nosotros coincidimos en esto, ya que se tiene que incidir en todas las capas del píloro y corroborar la ausencia de obstrucción intrínseca así como la adecuada apertura del canal pilórico, con riesgo de la complicación más frecuente reportada, la fuga de la plastia así como la reestenosis que requiere manejo con dilatación.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Jodhpur es poco frecuente; sin embargo, se tiene que tomar en cuenta en

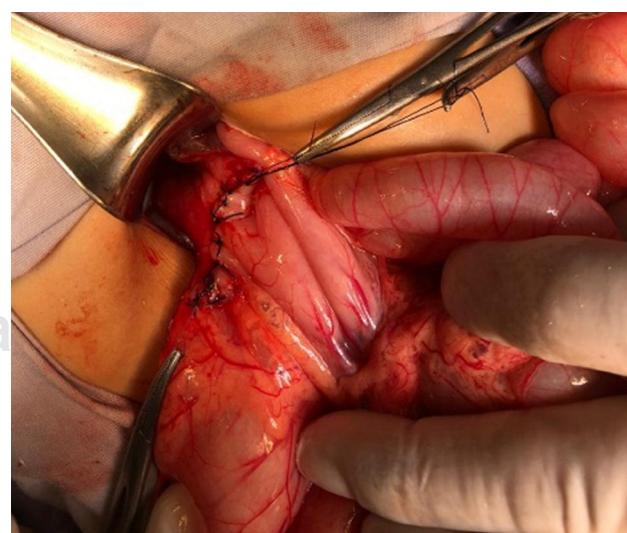


Figura 9: Se cierra piloroplastia en dos planos.

los pacientes pediátricos que presentan datos clínicos de obstrucción pilórica, la serie esofagogastrroduodenal nos ayuda a corroborar la gasteromegalia y la ausencia de paso del material de contraste por el píloro. La piloroplastia tipo

Heineke Mikulicz es la cirugía de elección debido a que es fácilmente reproducible con buenos resultados y con una baja incidencia de complicaciones, destacando la importancia en el seguimiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández EJ, Salgado E, Teyssier G. Enfermedad de Jodhpur. An Med Asoc Med Hosp ABC. 2015; 60 (1): 49-52.
2. Otjen JP, Iyer RS, Phillips GS, Parisi MT. Usual and unusual causes of pediatric gastric outlet obstruction. Pediatr Radiol. 2012; 42: 728-737.
3. Aguirre B, Asz-Sigall J, Medina F, Santos K. Obstrucción pilórica inusual en pediatría informe de seis casos operados. Acta Pediatr Mex. 2013; 34 (1): 28-32.
4. Traversaro M, Cornet PS. Estenosis hipertrófica del píloro. En: Valoria Villamarín JM. Cirugía Pediátrica. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1994. p. 188-93.
5. Adetutu T, Temitola O, Chigbundu C, Olufemi I. Infantile hypertrophic pyloric stenosis with unusual presentations in Sagamu, Nigeria a case report and review of the literature. Pan Afr Med J. 2016; 24: 114.
6. Baeza CH, Villalobos CA, Arcos AA, López JC, García CL. Estenosis hipertrófica del píloro estudio clínico-epidemiológico. Acta Pediatr Mex. 2010; 31: 50-54.
7. Demeco C, Spagnuolo F, Mateos MF, Gentile LF. Malrotación intestinal como hallazgo en estudios del tracto digestivo en niños asintomáticos serie de casos. Rev Hosp Niños. 2014; 56 (252): 11-14.
8. Mesa D, Corrales JC, Cecilio N. Malrotación intestinal Estudio comparativo entre hallazgos clínicos, radiológicos e intraoperatorio. Acta Pediátr. 1999; 13 (1): 27-32.
9. Bartlett ES, Carlisle EM, Makc GZ. Gastric outlet obstruction in a 12 year old male. Journal of Pediatric Surgery Case Reports. 2018; 31: 57-59.
10. Jiménez MG, Carmona R. Enfermedad de Jodhpur resuelta por piloroplastia laparoscópica Jodhpur Disease resolved by laparoscopic pyloroplasty. Acta Méd Costarric. 2015; 57 (1): 38-41.

La revista **El Residente** publica artículos originales, casos clínicos, temas de revisión, informe de casos clínicos, notas de historia, editoriales y cartas al editor. Para su aceptación, todos los artículos son analizados inicialmente al menos por dos revisores y finalmente ratificados por el Comité Editorial.

La revista **El Residente** acepta, en términos generales, las indicaciones establecidas por el *International Committe of Medical Journal Editors* (ICMJE). La versión actualizada 2019 de las *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* se encuentra disponible en www.icmje.org. Una traducción al español de esta versión de los Requisitos de uniformidad para los manuscritos remitidos a las publicaciones biomédicas se encuentra disponible en: www.medigraphic.com/requisitos

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los artículos aceptados serán propiedad de la revista **El Residente** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor. El autor principal debe guardar una copia completa del manuscrito original.

Los artículos deberán enviarse al Director Editorial de la revista **El Residente**:

Dr. Juan Carlos Molina Covarrubias
Paseo de los Tamarindos Núm. 40,
Col. Bosques de Las Lomas, 05120
Del. Cuajimalpa, Ciudad de México, México.

I. Artículo original: Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- a) **Título:** representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control).
- b) **Resumen estructurado:** debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones. En español y en inglés, con palabras clave y *key words*.
- c) **Introducción:** describe los estudios que permiten entender el objetivo del estudio, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
- d) **Material y métodos:** parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló el estudio y en especial que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental).
- e) **Resultados:** en esta sección, de acuerdo al diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes) deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
- f) **Discusión:** con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.

- g) **Bibliografía:** deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- h) **Número de páginas o cuartillas:** un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.

II. Artículo de caso clínico (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):

- a) **Título:** debe especificar si se trata de caso clínico o serie de casos clínicos.
- b) **Resumen:** con palabras clave y abstract con keywords. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- c) **Introducción:** se trata la enfermedad o causa atribuible.
- d) **Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
- e) **Discusión:** se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- f) **Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5 a 8.

III. Artículo de revisión:

- a) **Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** en español y en inglés, con palabras clave y *key words*.
- c) **Introducción y, si se consideran necesarios, subtítulos:** Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- d) **Bibliografía:** reciente y necesaria para el texto.
- e) **Número de cuartillas:** veinte máximo. Figuras: 5-8 máximo.

IV. Carta al editor: esta sección es para documentos de interés social, bioética, normativo, complementario a uno de los artículos de investigación. No tiene un formato en especial.

V. Artículo de historia: al igual que en carta al editor, el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina. Se aceptan cinco imágenes como máximo.

Los requisitos se muestran a continuación en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en www.medigraphic.com/elresidente/instrucciones (PDF). Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.

La lista de verificación en formato PDF deberá enviarse junto con el manuscrito; también deberá adjuntar la forma de transferencia de derechos de autor.

Los manuscritos inadecuadamente preparados o que no sean acompañados de la lista de verificación, serán rechazados sin ser sometidos a revisión.

Lista de Verificación

ASPECTOS GENERALES

- Los artículos deben enviarse en formato electrónico. Los autores deben contar con una copia para su referencia.
- El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta, con márgenes de 2.5 cm en cada lado. La cuartilla estándar consiste en 30 renglones, de 60 caracteres cada renglón (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas y 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.
- Numeración consecutiva de cada una de las páginas, comenzar por la página del título.
- Anote el nombre, dirección y teléfono de tres probables revisores, que no pertenezcan a su grupo de trabajo, a los que se les puede enviar su artículo para ser analizado.

TEXTO

Página de título

- Incluye:
 - 1) Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres,

- 2) Nombre(s) del autor(es) en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno [pueden aparecer enlazados con un guión corto],
- 3) Créditos de cada uno de los autores,
- 4) Institución o instituciones donde se realizó el trabajo y
- 5) Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono y dirección E-mail del autor responsable.

Resumen

- En español e inglés, con extensión máxima de 200 palabras.
- Estructurado conforme al orden de información en el texto:
 - 1) Introducción,
 - 2) Objetivos,
 - 3) Material y métodos,
 - 4) Resultados y
 - 5) Conclusiones.

Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan la primera vez que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de medida de uso internacional no requieren especificación de su significado.

Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo seis.

Texto

- Manuscrito que no exceda de 10 páginas, dividido en subtítulos que faciliten la lectura.

- Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen y las de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano.
- Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico, la posología y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.
- Al final de la sección de Material y Métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

Reconocimientos

- Los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias. Enviar permiso por escrito de las personas que serán citadas por su nombre.

Referencias

- Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- Las referencias que se citan solamente en los cuadros o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación del cuadro o figura en el texto.
- Las comunicaciones personales y datos no publicados serán citados sin numerar a pie de página.
- El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al *Catálogo de la National Library of Medicine* (NLM): disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (accesado 15/Mar/12). Se debe contar con información completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revis-

ta abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura *et al.*

Ejemplos, artículo de publicaciones periódicas, hasta con seis autores:

Ohlsson J, Wranne B. Non invasive assessment of valve area in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:501-508.

Siete o más autores:

San-Luis R, Munayer J, Aldana T, Acosta JL, Ramírez H, Campos A et al. Conexión venosa pulmonar anómala total. Cinco años de experiencia. *Rev Mex Cardiol.* 1995; 6: 109-116.

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

Myerowitz PD. *Heart transplantation.* 2nd ed. New York: Futura Publishing; 1987.

Capítulos de libros:

Hardesty R, Griffith B. Combined heart-lung transplantation. In: Myerowitz PD. *Heart transplantation.* 2nd ed. New York: Futura Publishing; 1987. p. 125-140.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Cuadros

- No tiene.
- Sí tiene.
- Número (con letra): _____
- La información que contienen no se repite en el texto o en las figuras. Como máximo se

aceptan 50 por ciento más uno del total de hojas del texto.

- Están encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números romanos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada cuadro por sí solo explica su contenido y permite correlacionarlo con el texto acotado.

Figuras

- No tiene.
- Sí tiene.

Número (con letra): _____

- Se consideran como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales. Como máximo se aceptan 50 por ciento más una del total de hojas del texto.
- La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.
- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones se presentan por separado.

Las imágenes salen en blanco y negro en la versión impresa de la revista. Sin embargo, si las imágenes enviadas son en color, aparecerán así (en color) en la versión electrónica de internet. Si el autor desea que también se publiquen en color en la versión impresa, deberá pagar lo correspondiente de acuerdo con la casa editorial.

Fotografías

- No tiene.
- Sí tiene.

Número (con letra): _____
en color: _____

- Serán de excelente calidad, blanco y negro o en color. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 ppp. Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). Deberán evitarse los contrastes excesivos.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.
- Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

Pies de figura

- No tiene.
- Sí tiene.
- Número (con letra): _____
- Están señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les corresponde.

Aspectos éticos

- Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en La ley General de Salud (Título Quinto) de México, así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectuó.
- Los experimentos en animales se ajustan a las normas del *National Research Council* y a las de la institución donde se realizó.
- Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo: [REDACTED]

Autor (es): [REDACTED]

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la Revista **El Residente**, los derechos de autor serán transferidos al **Instituto Científico Pfizer**.

Conflictos de Intereses: [REDACTED]

Participación de cada Autor: [REDACTED]

Nombre y firma de todos los autores:

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Lugar y fecha: [REDACTED]

El Residente, Publicación del Instituto Científico Pfizer

Año 15, Núm. 3, Septiembre-Diciembre 2020.

Se terminó de imprimir el 15 de Octubre de 2020
en los talleres de GRAPHIMEDIC, S.A. de C.V.

Tel.: 55 8589-8527 al 32.

La edición consta de 500 ejemplares.



Trabajando juntos por un mundo más saludable

PP-CME-MEX-0053