



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
/ Copyright

Contacto/Contact:

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;2:1-67. [\(pdf\)](#)

Mayo - Agosto 2018 / May - August 2018

EDITORIAL / EDITORIAL

3-5.- COULD OCHRATOXINS INDUCE MESOAMERICAN NEPHROPATHY? [\(pdf\)](#)

6-8.- ¿PODRÍAN LAS OCHRATOXINAS INDUCIR LA NEFROPATÍA MESOAMERICANA? [\(pdf\)](#)

Carlos G. Musso MD. PhD., Elkin Navarro-Quiroz PhD., Henry Gonzalez-Torres Mg, Gustavo Aroca-Martinez MD. PhD.

Human Physiology Department. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
Clínica de la Costa - Universidad Simón Bolívar Barranquilla, Colombia

ORIGINALS / ORIGINALES

9-21.- UNCOMPLICATED CYSTITIS TREATED WITH HIGH PROANTHOCYANIDINS CRANBERRY CONCENTRATION IN PATIENTS AGED 70 YEARS OLD AND BELOW WITH RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS [\(pdf\)](#)

Jesús J Cuadrado-Blanco MD, Guzman Tamame Gonzalez MD, PhD, Agapito Gomez Villa MD, Amparo del Cañizo MD, Juan F. Macías Núñez MD, PhD⁶.

Medical Director and Urinary Incontinence Department Director. Salamanca, Spain. Residencia de Personas Mayores "Los Tres Árboles" y Centro de Día "Ciudad Jardín", Zamora, Spain. Centro de Salud "Zona Centro". Cáceres, Spain. Centro de Salud Sancti Spiritus-Canalejas. Salamanca, Spain Director FIIPERVA chair. University Salamanca, Spain

17-22.- ANTIMICROBIAL USE AND CONTROL OF RESISTANCE: AN INTEGRATING VISION [\(pdf\)](#)

23-28.- EMPLEO DE ANTIMICROBIANOS Y CONTROL DE RESISTENCIAS: UNA VISIÓN INTEGRADORA. [\(pdf\)](#)

Marta Hernández, David Rodríguez-Lázaro, José M^a Eiros

Laboratorio de Biología Molecular y Microbiología del Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León, Área de Microbiología de la Universidad de Burgos y Servicio de Microbiología del Hospital Universitario "Río Hortega" de Valladolid. España

CASE REPORTS / CASOS CLÍNICOS

29-38.- TUMOR PARDO EN PALADAR DURO COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO [\(pdf\)](#)

Gustavo Aroca-Martínez MD. PhD., Diego Serna-Otero, MD, Amilkar Almanza-Hurtado, MD, Rodrigo Molina MD, Raul E. Garcia-Tolosa MD, Carlos G. Musso MD. PhD.

Universidad Simón Bolívar, Clínica de la Costa, Barranquilla; Universidad del Sinú seccional, Cartagena; Universidad Libre, Barranquilla. Colombia. Unidad de Biología del Envejecimiento, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

INTERNET REVIEWS / REVISIONES EN INTERNET

39-61.- *DELIRIUM Y DETERIORO COGNOSCITIVO, I.* ([pdf](#))

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

LETTERS TO THE EDITOR / CARTAS AL EDITOR

62-67.- *WHY DO WE AGE? THEORIES AND PRACTICAL CONSEQUENCES* ([pdf](#))

José-Miguel López-Novoa.

Professor of Human Physiology. Department of Physiology and Pharmacology Faculty of Medicine.
University of Salamanca. Spain



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;2:3-5.

Editorial:

OCHRATOXINS INDUCE MESOAMERICAN NEPHROPATHY?

**Carlos G. Musso MD. PhD.¹,
Elkin Navarro-Quiroz PhD.², Henry Gonzalez-Torres Mg.²,
Gustavo Aroca-Martinez MD. PhD.².**

**¹Human Physiology Department. Instituto Universitario del
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina**

**²Clínica de la Costa - Universidad Simón Bolívar
Barranquilla, Colombia**

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

[Version en español](#)

Mesoamerican nephropathy (MN) is a form of chronic nephropathy of unknown etiology originally described in Central America, where this condition is a major cause of morbidity and mortality¹. MN is suspected to be a multifactorial disease, and several factors have been proposed, including heat stress (severe dehydration), excessive physical work (rhabdomyolysis), environmental toxins (agrichemicals, heavy metals, aristoloquic acid), infections (leptospirosis, hantavirus), nephrotoxic medications (NSAIDs), and a genetic predisposition (family compromise) to this nephropathy¹⁻³.

This nephropathy has mainly been found in workers who perform strenuous physical labor in hot and humid conditions, such as sugarcane workers, construction workers, miners, and port workers. It has been proposed that work-related acute kidney injury episodes could be "subclinical", with the accumulation of many such episodes

over time leading gradually to a chronic kidney disease (CKD)¹.

MN is characterized as a tubule-interstitial CKD which usually presents anemia, low serum electrolytes levels (hyponatremia, hypokalemia, hypomagnesemia), hyperuricemia, aseptic dysuria (uric acid crystaluria), and slightly altered urinalysis.

Even though, heat stress in a context of hard physical work and their deleterious renal consequences seem to be the main MN inducing mechanism, its exact pathophysiologic mechanism is not completely understood yet³.

Regarding other etiopathogenic hypotheses such as the association of this disease with the exposure to pesticides or heavy metals, it has not been demonstrated either by field studies or histopathological analysis. Moreover, hypotheses such as the intake of low-quality alcoholic beverages and / or NSAIDs, as well as the exposure to infections have no evidence to support them³.

Ochratoxins are a sort of mycotoxins produced mainly by the *Aspergillus ochraceus* and *Penicillium verrucosum* whose growth is favored in tropical and subtropical weathers (hot and wet), respectively. These mycotoxins are present in a wide variety of foods and their byproducts, and even though they are mainly incorporated by oral via, they can also be inhaled. Ochratoxins can induce nephrotoxicity related to different clinical syndromes including tubule-interstitial damage or Balkan nephropathy. Since fungal species which produce ochratoxins have also been documented polluting food of plant origin and alcoholic beverages in Central American coastal region, it could be hypothesized that these mycotoxins could be one of the causes of MN⁴⁻⁵.

In conclusion, in this letter we originally propose that ochratoxins should be taken into account as a potential cause or concause of Mesoamerican nephropathy.

REFERENCES

- 1.- Kupferman J, Ramírez-Rubio O, Amador JJ, López-Pilarte D, Wilker EH, Laws RL, Sennett C, Robles NV, Lau JL, Salinas AJ, Kaufman JS, Weiner DE, Scammell MK, McClean MD, Brooks DR, Friedman DJ. Acute Kidney Injury

in Sugarcane Workers at Risk for Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(4):475-482.

2) Correa-Rotter R, García-Trabanino R. [Mesoamerican nephropathy: a new chronic kidney disease of high local relevance]. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2018; 16(1):S16-S22

3) Fischer RSB, Vangala C, Truong L, Mandayam S, Chavarria D, Granera Llanes OM, Fonseca Laguna MU, Guerra Baez A, Garcia F, García-Trabanino R, Murray KO. Early detection of acute tubulointerstitial nephritis in the genesis of Mesoamerican nephropathy. *Kidney Int.* 2018;93(3):681-690.

4) Vallejos C. Comparative studies for determination of ochratoxin A in green coffee beans. *Encuentro.* 2006; 36(73): 60-76

5) Schulz MC, Schumann L, Rottkord U, Humpf HU, Gekle M, Schwerdt G. Synergistic action of the nephrotoxic mycotoxins ochratoxin A and citrinin at nanomolar concentrations in human proximal tubule-derived cells. *Toxicol Lett.* 2018;291:149-157.

CORRESPONDENCE

Carlos G. Musso MD. PhD.

Human Physiology Department.

Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires,
Argentina

Email: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)



ISSN: 1697-090X

Inicio
Home

Indice del
volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores
Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;2:6-8.

Editorial:

¿PODRÍAN LAS OCRATOXINAS INDUCIR LA NEFROPATÍA MESOAMERICANA?

**Carlos G. Musso MD. PhD.¹,
Elkin Navarro-Quiroz PhD.², Henry Gonzalez-Torres Mg²,
Gustavo Aroca-Martinez MD. PhD.².**

¹Human Physiology Department. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

²Clínica de la Costa - Universidad Simón Bolívar Barranquilla, Colombia

[carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)

English Version

La nefropatía mesoamericana (NM) es una forma de nefropatía crónica de etiología desconocida originalmente descrita en América Central, donde esta condición es una causa importante de morbilidad y mortalidad¹.

Se sospecha que NM es una enfermedad multifactorial, y se han propuesto varios factores, incluyendo estrés por calor (deshidratación severa), trabajo físico excesivo (rabdomiolisis), toxinas ambientales (agroquímicos, metales pesados, ácido aristolòquico), infecciones (leptospirosis, hantavirus), medicamentos nefrotóxicos (AINEs) y una predisposición genética (compromiso familiar) a esta nefropatía¹⁻³. Esta nefropatía se ha encontrado principalmente en trabajadores que realizan trabajos físicos intensos en condiciones de calor y humedad, como trabajadores de la caña de azúcar, trabajadores de la construcción, mineros y trabajadores portuarios. Se ha propuesto que los episodios de lesión renal aguda relacionados con el trabajo podrían ser "subclínicos", con la acumulación de muchos de estos

episodios a lo largo del tiempo que conducen gradualmente a una enfermedad renal crónica (ERC)¹.

La NM se caracteriza como una ERC tubulo-intersticial que generalmente presenta anemia, niveles bajos de electrolitos séricos (hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia), hiperuricemia, disuria aséptica (cristaluria por ácido úrico) y análisis de orina levemente alterados. Pese a que el estrés por calor en un contexto de trabajo físico intenso y sus consecuencias renales nocivas parecen ser su principal mecanismo de inducción, su mecanismo fisiopatológico exacto todavía no se conoce completamente³. Con respecto a otras hipótesis etiopatogénicas, como la asociación de esta enfermedad con la exposición a pesticidas o metales pesados, no han sido demostradas aun ni por estudios de campo ni por análisis histopatológicos. Además, otras hipótesis como la ingesta de bebidas alcohólicas y / o AINEs de baja calidad, así como la exposición a infecciones no tienen pruebas que las respalden³.

Las ocratoxinas son una clase de micotoxinas producidas principalmente por el *Aspergillus ochraceus* y el *Penicillium verrucosum* cuyo crecimiento se favorece en climas tropicales y subtropicales (caliente y húmedo), respectivamente. Estas micotoxinas están presentes en una amplia variedad de alimentos y sus subproductos, y aunque se incorporan principalmente por vía oral, también pueden inhalarse. Las ocratoxinas pueden inducir nefrotoxicidad relacionada con diferentes síndromes clínicos que incluyen daño intersticial de túbulos o nefropatía de los Balcanes . Dado que las especies de hongos que producen ocratoxinas también se han documentado como alimentos contaminantes de origen vegetal y bebidas alcohólicas en la región costera de América Central, se podría suponer que estas micotoxinas podrían ser una de las causas de NM⁴⁻⁵.

En conclusión, proponemos originalmente aquí que las ocratoxinas se deberían evaluar como una causa o concausa potencial de la nefropatía mesoamericana.

REFERENCIAS

- 1.- Kupferman J, Ramírez-Rubio O, Amador JJ, López-Pilarte D, Wilker EH, Laws RL, Sennett C, Robles NV, Lau JL, Salinas AJ, Kaufman JS, Weiner DE, Scammell MK,

McClellan MD, Brooks DR, Friedman DJ. Acute Kidney Injury in Sugarcane Workers at Risk for Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(4):475-482.

2) Correa-Rotter R, García-Trabanino R. [Mesoamerican nephropathy: a new chronic kidney disease of high local relevance]. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2018; 16(1):S16-S22

3) Fischer RSB, Vangala C, Truong L, Mandayam S, Chavarria D, Granera Llanes OM, Fonseca Laguna MU, Guerra Baez A, Garcia F, García-Trabanino R, Murray KO. Early detection of acute tubulointerstitial nephritis in the genesis of Mesoamerican nephropathy. *Kidney Int.* 2018;93(3):681-690.

4) Vallejos C. Comparative studies for determination of ochratoxin A in green coffee beans. *Encuentro.*2006; 36(73): 60-76

5)Schulz MC, Schumann L, Rottkord U, Humpf HU, Gekle M, Schwerdt G. Synergistic action of the nephrotoxic mycotoxins ochratoxin A and citrinin at nanomolar concentrations in human proximal tubule-derived cells. *Toxicol Lett.* 2018;291:149-157.

CORRESPONDENCIA

Carlos G. Musso MD. PhD.

Departamento de Fisiología Humana.

Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires,
Argentina

Email: [carlos.musso @ hospitalitaliano.org.ar](mailto:carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar)



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Índice del
volumen Volume
index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores

Instruction to
Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



UNCOMPLICATED CYSTITIS TREATED WITH HIGH PROANTHOCYANIDINS CRANBERRY CONCENTRATION IN PATIENTS AGED 70 YEARS OLD AND BELOW WITH RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

Jesús J Cuadrado-Blanco MD.¹ Guzman Tamame Gonzalez MD., PhD.^{2,3}, Agapito Gomez Villa MD.⁴, Amparo del Cañizo MD.⁵, Juan F. Macías Núñez MD., PhD.⁶

¹Medical Director and Urinary Incontinence Department Director. Salamanca. ²Residencia de Personas Mayores "Los Tres Árboles" de la Junta de Castilla y León; ³Centro de Día "Ciudad Jardín" de la Asociación de Familiares de Alzheimer, Zamora. ⁴Centro de Salud "Zona Centro", Cáceres; ⁵Centro de Salud Sancti Spiritus-Canalejas; ⁶Director FIIPERVA chair. University Salamanca, Salamanca. Spain

Email: [jfmacias @ usal.es](mailto:jfmacias@usal.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;2:9-16.

[Comment of the reviewer José R Jauregui MD, PhD](#) Geriatrician. Hogar Ledor Vador. Buenos Aires, Argentina.

[Comment of the reviewer Laura C Pezzano Pegorer, MD.](#) Internal Medicine physician. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN: CISTITIS NO COMPLICADA TRATADA CON ALTA CONCENTRACIÓN DE PROANTOCIANIDINAS DE ARÁNDANO EN PACIENTES DE 70 AÑOS O MENOS CON INFECCIONES RECURRENTES DEL TRACTO URINARIO

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar originalmente la eficacia y seguridad de Cysticlean® (CYS), un extracto de cramberry que contiene 240 mg de proantocianidinas (PAC) por píldora, para tratar y prevenir la infección urinaria recurrente (rUTI) en pacientes adultos menores de 70 años y evaluar si: un año de tratamiento con CYS podría modificar o no varios parámetros de la función renal, así como la evaluación funcional geriátrica en aquellos pacientes entre 60 y 70 años.

Material y métodos: Se estudiaron 27 pacientes, con edades entre 53-70 años. En todos ellos se evaluó el antecedente rUTI confirmando al menos 3 episodios de infección urinaria / año. Todos los pacientes incluidos recibieron instrucciones de suspender los antibióticos durante un período de lavado de dos semanas antes de introducir CYS en un régimen de 1 cápsula de CYS por la mañana y 1 cápsula por la noche hasta que se controlaron los signos y síntomas de la cistitis. Los pacientes que sufrieron un nuevo episodio de infección urinaria durante el período de tratamiento con CYS lo detuvieron y fueron tratados de acuerdo con el mejor antibiótico necesario. Estos pacientes fueron considerados como un fracaso del tratamiento con CYS.

Resultados: Veintiún pacientes no sufrieron infección urinaria durante el período de estudio. Entre ellos, 17 eran mujeres y 4 hombres ($p < 0,044$). Solo 6 pacientes (2 mujeres y 4 hombres) sufrieron una infección urinaria en el período de estudio. Todos estos tratamientos fallidos de CYS fueron tratados con antibióticos apropiados. CYS no modificó la función renal de los pacientes ni el estado funcional de los pacientes en este estudio.

Conclusión: Cysticlean® es un extracto de arándano americano que ha podido controlar la rITU en el 78% de los pacientes tratados en este estudio gracias a su alta actividad antiadhesiva proporcionada por su muy alta concentración de PAC. No se informaron efectos secundarios ni reacciones adversas.

PALABRAS CLAVE: Arándano, vaccinium macrocarpon, Cysticlean®, proantocianidinas, cistitis, infecciones del tracto urinario.

ABSTRACT:

The objective of our study was to originally evaluate the efficacy and safety of Cysticlean® (CYS), a cranberry extract which contains 240 mg of proanthocyanidins per pill, to treat and prevent recurrent urinary tract infection (rUTI) in adult patients younger than 70 years old and to evaluate if one year of treatment with CYS could modify or not several parameters of the renal function, as well as the geriatric functional evaluation in those patients between 60 and 70 years old.

Material and methods: 27 patients were studied, aged 53-70 years. In all of them was evaluated rUTI antecedent confirming at least 3 episodes of UTI/year. All included patients were instructed to stop antibiotics for a washing out period of two weeks before introduce CYS in a regime of 1 capsule of CYS in the morning and 1 capsule in the evening up to the signs and symptoms of cystitis were controlled. Patients who suffered from a new episode of UC during the CYS treatment period stopped it and were treated accordingly to the best antibiotic needed. These patients were considered as a fail of the CYS treatment.

Results: Twenty-one patients did not suffer any UC during the study period. Among them 17 were women and 4 men ($p < 0,044$). Only 6 patients (2 women and 4 men) suffered a UC in the study period (Table II). All this failed CYS treatments were treated with appropriate antibiotics. CYS modified neither patients' renal function nor patient's functional status in this study.

Conclusion: Cysticlean® is an American cranberry extract who has been able to control the UTI in 78% of patients treated in this study thanks to its high anti-adhesion activity provided by its very high PAC concentration. Neither side effects nor adverse reactions were reported.

KEY WORDS: Cranberry, Vaccinium macrocarpon, Cysticlean®, Proanthocyanidins, cystitis, Urinary tract infections, UTIs.

INTRODUCTION

Recurrent urinary tract infection (rUTI) is a very frequent disease in children with congenital urological diseases, fertile ladies and old women and men worldwide¹.

These infections are usually defined as uncomplicated cystitis (UC) when fever and general discomfort are not present. Up to 75% of all UC are caused by *Escherichia coli* (Ec), and no differences have been found among countries regarding its prevalence. Ec is a saprophyte bacterium in the human gut, which becomes a pathological one in the human urinary tract^{1,2}.

Symptoms and signs of UC included local ones like abdominal pain, dysuria, pollakiuria, emergency to urination and itching among others. Leucocyturia and hematuria (macro and micro) are also frequent and the urine culture is usually positive, mainly to Ec. There are patients, mostly old patients that show positive urine culture without symptoms and signs of UC. In fact, it is difficult to consider this positive urine culture as a sign of UTI/UC unless the total number of colonies of bacteria is higher than

100.000/field².

UC is usually successfully treated with antibiotics. However, the bacterial antibiotic resistance is an important current problem which leads to look for alternative therapeutic strategies. Bacteria antibiotic resistance is not an exclusive problem of UC treatment, but it has been described as a global problem, and being currently considered one of the most important health issue world-wide^{3,4}.

Since late sixties in the XX century, non-antibiotic products have been used as an alternative to mainly prevent rUTI. Among them the most common ones have been vitamin C, D-mannose and cranberry extracts. It was considered that vitamin C could reduce the urinary pH to reduce the infectious capacity of several bacteria. However, the doses of vitamin C needed to reduce the urinary pH were very high (4 g/day), therefore its use was discontinued. In this sense, the D-mannose was also used with controversial results. However, now a day these products start to be used due to the documented currently bacteria antibiotic resistance^{5,6}.

Regarding the American cranberry fruits, they were used with medical purpose by Canadian First Nations during the XIX century, then its use was abandoned when the antibiotics era started, but they have come back late in the XX century. Cranberry extracts have proven to be quite effective to treat and prevent rUTI due to its anti-adhesion effect against Ec thanks to the proanthocyanidins (PAC) concentration (7-13). More recently, several studies have proven a strong relationship between PAC concentration and anti-adhesion activity. Unfortunately, the lack of a standard analysis method to evaluate PAC concentration of cranberry extracts, as well the lack of information about the anti-adhesion property of many of the cranberry extracts available, are not facilitating its standards use as the first step to treat and prevent UC and rUTI caused by Ec. Cranberry extracts were originally suggested to be used to prevent Ec urinary re-infections by Cochrane Institute in 2008 and the European Urologist Association, however these recommendations were not maintained due to lack of clinical studies, lack of a standard PAC analysis method, and lack of information of its anti-adhesion property¹⁴⁻²¹.

Cysticlean®(CYS) is a very high PAC (240 mg capsule/sachet) concentrated cranberry extract that shows a high anti-adhesion activity against Ec (up to 80%) which is related to PAC concentration²². Several published studies have documented its safety and efficacy profile to for treating and preventing rUTI and UC. More than 600 patients in different studies have been treated with CYS showing an effective prevention of rUTI in different populations: children with congenital urological disease, fertile and postmenopausal women, post-coital infections and elderly people, successfully treated up to 1 year or more. No side effects /adverse reactions have been reported associated to this product²²⁻²³.

The objective of our study was to originally evaluate the efficacy and safety of CYS to treat and prevent rUTI in adult patients younger than 70 years old and to evaluate if one year of treatment with CYS could modify or not several parameters of the renal function, as well as the geriatric functional evaluation in those patients between 60 and 70 years old.

MATERIAL AND METHODS

In this study 27 patients were included: 8 men aged 53-70 years ($x: 61.5 \pm 6.5$) and 19 women aged 18-68 years old ($x: 49.2 \pm 15.2$). In all of them was evaluated rUTI antecedent confirming at least 3 episodes of UTI/year (Table I).

Exclusion criteria were: patients younger than 18 years or older than 70 years, presence of pregnancy, or active oncologic disease.

Inclusion criteria were: patients who were complaining from a new episode of symptomatic cystitis.

Table I: Characteristics of the studied population

	All			Women			Men		
n	27			19			8		
Age	52.19	±	14.13	49.21	±	15.18	60.29	±	5.94
W	69.50	±	12.66	63.38	±	10.36	7.82	±	7.82
H	162.45	±	8.51	159.85	±	9.14	167.29	±	4.54
BMI	26.31	±	4.19	24.92	±	4.32	28.90	±	2.52
Hto	39.85	±	4.50	41.76	±	3.06	35.23	±	2.63

Age=years,y W=weight, Kg H=height, cm
 BMI= Body Mass Index, kg/m², Hto = hematocrit %

Basic demographic data and renal functional parameters were obtained from all patients. Furthermore, patients aged between 60 and 70 years were completely assessed for physical, psychological, functional and social status (quadruple geriatric evaluation) before and after proanthocyanidins cranberry extract treatment.

All included patients were instructed to stop antibiotics for a washing out period of two weeks before introduce CYS in a regime of 1 capsule of CYS (240 mg of proanthocyanidins cranberry extract) in the morning and 1 capsule in the evening up to the signs and symptoms of cystitis were controlled. Patients who suffered from a new episode of UC during the CYS treatment period stopped it and were treated accordingly to the best antibiotic needed. These patients were considered as a fail of the CYS treatment.

Written informed consent was obtained from all patients involved in the study. This study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration (2000) of the World Medical Association and was performed in accordance with the principles of Good Clinical Practice.

Statistical analyses were performed using PASW Statistic 18 (SPSS) (2009, IBM Company, Chicago, Illinois). Standard descriptive statistics were used (mean ± standard deviation, max, min, and n) for continuous measurements. univariate correlations (Pearson coefficient) between patient's characteristics (ages, sex and weight), number of signs and were calculated using a two-sided p-value. Comparative evaluation (t test) were performed for comparison; p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

In this study female patients were less weighted, smaller, younger and had a lower body mass index and slightly lower hematocrit compared to male patients. The glomerular filtration rate (GFR) according to the age ranged 65,6 -105,6 ml/min (women: 65.6 -105.6 ml/min, men: 74.0 - 87.6 ml/min), estimated GFR (by Gregori-Macías equation) ranged 38.0 - 142,98 ml/min (women: 47.56 - 142.9 ml/min, men: 38 - 78.9), serum creatinine (Cr) ranged 0.47 - 2.54 mg/dl (women: 0.47 - 1.98, men: 0.83 -2.54), serum urea (U) ranged 15.0 -75 mg/dl (women: 15.0 - 72 mg/dl, men: 29 -75 mg/dl), chronic kidney disease screening equation (HUGE equation) ranged +5.08 to -7.38 (women: -7.38 to -0.07, men: -3.69 to +5.08). Geriatric assessment remained unchanged along the CYS treatment.

Twenty-one patients did not suffer any UC during the study period. Among them 17 were women and 4 men (p<0,044). Only 6 patients (2 women and 4 men) suffered a UC in the study period (Table II). All this failed CYS treatments were treated with appropriate antibiotics.

Table II: Patients with UC during treatment period

	Not infected	Infected
Total patients	21	6
Women*	19	2
Men	4	4

*p=0,044

No side effects/adverse reactions were reported during the study. The elapsed time between the start of

the treatment and clear up of clinical and bacteriological episode ranged between 3.3-14.8 months (x: 5.3±2.4 months).

At the end of the study, evaluated renal functional parameters showed that women had a significantly lower serum creatinine, serum urea and HUGE values, as well as higher GFR values than men (Table III).

Table III: Renal functional evaluating parameters

	All			Women			Men		
n	27			19			8		
Serum Urea (mg/dl) **	40.00	±	19.1	33.88	±	16.78	54.86	±	16.9
HUGE ***	-2.91	±	3.5	-4.53	±	2.43	1.05	±	2.6
Serum Creatinine*	1.01	±	0.6	0.84	±	0.46	1.42	±	0.6
eGFR ***	85.26	±	35.5	101.2	±	34.73	57.95	±	14.0

Urea=mg/dl; Hto=hematocrit, %; Crea=creatinine, mg/dl; HUGE;
GFR=glomerular filtration rate, ml/min.

*p<0,01, **p<0,005, ***p<0.001 (between sex)

Due to the size of the sample of this study it is difficult to get any conclusion from these data, but it could suggest that UTI may be more frequent in men with slightly reduction of their renal function (Table III).

Further studies on this area should be performed to better know if impaired renal function could be a risk factor of recurrent UTI.

No patient reported any side effect/adverse reaction related to CYS treatment during the study, and cystitis was well controlled in all patients with CYS or antibiotics depending on UC responded to CYS or fail to respond to it, respectively.

DISCUSSION

UTI treatment is on focus of all infections due to their high incidence (2nd infection in the world), being up to 80% caused by *E. coli*, and the non-stop increasing bacteria antibiotic resistance^{1,2}.

According to the UTI characteristics, it seems that alternative non-antibiotic treatments are crucial to be evaluated due to the increasing frequency of antibiotic. From XIX century American cranberry extracts have been used to treat UTI. Unfortunately, lack of cranberry extracts standardization, the influence of the antibiotic era and a non-scientific approach on the use of vitamin C to treat UTI, has made difficult the recognition of its utility³⁻⁵.

Since late XX and further, antibiotic resistance has increased again the interest on American cranberry extracts to prevent and treat UTI⁷.

It is worth pointing out that 2008 Cochrane review recommended the use of such extracts to prevent UTI. Unfortunately, almost all American cranberry products in Europe are commercialized as food supplements. Until August 2017, there were very little sold as a medical product due to its anti-adhesion effect was not considered a pharmacologic action. However, the European Community commission decides that such effect was not a pharmacologic action and then these products were not allowed to continue to be commercialized as medical product. Many studies published since 2004 and beyond have proven that *E. Coli* adhesion to the inner wall of urinary bladder was directly related to the PAC concentration and such effect was directly related to its efficacy to prevent and treat UTI¹⁵⁻²⁰.

In addition, there is currently a real problem to use these extracts as an alternative to antibiotics to treat and prevent UTI because, as food supplements, is not possible to write any medical claim on their labels. Furthermore, there are not clinical trials performed with American cranberry extracts as food supplements and there are not any standard criteria to fix the PAC concentration and the anti-adhesivity of these products to be used as an alternative to antibiotics. This one of the biggest health problem facing by the

world and not too many alternatives are available to antibiotics to treat Ec UTI apart from the documented American cranberry extract products.

CYS with a very high anti-adhesion activity, secondary to its very high PAC concentration, has proven its safety and efficacy to treat and prevent UTI in children, elderly, post coital, fertile and postmenopausal women with no side effects/adverse reactions reported since first commercialization in 2007 ²²⁻²³.

In this study, it was confirmed the high proportion of patients who did not need any antibiotic to treat and prevent their UTI. Furthermore, it was documented that CYS modified neither the renal functional parameters nor the functional status in the studied patients aged 60-70 years.

CONCLUSION

Cysticlean® is an American cranberry extract who has been able to control the UTI in 78% of patients treated in this study thanks to its high anti-adhesion activity provided by its very high PAC concentration. Neither side effects nor adverse reactions were reported. Furthermore, Cysticlean® modified neither patients' renal function nor patient's functional status in this study.

REFERENCES

1. Tandogdu Z, Wagenlehner F. Global epidemiology of urinary tract infections,?Current Opinion in Infectious Diseases.2016;29(1):73-79.
2. Flores-Mireles A, Walker J, Caparon M, Hultgren S. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13(5): 269-284.
3. Lee C, Ventola P. The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1: Causes and Threats.2015;40(4): 277-283
- 4 . Blair J, Webber M, Baylay A, Ogbolu D, Piddock L. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*. 2015;13: 42-51.
- 5 . Van Puyvelde S, Deborggraeve S, Jacobs J. Why the antibiotic resistance crisis requires a One Health Approach.*The Lancet*. 2018;18(2):132-134
6. Garat Barredo JM. Treatment of paediatric urinary infections with American cranberry extract. *Acta Pediátrica Española*. 2011; 69(3): 117-120.
- 7.- Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens* 2016;5:36
- 8.- Beerepoot M, Riet G, Nys S, van der Wal W, de Borgie C, de Reijke T, Prins J, Koeijers J, Verbon A, Stobberingh E, Geerlings S. Cranberries vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections: A Randomized Double-blind Noninferiority Trial in Premenopausal Women. *Arch. Intern. Med*. 2011;171: 14-25
- 9.- Finkelstein R, Kassis E, Reinhertz G, Gorenstein S, Herman P .Community-acquired urinary tract infection in adults: a hospital viewpoint.. *J Hosp Infect*. 1998 Mar;38(3):193-202.
- 10.- McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):389-95.
- 11.- Uberos J, Nogueras-Ocana M, Fernández-Puentes V, Rodríguez-Belmonte R, Narbona-López E, Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A. Cranberry syrup vs trimethoprim in the prophylaxis of recurrent urinary tract infections among children: a controlled trial. *Open Access Journal of Clinical Trials*.2012;4 31-38

- 12.- Caljouw M, van den Hout W, Putter H, Achterberg W, Cools H, Gussekloo J. Effectiveness of Cranberry Capsules to Prevent Urinary Tract Infections in Vulnerable Older Persons: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial in Long-Term Care Facilities.. *JAGS*.2014; 62:103-110
13. Vostálová J, Vidlar A, Simánek V, Student V. Are High Proanthocyanidins Key to Cranberry Efficacy in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections?. *Phytotherapy Research*. 2015;29: 10
- 14 - Mayor S. Cranberry capsules do not reduce urinary tract infections in older women, study finds. *BMJ* 2016; 355 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5835>
- 15.- Singh I, Gautam L, Kaur IR. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic E. coli: a randomized placebo-controlled clinical research study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(9):1379-1386.
- 16.- Howell A, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard A, Gausa L, Matsumoto T, Tenke P, Sotto A, Lavigne J. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 94. 10.1186/1471-2334-10-94.
- 17.-Risco-Rodríguez E, Álvarez-Sala W, Ramos VC, Bonet I. Concentration-Dependent Effect On Adherence Of *Escherichia Coli* To Bladder Epithelial Cells Of Cysticlean Capsules (240 Mg/Capsule Of Proanthocyanidins). *The Internet Journal of Microbiology*;13(1).
- 18.- Howell AB, Botto H, Combescure C. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis* 10: 94.
- 19.- Garat J.M. Treatment/prevention of urinary infections in children using cranberries. *Urol Integr Invest* 2009;14(2).
- 20.- Bonet I, Batista E, Conejero J, Cortadellas L, Mandaña A, Peyrí E, Pigrau A, Urmeneta JM, Vargas C, Viladoms JM. Cranberries in the treatment of cystitis. *Urol Integr Invest* 2008;13(3):214-217.
- 21.- Collado A, Trassierra M, Monllor E, Navalón R, Tramoyeres A, Ordoño F, Osca J, Gómez A, Monzonís L, Dumont R. Observational study of using American cranberry extract rich in proanthocyanidins to treat recurrent urinary tract infections. *Urol Integr Invest* 2009;14(4):366-369.
- 22.- Sánchez-Ballester F, Ruiz-Vidal V, López-Alcina E, Doménech-Perez C, Escudero-Fontano E, Ultra-Benavent A, Montoliu-García A, Sobrón-Bustamante M. Cysticlean® a highly PAC standardized content in the prevention of recurrent urinary tract infections: an observational, prospective cohort study. *BMC Urology* 2013, 13; 28
- 23.- Risco-Rodríguez E, Suárez H, Bonet I, Cuadrado-Blanco J. Evaluation Of Cysticlean® Capsules, A Cranberry Extract With High Anti-Adhesion Activity, As Monotherapy In Uncomplicated Cystitis: An Observational Pilot Study. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed* 2015;2:19-28.

CORRESPONDENCE:

Dr Juan F. Macías-Núñez
Director FIIPERVA
Universidad de Salamanca
Salamanca.España
Email: [jfmacias @ usal.es](mailto:jfmacias@usal.es)

Comment of the reviewer José R Jauregui MD, PhD. Geriatrician. Hogar Ledor Vador. Buenos Aires, Argentina.

The objective of the study was to originally evaluate the efficacy and safety of CYS to treat and prevent rUTI in adult patients younger than 70 years old and to evaluate if one year of treatment with CYS could modify or not several parameters of the renal function, as well as the geriatric functional evaluation in those patients between 60 and 70 years old, and this objective was obtained.

Comment of the reviewer Laura C Pezzano Pegorer, MD. Internal Medicine physician. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

This study tries to prove an alternative treatment to antibiotics for urinary infection (UI), and the extract of cranberry for its effect of avoiding the adhesiveness of E. Coli can be a valid alternative. Anyway, the number of patients in the study does not allow us to draw valid conclusions and more research is necessary to determine it.

Furthermore, it was documented that CYS modified neither the renal functional parameters nor the functional status in the studied patients aged 60-70 years.

Further studies on this area should be performed to better know if impaired renal function could be a risk factor of recurrent UI.



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Indice del volumen
Volume index](#)

[Comité Editorial
Editorial Board](#)

[Comité Científico
Scientific
Committee](#)

[Normas para los
autores Instruction
to Authors](#)

[Derechos de autor
Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



ANTIMICROBIAL USE AND CONTROL OF RESISTANCE: AN INTEGRATING VISION

¹Marta Hernández, ²David Rodríguez-Lázaro, ³José M^a Eiros

¹Laboratorio de Biología Molecular y Microbiología del Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León. ²Área de Microbiología de la Universidad de Burgos. ³Servicio de Microbiología del Hospital Universitario "Río Hortega" de Valladolid.

Email: [jmeiros @ saludcastillayleon.es](mailto:jmeiros@saludcastillayleon.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;2:17-22.

[Comment of the reviewer Maria Angeles Mantecón, PhD](#). Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Burgos. España.

[Comment of the reviewer Javier Lozano García, MD](#). Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Burgos. España.

[Version en español](#)

RESUMEN: Los antimicrobianos y en particular los antibióticos representan uno de los descubrimientos médicos más importantes. Sin embargo, casi simultáneamente al descubrimiento del primer antibiótico, la penicilina en 1928 por Fleming, surgió la aparición de las resistencias a los mismos.

Hoy en día el uso indiscriminado de los antibióticos, sobre todo en el ganado (79% del consumo total), y también en la agricultura y en el ámbito clínico, ha propiciado que nos encontremos ante una situación de alarma mundial ante la falta de antibioterapias efectivas, agravado por el hecho de la falta de descubrimientos de nuevos agentes. Por tanto, se recomienda un uso prudente de los mismos y su administración correcta para controlar las resistencias. Si bien en muchos casos estas resistencias están mediadas por genes, muchos de ellos plasmídicos y por tanto transferibles, otras son mutaciones cromosómicas puntuales reversibles.

La monitorización conjunta de estas resistencias por médicos, farmacéuticos y veterinarios siguiendo una aproximación "One Health" mediante el uso de técnicas de secuenciación masiva, suma potencialidades entre diferentes perfiles profesionales, permitiendo la

caracterización de las resistencias, el conocimiento de la transmisión ambiental y el estudio epidemiológico de las mismas para mejorar el estado de alarma mundial ante la ineffectividad antibiótica.

PALABRAS CLAVE: antibióticos, resistencia, secuenciación masiva, colaboración, "One Health"

ABSTRACT:

Antimicrobials, particularly antibiotics, represent one of the most important medical advancements that started in 1928 with the discovery of penicillin by Fleming, simultaneously to the appearance of the antimicrobial resistance (AMR).

Several decades of antibiotic overuse and misuse in humans, animals (79%), and agricultural practices has led to a global critical situation in the absence of effective antibiotics, aggravated by the lack of discoveries of new agents. The policy on antibiotic stewardship promotes the prudent use of antibiotics to avoid the further emergence and spread of antibiotic (multi-)resistance. Some of the resistances are mediated by genes, some of them plasmidic and so transferable, but other are reversible chromosomal point mutations.

The monitoring and identification of common multiresistance patterns circulating in the environment by joint efforts of clinicians, pharmacists and veterinarians, following an "One Health" approach, and using next generation sequencing will share a common goal to characterize the environmental transmission routes and to decide on the best control strategies that ultimately will improve the state of global alarm to face antibiotic ineffectiveness.

KEY WORDS: antibiotics, resistance, next generation sequencing, collaboration, "One Health"

INTRODUCTION

Antimicrobials, particularly antibiotics, represent one of the most important medical advancements¹. Over a half of all deaths in the first quarter of the 20th century were caused by infectious diseases; much higher than the 3% registered at present². Nowadays, thanks to these drugs used in medical or surgical prophylactic schemes and in therapeutic protocols, a large number of clinical procedures can be solved decreasing the impact of an infectious complication.

The antibiotic era began in 1928 with the discovery of penicillin by Fleming, and today more than 100 antibiotics are commercially available, mainly produced by species of the bacterial genus *Streptomyces*. However, only 8 new antibiotics have been approved by the US FDA for sale in the United States from 2011 to 2016⁴. The Spanish Society of

Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) reported in May 2018 hospital data on multidrug-resistant bacterial infections and estimated that more than 35,000 people die each year with infections caused by these microorganisms, 30 times higher than traffic accident death rate. In 2018, SEIMC has also predicted that the number of infections attributable to multidrug-resistant bacteria will be 180,600 in Spain⁵. The WHO estimates that over ten million people will die from drug-resistant infections each year by 2050, with an economic cost in terms of lost global production between now and 2050 of 100 trillion USD if we do not take actions⁶.

Antimicrobial resistance (AMR) is one of the biggest public health concerns of our time, but genes encoding antibiotic resistance have been authenticated in ancient DNA from 30,000-year-old Beringian permafrost sediments⁷. In the modern era, the resistance has eventually been seen to nearly all antibiotics that have been developed⁸⁻⁹, even Fleming noted resistance to penicillin and Abraham and Chain in 1940 describing first lactamasas¹⁰⁻¹¹. Even these facts, several decades of antibiotic overuse and misuse in humans, animals (79% of all antimicrobials used in the US), and agricultural practices has led to that we are facing a world alarm situation in the absence of effective antibiotics, aggravated by the lack of discoveries of new agents⁴.

WHO has adopted annually during November the World Antibiotic Awareness Week aiming to increase awareness of global antibiotic resistance¹². It is recommended from all institutions the prudent use of antibiotics regard to agent selection, dosing, administration and duration of treatment, in order to avoid the further emergence and spread of antibiotic resistance. Furthermore, to address this alarming global threat, it is important to monitor and identify common multiresistance pattern circulating in the environment, in order to decide on the best strategies to avoid the development and propagation of resistances and to be able to define better treatment guidelines. Antibiotics resistance not only concerns clinical isolates, but there is a resistome (the collection of all genes that contribute to resistance) in pathogenic, commensal and environmental bacteria, either integrated in the chromosome, but also in mobile genetic elements and bacteriophages, which they form a reservoir that can be acquired by horizontal transmission (Horizontal Gene Transfer, HGT).

In the Area of Microbiology of the University of Burgos, the Laboratory of Molecular Biology and Microbiology of the Agricultural Technological Institute of Castilla y León, and the Microbiology Service of the "Río Hortega" University Hospital (HURH), medical practitioners, pharmacists and veterinarians joint efforts to monitor antibiotic resistance in hospitals, animals, and environments, with particular interest in the food microbiota, from farm to food, and the human microbiota, focusing on the study of enterobacteria resistant to carbapenems due to the production of beta-lactamasas and species of the genus *Clostridioides* causing diarrhea¹³⁻¹⁵. The bacterial genomic studies involve the use of High-Throughput Sequencing Technologies (HTS) or Next Generation Sequencing (NGS) that allow to identify and genotype bacteria species applying "One Health" holistic approach, and how and why those bacteria have develop resistance. The generated knowledge serves as a basis for efficient treatment of the patients and minimize the risk of infection during admission into a hospital to improve Public and Animal Health¹⁶.

In order to combat the lack of new antibiotics and reduce their consumption, the use of natural antimicrobials is being tested in cattle and at the same time recommendations for a better management in livestock farms can contribute to reduce the use of antibiotics. In the

JACRA report (Joint Inter-agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis) published in Spain in May 2018 that integrates data on consumption and resistance to antibiotics with a joint analysis of the possible associations between consumption and the occurrence of antibiotic resistance in human and animal health, a reduction of 14% in the total consumption of antibiotics was observed from 2014 to 2016¹⁷. In addition, and thanks to the Agreement for the Voluntary Reduction of Colistin Consumption in the Porcine Sector of Spain, the consumption of colistin (last resort antibiotic) has decreased by 85.9% from 2015 (51.09 mg / PCU) until mid 2018 (7.2 mg / PCU).

As in other areas of knowledge, to join potentialities between different professional profiles at the same time that represents a challenge of human and labor understanding, constitutes a system of synergies that, in our modest experience, should not be underestimated.

REFERENCES

- 1.- Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: History, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2018. pii: S0924-8579(18)30335-30332.
- 2.- Suleyman G, Kenney R, Zervos MJ, Weinmann A. Safety and efficacy of outpatient parenteral antibiotic therapy in an academic infectious disease clinic. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42: 39-43.
- 3.- Mohr KI. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016; 398: 237-272.
- 4.- Chaudhary, A. S. A review of global initiatives to fight antibiotic resistance and recent antibiotics' discovery. *Acta Pharm. Sin. B*. 2016; 6 (6):552-556.
- 5.- https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-nt-180517-Presentacion_del_registro_de_pacientes_BMR_SEIMC.pdf [visitado el 1 de diciembre de 2018]
- 6.- O'Neill J. The Review on Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014. Disponible en: <https://amr-review.org/Publications.html>.
- 7.- D'Costa, V. M. et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011, 477, 457-461.
- 8.- Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin. Microbiol. 2011. Rev.* 24, 71-109.
- 9.- Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats. *P T*. 2015, 40, (4): 277-283.
- 10.- Fleming, A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol*. 1929; 10(3): 226-236.
- 11.- Abraham EP. & Chain E. An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin.

1940. Nature, 146: 837.

12.- www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/es/ [visitado el 1 de diciembre de 2018].

13.- Rodríguez-Lázaro D, Oniciuc EA, García PG, Gallego D, Fernández-Natal I, Dominguez-Gil M, et al. Detection and Characterization of Staphylococcus aureus and Methicillin-Resistant S. aureus in Foods Confiscated in EU Borders. Front Microbiol. 2017; 8: 1344.

14.- Hernández M, Quijada NM, Lorente LL, de Frutos M, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. Infrequent isolation of extensively drug-resistant (XDR) Klebsiella pneumoniae resistant to colistin in Spain. Int J Antimicrob Agents. 2018; 51: 531-533.

15.- Hernández M, de Frutos M, Rodríguez-Lázaro D, López-Urrutia L, Quijada NM, Eiros JM. Fecal Microbiota of Toxigenic Clostridioides difficile-Associated Diarrhea. Front Microbiol. 2019;9:3331.

16.- Ellington MJ, Ekelund O, Aarestrup FM, Canton R, Doumith M, Giske C, et al. The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee. Clin Microbiol Infect. 2017; 23: 2-22.

17.- www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/informe-jiacra-espana. [visitado el 1 de diciembre de 2018].

CORRESPONDENCE:

Dr. José María Eiros Bouza.

Servicio de Microbiología.

Hospital Universitario "Río Hortega".

C/ Dulzaina 2. 47012 Valladolid.

Email: Email:[jmeiros @ saludcastillayleon.es](mailto:jmeiros@saludcastillayleon.es)

Comment of the reviewer Maria Angeles Mantecón, PhD. Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Burgos. España.

El aumento y diseminación de bacterias multirresistentes así que como la falta de desarrolla de nuevas moléculas antibacterianas es una de las amenazas más importantes, hoy en día, para la Salud Pública tal y como han puesto ya de manifiesto desde hace algunos años organismos tanto nacionales como internacionales.

Este problema al que nos enfrentamos no se quede reducido solo al ámbito de la salud humana, sino que también alcanza a la salud animal y al medio ambiente. Este hecho justifica que el abordaje de este problema se tenga que hacer desde una perspectiva "One Health". Por ello, iniciativas como la de la Dra. Hernández con un equipo de trabajo formado por profesionales de diferentes ámbitos de la salud humana, veterinaria y de la

agricultura son bienvenidas y muy necesarias para un mayor conocimiento de las resistencias en nuestro medio que posibiliten tratamientos más eficientes.

Comment of the reviewer Javier Lozano García, MD. Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Burgos. España.

Brillante exposición de la Dra. Hernández y colaboradores que aborda el problema creciente de las bacterias multirresistentes analizando el nexo de unión entre salud humana y salud animal a través microbiota integrante de la cadena alimenticia.

Su trabajo está en completa sintonía con el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) también enfocado en esa doble vertiente humana y veterinaria y que desde su puesta en marcha ha impulsado numerosas iniciativas que, entre otras cosas, han conseguido que España pase de ser el tercer país de la Unión Europea en consumo de antibióticos en salud animal a establecer acuerdos para la reducción voluntaria del consumo de colistina en el sector del ganado porcino, favoreciendo la no aparición de resistencias en un antibiótico muchas veces empleado como única alternativa de tratamiento de los pacientes con bacterias multirresistentes.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores Instruction
to Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



EMPLEO DE ANTIMICROBIANOS Y CONTROL DE RESISTENCIAS: UNA VISIÓN INTEGRADORA.

¹Marta Hernández, ²David Rodríguez-Lázaro, ³José M^a Eiros

¹Laboratorio de Biología Molecular y Microbiología del Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León. ²Área de Microbiología de la Universidad de Burgos. ³Servicio de Microbiología del Hospital Universitario "Río Hortega" de Valladolid.

Email: [jmeiros @ saludcastillayleon.es](mailto:jmeiros@saludcastillayleon.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;2:23-28.

[Comentario de la revisora Maria Angeles Mantecón, PhD.](#) Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Burgos.

[Comentario del revisor Javier Lozano García, MD.](#) Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Burgos. España.

[English Version](#)

RESUMEN:

Los antimicrobianos y en particular los antibióticos representan uno de los descubrimientos médicos más importantes. Sin embargo, casi simultáneamente al descubrimiento del primer antibiótico, la penicilina en 1928 por Fleming, surgió la aparición de las resistencias a los mismos.

Hoy en día el uso indiscriminado de los antibióticos, sobre todo en el ganado (79% del consumo total), y también en la agricultura y en el ámbito clínico, ha propiciado que nos encontremos ante una situación de alarma mundial ante la falta de antibioterapias efectivas, agravado por el hecho de la falta de descubrimientos de nuevos agentes. Por tanto, se recomienda un uso prudente de los mismos y su administración correcta para controlar las resistencias. Si bien en muchos casos estas resistencias están mediadas por genes, muchos de ellos plasmídicos y por tanto transferibles, otras son mutaciones cromosómicas puntuales reversibles.

La monitorización conjunta de estas resistencias por médicos, farmacéuticos y veterinarios

siguiendo una aproximación "One Health" mediante el uso de técnicas de secuenciación masiva, suma potencialidades entre diferentes perfiles profesionales, permitiendo la caracterización de las resistencias, el conocimiento de la transmisión ambiental y el estudio epidemiológico de las mismas para mejorar el estado de alarma mundial ante la inefectividad antibiótica.

PALABRAS CLAVE: antibióticos, resistencia, secuenciación masiva, colaboración, "One Health"

ABSTRACT:

Antimicrobials, particularly antibiotics, represent one of the most important medical advancements that started in 1928 with the discovery of penicillin by Fleming, simultaneously to the appearance of the antimicrobial resistance (AMR).

Several decades of antibiotic overuse and misuse in humans, animals (79%), and agricultural practices has led to a global critical situation in the absence of effective antibiotics, aggravated by the lack of discoveries of new agents. The policy on antibiotic stewardship promotes the prudent use of antibiotics to avoid the further emergence and spread of antibiotic (multi-)resistance. Some of the resistances are mediated by genes, some of them plasmidic and so transferable, but other are reversible chromosomal point mutations.

The monitoring and identification of common multiresistance patterns circulating in the environment by joint efforts of clinicians, pharmacists and veterinarians, following an "One Health" approach, and using next generation sequencing will share a common goal to characterize the environmental transmission routes and to decide on the best control strategies that ultimately will improve the state of global alarm to face antibiotic ineffectiveness.

KEY WORDS: antibiotics, resistance, next generation sequencing, collaboration, "One Health"

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos y en particular los antibióticos representan uno de los descubrimientos médicos más importantes de la humanidad¹. En el primer cuarto del siglo XX la mitad de las causas de fallecimiento se correspondían con enfermedades infecciosas, lo cual resulta muy superior al 3% que se registra en la actualidad². Gracias a estos fármacos empleados en esquemas profilácticos médicos o quirúrgicos y en protocolos terapéuticos, se pueden resolver gran cantidad de cuadros clínicos minimizando el impacto de las complicaciones infecciosas en los mismos³.

La era antibiótica comenzó con el descubrimiento de la penicilina en 1928 por Fleming, y

hoy se comercializan más de 100 antibióticos sobre todo producidos por especies del género bacteriano *Streptomyces*. Sin embargo, en los últimos años (2011-2016) tan solo 8 nuevos antibióticos han sido aprobados por la FDA⁴. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) presentó en mayo de 2018 datos de registros hospitalarios de pacientes afectados por bacterias multirresistentes y estimaba que mueren cada año más de 35.000 personas con infecciones producidas por estos microorganismos, 30 veces más que en accidentes de tráfico, y pronosticaba que el número de pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes durante 2018 en España será de 180.600⁵. La OMS por su parte estima que en el mundo podrán ser la causa de hasta 10 millones de muertes por infecciones de bacterias multirresistentes en 2050, con un coste económico de 100 trillones de dólares USA⁶.

La resistencia a antibióticos no es algo de reciente aparición, se han encontrado genes que confieren resistencia en sedimentos datados en 30.000 años⁷, y en la era moderna se han registrado las resistencias de forma casi coetánea al descubrimiento de los mismos⁸⁻⁹, tal y como describía el propio Fleming al descubrir la penicilina y Abraham y Chain en 1940 con el hallazgo de las lactamasas¹⁰⁻¹¹. Aunque cierto es que hoy en día el uso indiscriminado de los mismos, sobre todo en el ganado (un 79% del total de los antimicrobianos usados en los EE.UU.), y también en la agricultura y en el ámbito clínico, ha propiciado que nos encontremos ante una situación de alarma mundial ante la falta de antibioterapias efectivas, agravado por el hecho de la falta de descubrimientos de nuevos agentes⁴.

Se ha instituido anualmente la celebración de la Semana Mundial de Concienciación sobre el uso de los antibióticos durante el mes de noviembre¹². En ella se recomienda desde todos los estamentos además de reducir su uso, que éste sea prudente y su administración correcta, respetando los plazos y dosis de administración. Además, para abordar este alarmante reto, es por una parte importante monitorizar e identificar la existencia de patrones de multirresistencia que circulen en los ambientes, para así decidir las mejores estrategias que eviten el desarrollo y propagación de las resistencias y poder definir mejores pautas de tratamientos antibióticos. La resistencia a antibióticos no sólo atañe a los aislados clínicos, si no que existe un resistoma (colección de genes que confieren un fenotipo de resistencia) en bacterias patógenas, comensales y ambientales, integrado en el cromosoma, pero también en elementos genéticos móviles y bacteriófagos, que forman un reservorio que puede ser adquirido por transmisión horizontal (Horizontal Gene Transfer, HGT).

Desde el Área de Microbiología de la Universidad de Burgos, el Laboratorio de Biología Molecular y Microbiología del Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León, y el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario "Río Hortega" (HURH), médicos, farmacéuticos y veterinarios, realizan esta monitorización de patógenos multirresistentes a antibióticos prescritos en el ambiente hospitalario y ganadero, con particular interés en la microbiota integrante de la cadena alimentaria, desde la explotación ganadera a los alimentos, y la microbiota del ser humano, incidiendo en el estudio de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos y productoras de lactamasas y especies del género *Clostridioides* productoras de diarreas¹³⁻¹⁵. Su estudio genómico conlleva el uso de técnicas optimizadas de secuenciación masiva del ADN bacteriano (Next Generation Sequencing, NGS) que nos permiten descubrir qué bacterias circulan aplicando el concepto holístico "One Health" o "Una Salud", y cómo y porqué esas bacterias se han hecho resistentes, para así generar el conocimiento que pueda servir de base para el

tratamiento eficiente del paciente y minimizar el riesgo de contraer una infección durante el ingreso en un hospital, mejorando la Salud Pública, y también incidiendo en la Sanidad Animal¹⁶.

Para combatir la falta de nuevos antibióticos y aminorar su consumo se está probando en ganado el uso de antimicrobianos naturales al tiempo que se incide en un mejor manejo en las explotaciones ganaderas. De hecho en el informe JIACRA (Joint Inter-agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis) publicado en mayo 2018 que integra datos de consumo y resistencia a los antibióticos con un análisis conjunto de las posibles asociaciones entre el consumo y la ocurrencia de resistencia a los antibióticos en salud humana y sanidad animal, se constata una reducción del 14 % en el consumo total de antibióticos desde 2014 a 2016¹⁷. Además, y gracias al Acuerdo para la Reducción Voluntaria del Consumo de Colistina en el Sector del Ganado Porcino de España, el consumo de colistina (antibiótico de último recurso) ha disminuido un 85,9% de 2015 (51,09 mg/PCU) hasta mediados 2018 (7,2 mg/PCU).

Como en otros ámbitos del conocimiento, la suma de potencialidades entre diferentes perfiles profesionales a la par que representa un reto de entendimiento humano y laboral, constituye un sistema de sinergias que, en nuestra modesta experiencia, no debe ser minusvalorado.

REFERENCIAS

- 1.- Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: History, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2018. pii: S0924-8579(18)30335-30332.
- 2.- Suleyman G, Kenney R, Zervos MJ, Weinmann A. Safety and efficacy of outpatient parenteral antibiotic therapy in an academic infectious disease clinic. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42: 39-43.
- 3.- Mohr KI. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016; 398: 237-272.
- 4.- Chaudhary, A. S. A review of global initiatives to fight antibiotic resistance and recent antibiotics' discovery. *Acta Pharm. Sin. B*. 2016; 6 (6):552-556.
- 5.- https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-nt-180517-Presentacion_del_registro_de_pacientes_BMR_SEIMC.pdf [visitado el 1 de diciembre de 2018]
- 6.- O'Neill J. The Review on Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014. Disponible en: <https://amr-review.org/Publications.html>.
- 7.- D'Costa, V. M. et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011, 477, 457-461.
- 8.- Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin. Microbiol*. 2011. Rev. 24, 71-109.
- 9.- Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats. P T.

2015, 40, (4): 277-283.

10.- Fleming, A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae. Br J Exp Pathol. 1929; 10(3): 226-236.

11.- Abraham EP. & Chain E. An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. 1940. Nature, 146: 837.

12.- www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/es/ [visitado el 1 de diciembre de 2018].

13.- Rodríguez-Lázaro D, Oniciuc EA, García PG, Gallego D, Fernández-Natal I, Dominguez-Gil M, et al. Detection and Characterization of Staphylococcus aureus and Methicillin-Resistant S. aureus in Foods Confiscated in EU Borders. Front Microbiol. 2017; 8: 1344.

14.- Hernández M, Quijada NM, Lorente LL, de Frutos M, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. Infrequent isolation of extensively drug-resistant (XDR) Klebsiella pneumoniae resistant to colistin in Spain. Int J Antimicrob Agents. 2018; 51: 531-533.

15.- Hernández M, de Frutos M, Rodríguez-Lázaro D, López-Urrutia L, Quijada NM, Eiros JM. Fecal Microbiota of Toxigenic Clostridioides difficile-Associated Diarrhea. Front Microbiol. 2019;9:3331.

16.- Ellington MJ, Ekelund O, Aarestrup FM, Canton R, Doumith M, Giske C, et al. The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee. Clin Microbiol Infect. 2017; 23: 2-22.

17.- www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/informe-jiacra-espana. [visitado el 1 de diciembre de 2018].

CORRESPONDENCIA:

Dr. José María Eiros Bouza.

Servicio de Microbiología.

Hospital Universitario "Río Hortega".

C/ Dulzaina 2. 47012 Valladolid.

Email: [Email:jmeiros @ saludcastillayleon.es](mailto:jmeiros@saludcastillayleon.es)

Comentario de la revisora Maria Angeles Mantecón, PhD. Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Burgos. España.

El aumento y diseminación de bacterias multirresistentes así que como la falta de desarrolla de nuevas moléculas antibacterianas es una de las amenazas más importantes, hoy en día, para la Salud Pública tal y como han puesto ya de manifiesto desde hace

algunos años organismos tanto nacionales como internacionales.

Este problema al que nos enfrentamos no se quede reducido solo al ámbito de la salud humana, sino que también alcanza a la salud animal y al medio ambiente. Este hecho justifica que el abordaje de este problema se tenga que hacer desde una perspectiva "One Health". Por ello, iniciativas como la de la Dra. Hernández con un equipo de trabajo formado por profesionales de diferentes ámbitos de la salud humana, veterinaria y de la agricultura son bienvenidas y muy necesarias para un mayor conocimiento de las resistencias en nuestro medio que posibiliten tratamientos más eficientes.

Comentario del revisor Javier Lozano García, MD. Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Burgos. España.

Brillante exposición de la Dra. Hernández y colaboradores que aborda el problema creciente de las bacterias multirresistentes analizando el nexo de unión entre salud humana y salud animal a través microbiota integrante de la cadena alimenticia.

Su trabajo está en completa sintonía con el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) también enfocado en esa doble vertiente humana y veterinaria y que desde su puesta en marcha ha impulsado numerosas iniciativas que, entre otras cosas, han conseguido que España pase de ser el tercer país de la Unión Europea en consumo de antibióticos en salud animal a establecer acuerdos para la reducción voluntaria del consumo de colistina en el sector del ganado porcino, favoreciendo la no aparición de resistencias en un antibiótico muchas veces empleado como única alternativa de tratamiento de los pacientes con bacterias multirresistentes.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen
Volume index

Comité Editorial
Editorial Board

Comité Científico
Scientific
Committee

Normas para los
autores Instruction
to Authors

Derechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:



TUMOR PARDO EN PALADAR DURO COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

¹Gustavo Aroca-Martínez MD. PhD., ²Diego Serna-Otero, MD , ²Amilkar Almanza-Hurtado, MD,
³Rodrigo Molina MD, ¹Raul E. Garcia-Tolozza MD, ⁴Carlos G. Musso MD. PhD.

¹Universidad Simón Bolívar, Clínica de la Costa, Barranquilla; ²Universidad del Sinú seccional,
Cartagena; ³Universidad Libre, Barranquilla. Colombia.

⁴Unidad de Biología del Envejecimiento, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Email: [garoca1 @ unisimonbolivar.edu.co](mailto:garoca1@unisimonbolivar.edu.co)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;2:29-38.

RESUMEN El tumor pardo es una forma localizada de osteítis fibrosis quística, una rara expresión no neoplásica del hiperparatiroidismo (HPT) ya sea primario, secundario o terciario.

En el presente reporte se presenta el caso de una mujer de 22 años con enfermedad renal crónica desde los 9 años de edad secundaria a nefritis lúpica, en hemodiálisis quien consultó por masa expansiva de crecimiento rápido en región maxilar superior que resulto ser una forma rara de tumor pardo y que fue tratada con tratamiento médico y quirúrgico. Conclusión: El tumor pardo de paladar duro como primera manifestación de hiperparatiroidismo secundario es infrecuente y su tratamiento suele depender de una estrategia combinada.

PALABRAS CLAVE: Tumor pardo. Hiperparatiroidismo. Nefropatía

ABSTRACT: BROWN TUMOR IN HARD PALATE AS THE FIRST
MANIFESTATION OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

The brown tumor is a localized form of osteitis cystic fibrosis, a rare non-neoplastic expression of hyperparathyroidism, either primary, secondary or tertiary.

In the present report we present the case of a 22-year-old woman with chronic kidney disease from 9 years of age secondary to lupus nephritis, on hemodialysis who consulted for an expansive mass of rapid growth in maxillary region which resulted a rare form of brown tumor and that was treated with medical and surgical treatment.

Conclusion: The brown hard palate tumor as the first manifestation of secondary hyperparathyroidism is infrequent and its treatment usually depends on a combined strategy.

KEY WORDS: Brown tumor, Hyperparathyroidism, Nephropathy

INTRODUCCIÓN

El tumor pardo es una forma localizada de osteítis fibrosis quística (OFQ), una rara expresión no neoplásica del hiperparatiroidismo (HPT) ya sea primario, secundario o terciario. Se caracteriza por presentar lesiones quísticas expansivas en el hueso, a menudo mal diagnosticadas como lesiones neoplásicas, granulomatosas o abscesos en hueso.

A nivel radiológico puede detectarse afección de huesos largos, clavículas y pelvis, de crecimiento lento y que pueden llegar a ser localmente destructivas. La incidencia de aparición de la lesión en los huesos maxilares es del 4.5%, siendo su ubicación más frecuente en la mandíbula que en el maxilar superior¹⁻⁷.

Sin embargo, en la actualidad se considera anecdótico encontrar tumor pardo como manifestación de HPT secundario, ya que con los tratamientos médicos se intentan corregir las alteraciones fosfo-cálcicas en etapas tempranas. En la literatura se reportan cambios esqueléticos como desmineralización generalizada, resorción subperióstica, quistes óseos y fracturas patológicas³.

El tumor pardo ha sido descrito como manifestación ósea del hiperparatiroidismo primario en relación con adenoma o neoplasia de paratiroides, por el contrario, es una expresión rara en el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica de larga evolución en respuesta al desequilibrio cálcico por hiperplasia del tejido paratiroideo y aumento de la producción de la hormona paratiroidea⁴⁻⁵.

En el presente reporte presentamos el caso de una mujer de 22 años con enfermedad renal crónica desde los 9 años de edad secundaria a nefritis lúpica, en terapia dialítica 3 veces por semanas, quien consultó por masa dolorosa, expansiva, de crecimiento rápido en región maxilar derecha de 5 meses de evolución (Figuras 1-4).

CASO CLÍNICO:

Mujer de 22 años, con antecedente de lupus eritematoso sistémico (LES) desde 2007, portadora de enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 en terapia dialítica desde 2009 secundaria a nefritis lúpica (NL), en manejo con prednisolona 5 mg día, ácido fólico 1 mg día, sulfato ferroso 300 mg día, eritropoyetina 2000 UI 3 veces por semana, y que además recibió manejo preventivo para osteodistrofia renal con suplementos de calcio y calcitriol desde el año 2009 hasta el 2016. Fue remitida al servicio de cirugía de cabeza y cuello de esta Institución por masa de 5 meses de evolución, dolorosa, expansiva en maxilar superior derecho, de crecimiento acelerado con sangrado intermitente que deformaba hemicara

derecha con compromiso de la arcada dental superior.

Al examen físico presentaba: tensión arterial: 110/60 mmHg, frecuencia cardíaca: 82 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 18 respiraciones por minuto, con presencia de masa dura deformante, localizada en lado derecho del paladar duro de 7 cms x 4.5 cms, la cual comprometía la tabla ósea vestibular y las piezas dentarias anteriores.

Examen cardio-pulmonar sin alteraciones, abdomen sin alteraciones, extremidades: sin sinovitis, sin úlceras digitales, sin fenómeno de Raynaud, sin edemas periféricos. Laboratorios séricos: Creatinina: 5,02 mg/dl (0,9-1,3 mg/dl), BUN: 28 mg/dl (8-26 mg/dl), urea: 53 mg/dl (15-38 mg/dl), albumina: 3,3 g/dl (3,2-5 g/dl), ácido úrico: 5,1 mg/dl (2,5-7,5 mg/dl), paratohormona intacta (PTH): 1.650 pg/ml (8,7-77,1 pg/ml), calcio: 9 mg/dl (8,5-10,5 mg/dl), fósforo: 4,5 mg/dl (2,5-4,5 mg/dl), potasio: 3,9 mmol/L (3,5-5,5 mmol/L), leucocitos: 8300/mm³ (neutrófilos: 90%, linfocitos: 5.5%), hemoglobina: 9,3 g/dl, plaquetas: 232.000/mm³, TSH: 2,3 mUI/L, fosfatasa alcalina: 404 UI/L, proteínas totales: 7,1 g/dl, TGO: 30 UI/L, TGP: 12 UI/L, tiempo de tromboplastina (PTT): 29,3 segundos, tiempo de protrombina (PT): 12 segundos, INR 1,1, citomegalovirus IgG e IgM negativo, Elisa VIH negativo, hepatitis B y C negativos, Epstein Barr IgG e IgM negativos.

En cuanto a la tomografía computada de cráneo simple dentro de límites normales, ecocardiograma transtorácico Doppler color Modo M-Bidimensional: normal. Se realizó por parte de cirugía maxilofacial extirpación de la lesión, con posterior inicio de cinacalcet a dosis de 30 mg/día. Se realizó estudio histo-patológico de la lesión (Figuras 5 a b y c)



Figura 1: tumor pardo en paladar

Tomografía computada (TAC) de cráneo simple: dentro de límites normales.

Informe de la tomografía computada: Se identifica lesión ocupante de espacio de densidad de partes blandas voluminosa que compromete paladar duro y paladar blando con destrucción ósea de piezas dentarias del maxilar superior con predominio de los incisivos mediales, laterales y molares con destrucción de los alveolos dentarios, se extiende en sentido cefálico y compromete ambos antros maxilares, predominio del antro maxilar izquierdo con erosión ósea de la pared anterior y medial del antro maxilar derecho y pared anterior, medial y lateral del antro maxilar izquierdo, con erosión ósea de celdillas etmoidales izquierdas y del tabique nasal, compromete el piso de la órbita, y ejerce efecto de masa sobre el globo ocular izquierdo que condiciona discreta proptosis.

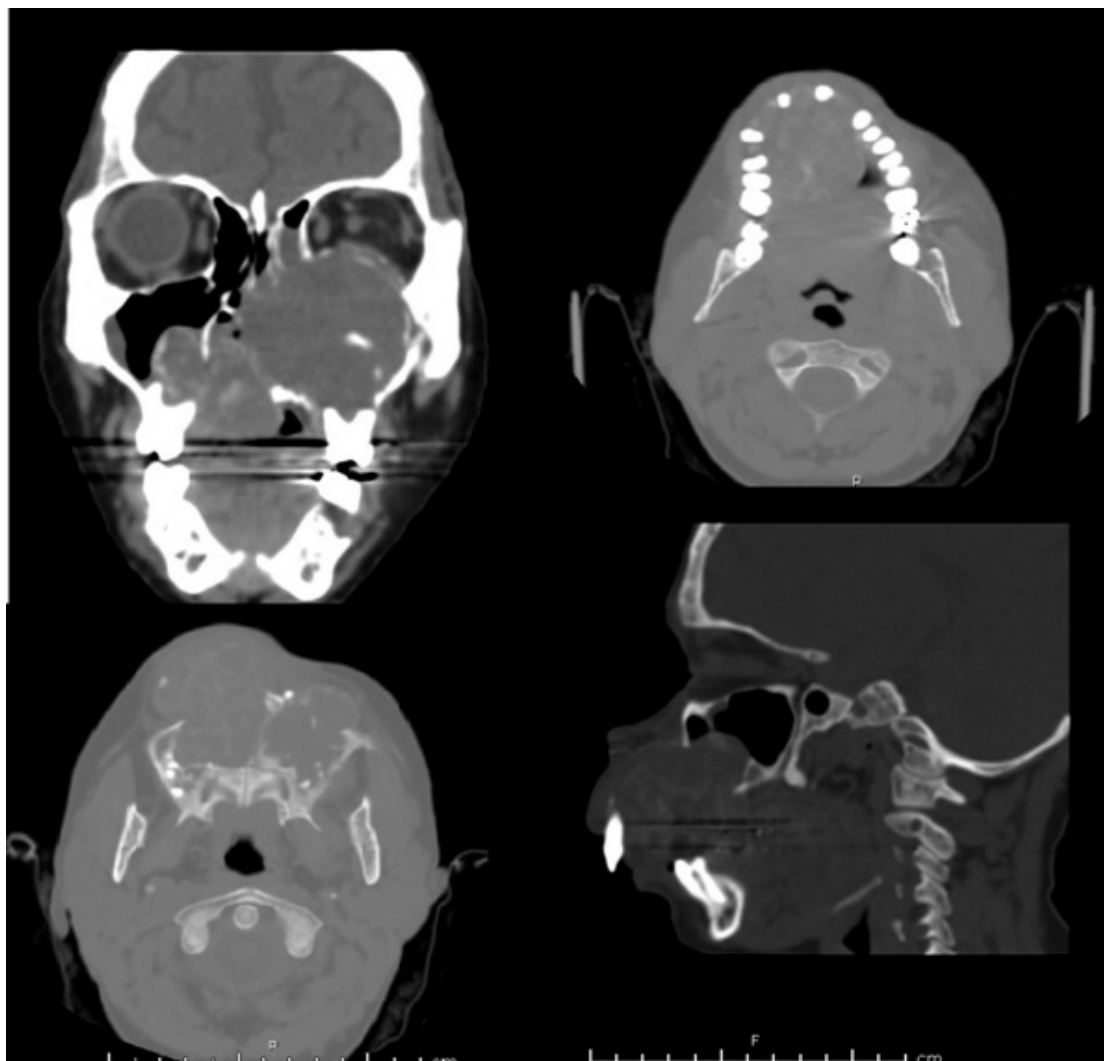


Figura 2. Foto de TAC de cara + 3D.

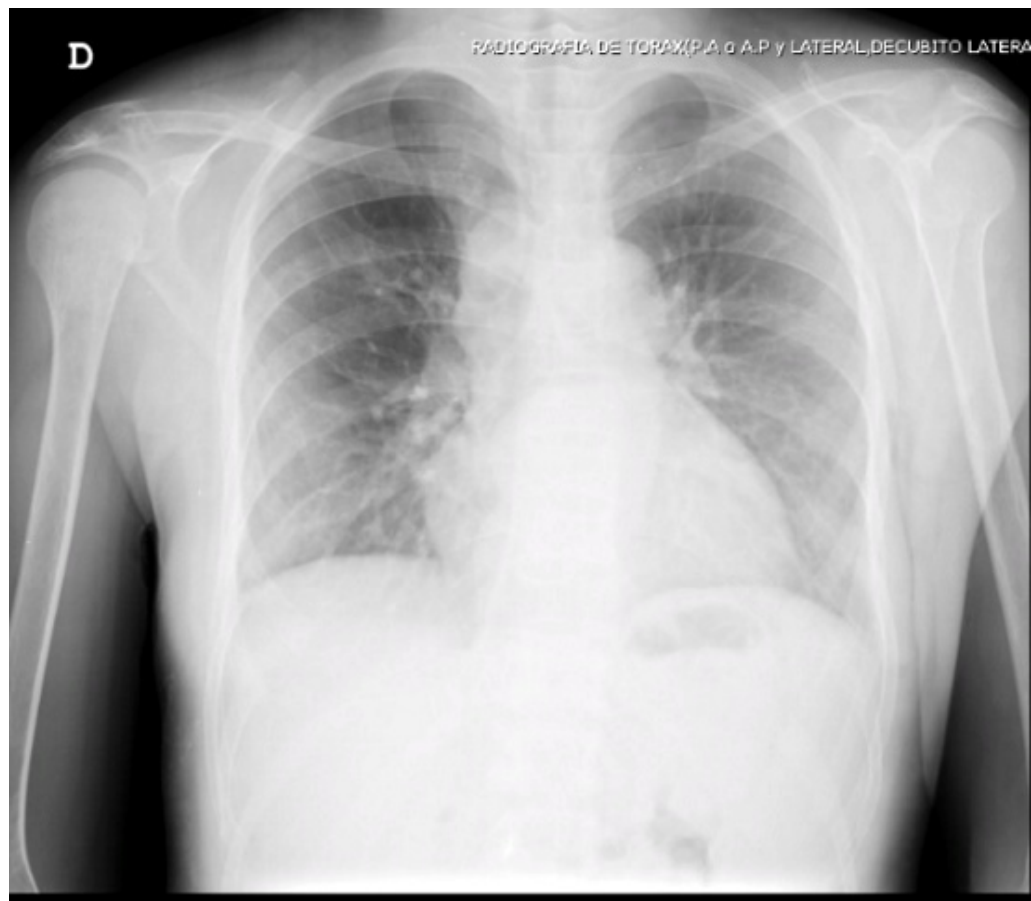


Figura 3. Radiografía de tórax frente dentro de límites normales.



Figura 4. RadiografíaS de huesos largos sin evidencia de lesiones líticas, blásticas ni fracturas.

Se presentó el caso en junta médica y se decidió que ante la ausencia de respuesta al tratamiento médico y el compromiso severo, se decidió su evaluación por cirugía maxilofacial quien realizó resección parcial de la masa en paladar duro y reconstrucción quirúrgica del paladar (Figura 5).

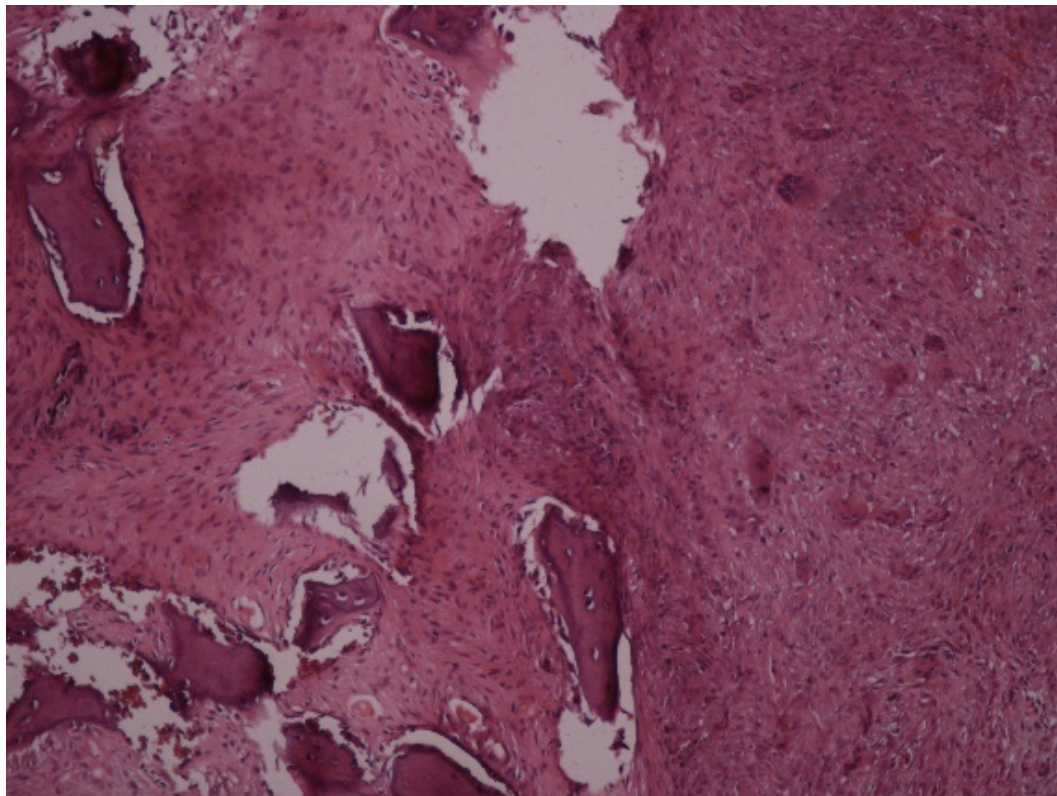


Figura 5a. Estudio anatomopatológico (Visión panorámica con objetivo 4x): Se observa espículas de hueso con componente fibroso en el fondo, presencia de células grandes multinucleadas.

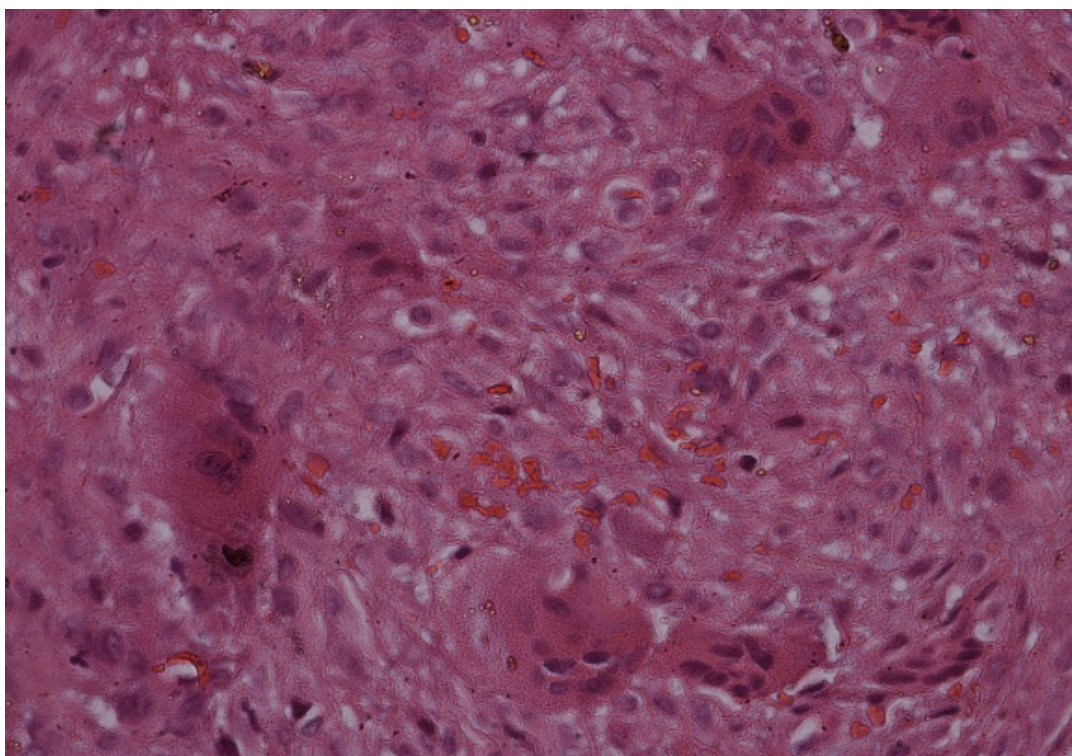


Figura 5b. (Objetivo 10x): Se observa tejido fibroso,

células gigantes multinucleadas en un fondo con abundante extravasación de hemáties.

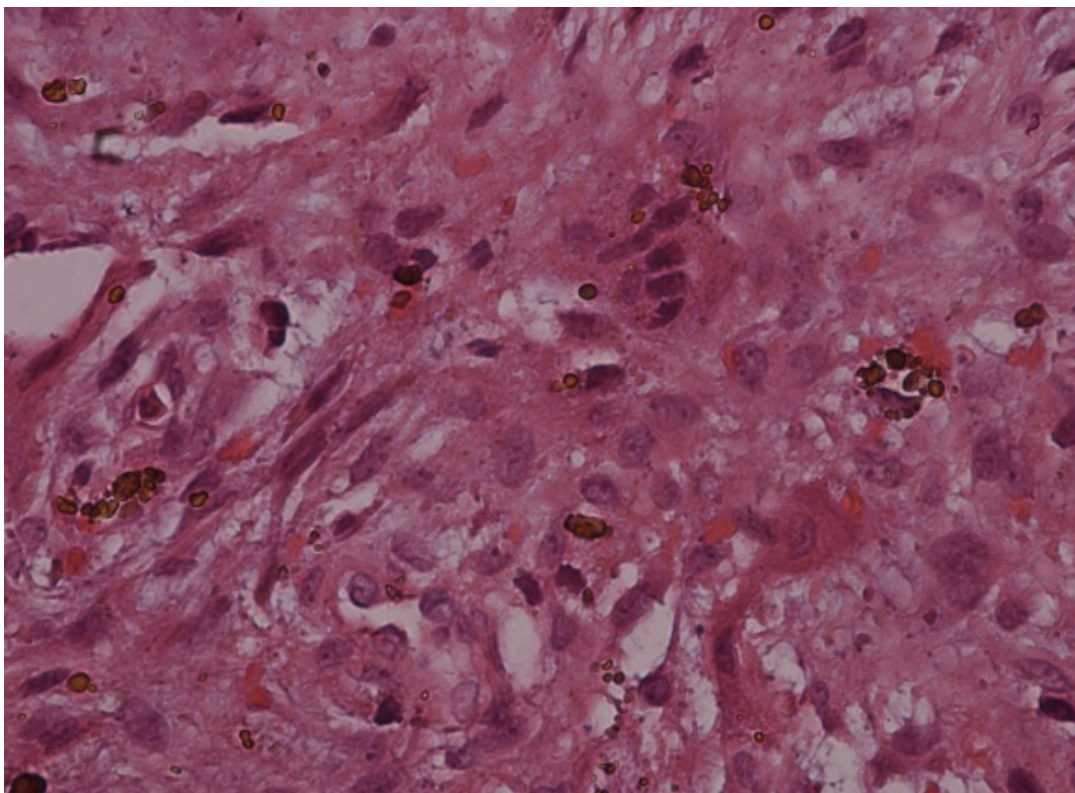


Figura 5c. (Objetivo 40x). Pigmento de hemosiderina fagocitado por algunas de las células gigantes multinucleadas, característica que le confiere el nombre de color pardo al tumor.

DISCUSIÓN:

El tumor pardo es una forma localizada de osteítis fibrosa quística, como manifestación rara de HPT secundario en el contexto de una osteodistrofia renal, y que posee una prevalencia de 1,5 a 1,7%. Esta caracterizado por ser una masa benigna, de crecimiento lento, no neoplásica, cuyo origen se debe a los niveles elevados de PTH, que estimula la conversión de osteoblastos a osteoclastos en el hueso, generando una mayor resorción ósea, localmente destructivo, y llevando a lesiones líticas en estudios radiológicos e incluso fracturas patológicas. La PTH moviliza el calcio óseo, lo cual inicialmente se manifiesta como osteopenia difusa y finalmente induce una osteítis fibrosa quística^{2,6}. El nombre tumor "pardo" se debe a la coloración que le confieren las áreas de hemorragia y depósitos de hemosiderina que aparecen en su interior, las cuales poseen además trabéculas óseas irregulares dispersas y cantidades variables de células gigantes multinucleadas en un estroma altamente celular y vascular con depósitos de hemosiderina variables y extravasación de eritrocitos^{4,7,8}. Todos los hallazgos anteriormente descritos se encontraron en el caso clínico aquí reportado, tanto a nivel radiológico como anatómopatológico.

El HPT es una entidad clínica caracterizada por alteraciones en los niveles de calcio, fósforo, niveles de vitamina D y PTH. Es causado por la secreción aumentada de PTH que puede ser de origen primario, cuya causa es el adenoma paratiroideo (90%), hiperplasia paratiroidea (9%) y el carcinoma de paratiroides (1%).

El HPT secundario se produce en el contexto de una insuficiencia renal crónica y HPT terciario se desarrolla cuando el estímulo prolongado provocado por el HPT secundario sobre la glándula paratiroidea provoca un funcionamiento autónomo de la misma. En nuestro caso clínico encontramos niveles elevados de PTH con niveles de calcio con tendencia a la hipocalcemia y niveles de fósforo en rango de normalidad en relación con HPT secundario. La gammagrafía de glándula paratiroides descartó adenoma y otras anormalidades.

Por las características histológicas se debe hacer el diagnóstico diferencial con el tumor de células gigantes, granuloma central de células gigantes, granuloma periférico de células gigantes, quiste aneurismático y el querubismo; de los anteriores el más frecuente es el tumor de células gigantes (TCG) dada su similitud clínica, radiológica e histopatológica y en estos casos se debe realizar un diagnóstico rápido dada la agresividad del TCG por su potencial metastásico a pulmones. En nuestro caso clínico se descartó esta patología por la presencia de niveles elevados de PTH y radiografía de tórax normal^{8,9}.

De acuerdo con las guías KDIGO el HPT secundario se maneja con calcimiméticos, calcitriol o análogos sintéticos de la vitamina D, solo o en combinación, para su uso se debe tener niveles séricos de fósforo < 5.5 mg/dl y calcio < 9.5 mg/dl. El calcitriol y los análogos sintéticos de la vitamina D aumentan el calcio y fósforo séricos, pueden causar calcificación metastásica y vascular en pacientes con hiperfosfatemia antes de iniciar el tratamiento. A los pacientes con niveles de PTH >800 pg/ml se les recomienda ser tratados con terapia combinada^{10,11}.

Al revisar la literatura no se encontró un consenso para el manejo de tumor pardo por HPT secundario. Se propone en este caso un manejo conservador, controlando los niveles de PTH con análogos de vitamina D, calcimiméticos por 3 a 6 meses de acuerdo con las recomendaciones de las guías KDIGO 2017 y resección parcial del tumor en la zona del paladar duro. En caso de no obtener los resultados esperados a nivel clínico (disminución del tamaño del tumor) y paraclínicos (disminución de los niveles de PTH) se procederá a realizar paratiroidectomía total con posterior reconstrucción de las lesiones causadas por el tumor.

CONCLUSIÓN:

El tumor pardo de paladar duro como primera manifestación de hiperparatiroidismo secundario es infrecuente y su tratamiento suele depender de una estrategia combinada.

APROBACIÓN ETICA: Este artículo no contiene ningún estudio con humanos participantes o con animales por parte de los autores.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE: Los autores certifican que han obtenido todos los formularios de consentimiento del paciente. En la forma en que la paciente ha otorgado su consentimiento para que sus imágenes y demás información clínica sean reportadas en la revista. La paciente entiende que sus nombres e iniciales no serán publicados y se harán los esfuerzos necesarios para ocultar su identidad, pero no se puede garantizar el anonimato.

APOYO FINANCIERO Y PATROCINIO: Ninguno.

CONFLICTO DE INTERESES: No hay conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Yadav V, Loomba A, Autar R. Original Article A comparative evaluation of dental calcification stages and skeletal maturity indicators in North ? Indian children. *Natl J Maxillofac Surg*. 2017;8:26-33.
2. Chavin HC, Pisarevsky ANAA, Chavin C, Cátedra VI, Interna DM, Clínicas H De, et al. Caso clínico. 2008;219-221.
3. Chang JI, Som PM, Lawson W. Unique imaging findings in the facial bones of renal osteodystrophy. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:608-609.
4. Sirotheau Corrêa Pontes F, Ajudarte Lopes M, Lacerda de Souza L, dos Santos da Mata Rezende D, Roger Santos-Silva A, Jorge J, et al. Oral and maxillofacial manifestations of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a multicenter retrospective study. 2018]; Available from: https://www-clinicalkey-es.consultaremot.upb.edu.co/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S2212440317310672.pdf?locale=es_ES
5. Otero JM, Miranda SC, Grandal MF. Tumores pardos en paciente con hiperparatiroidismo secundario en hemodiálisis . Presentación de caso Brown tumours in a hemodialysis patientwith secondary. 2015;14:118-126.
6. Encinas A, González A, Nú B, Fernández E, Millón A, Calatayud J. Cirugía Oral y Maxilofacial Tumor pardo de localización mandibular como primera manifestación clínica del hiperparatiroidismo Brown tumor of the mandible as first presentation of hyperparathyroidism. 2012;5:189-191.
7. Ramos B, Piñero A, Illana J, Palazón T, Méndez S, Parrilla Paricio P. Tumor pardo maxilar como primera manifestación del hiperparatiroidismo primario. *Cir Esp*. 2001;69:498-500.
8. Suarez-Cunqueiro MM, Schoen R, Kersten A, Klisch J, Schmelzeisen R. Brown tumor of the mandible as first manifestation of atypical parathyroid adenoma. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2004;62:1024-1028. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278870>
9. Sanromán JF, María I, López AC. Tumor pardo en la sínfisis mandibular como primera manifestación clínica de hiper- paratiroidismo?: diagnóstico y tratamiento Brown tumor of the mandible as fi rst manifestation of primary hyperparathyroidism?: diagnosis and treatment. *Oral Cir Bucal*. 2005;10:169-172.
10. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92:26-36. *Kidney Int*

[Internet]. 2017;92:1558. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253817307238>

11. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003;42(4 Suppl 3):S1-201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520607>

CORRESPONDENCIA:

GUSTAVO AROCA-MARTINEZ MD. PhD.

Universidad Simón Bolívar

Clínica de la Costa.

Barranquilla, Colombia

Email: [garocal @ unisimonbolivar.edu.co](mailto:garocal@unisimonbolivar.edu.co)



DELIRIUM Y DETERIORO COGNOSCITIVO, I.

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

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

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;2:39-61.

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

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

RESUMEN

El envejecimiento es un tema que debe empezar a concentrar cada vez más la atención de los médicos y científicos en el mundo. Actualmente, en la mayoría de los países asistimos a dos eventos relacionados de suma importancia, la inversión de la pirámide poblacional, con una ampliación de la base de personas mayores y el incremento de la expectativa de vida. Si bien los trastornos cognoscitivos son altamente prevalentes en la población anciana, no son exclusivos de la misma y no debe asumirse, como solía hacerse, que éstos son una característica normal del trayecto de la vejez.

Este artículo expone una revisión completa y actualizada que aborda desde la fisiología hasta el enfoque diagnóstico y tratamiento de entidades claves como el *delirium* y el deterioro cognoscitivo, con énfasis en el mejoramiento de la calidad de vida de las personas afectadas e introduciendo conceptos destinados a orientar un envejecimiento exitoso.

PALABRAS CLAVE:

Deterioro cognoscitivo, *delirium*, Envejecimiento.

ABSTRACT

Aging is a subject that have increasingly concentrate the attention of physicians and scientists in the world. Currently, in most of the countries, we attend two important events, the transposition of the population pyramid, with an extension of the elderly population base and the increase in

life expectancy. Although cognitive disorders are highly prevalent in the elderly population, they are not exclusive to them and it should not be assumed, as it used to be, that these is a normal characteristic of the path ageing.

This article presents a complete and updated review that addresses from physiology to the diagnostic approach and treatment of key entities such as *delirium* and cognitive impairment, with emphasis on improving the quality of life of the patients and introducing concepts in order to guide a successful aging.

KEY WORDS: Cognitive impairment, *delirium*, Aging.

INTRODUCCIÓN

El *delirium* y la demencia son causas comunes de deterioro cognoscitivo en el anciano; cada uno de ellos ocurre independientemente aunque con frecuencia coexisten. La demencia es el principal factor de riesgo para *delirium* y esto se refleja en el incremento de diagnóstico de nueva demencia y deterioro cognoscitivo después de diagnosticar un cuadro de *delirium*. Un episodio de *delirium* puede resultar con rápida progresión de síntomas de demencia con la consecuente discapacidad funcional, incremento en la carga del cuidador y costos de salud.

En la medida que la población envejece, se incrementa la incidencia y prevalencia de estas dos condiciones; es por ello que un mejor entendimiento de sus factores de riesgo, y las asociaciones entre ellos, es hoy en día una necesidad para desarrollar estrategias de prevención e intervención.

DELIRIUM

El *delirium* es una entidad común, típica aunque no exclusiva de la población anciana. Aparece con mucha frecuencia en los servicios de urgencias, hospitalización y también en las casas de atención a la vejez.

Lamentablemente, existe un imaginario colectivo en el personal de salud, tanto médico como de enfermería, que tiende a subestimar las implicaciones de esta patología, posiblemente debido a que no en todas las facultades se sensibiliza al estudiante de la salud a evitar el "viejismo" (prejuicio contra el anciano), lo que lleva a que en la práctica de su vida profesional incurra a menudo en éste, sesgándolo al momento de diagnosticar y tratar eficazmente las alteraciones del anciano.

Por otro lado, la relación estrecha del *delirium* y la demencia, se convierte en un factor contundente para la identificación acuciosa del primero, en nuestro medio esto es aún más relevante, pues gran parte del diagnóstico diferencial depende de la historia clínica y no es raro, sobre todo en las zonas rurales, que o bien no se dispone de un acompañante para realizar una adecuada anamnesis, o bien el nivel educativo bajo de éstos se convierte en una barrera para la determinación precisa de la información necesaria para hacer el diagnóstico. Por último, y más importante, es preciso cambiar en el personal de salud, la concepción de que ya que el *delirium* se presenta con frecuencia y logra una resolución aparente a corto plazo, se trata de una entidad transitoria, sin consecuencias a futuro, dado que actualmente queda claro que cada episodio de *delirium* no solo contribuye a la declinación cognitiva del paciente anciano previamente diagnosticado con demencia o no, sino que también es claro que se encuentra ampliamente relacionado con un incremento importante en la mortalidad a corto y mediano plazo.

La presente revisión está diseñada pues, con el propósito de que los profesionales en formación en medicina general y especialistas, conciban la importancia de identificar y tratar el *delirium*, aportando herramientas prácticas para hacerlo.

Historia

El hecho de que el *delirium* se caracterice por síntomas polimórficos y volátiles al igual que por un curso fluctuante, junto con la falta plenamente identificable de un sustrato anatómico, ha llevado a que el concepto de *delirium* haya ido cambiando, desarrollado y comprendiendo de diferentes formas durante el curso de la historia y de una escuela a otra¹.

Hipócrates, el padre de la medicina tradicional, describió por primera vez las condiciones de "*Phrenitis*" y "*paraphrenitis*" que hoy en día comprendemos como alteraciones comportamentales agudas observadas en la antigua Grecia, las cuales Hipócrates asoció con estados de inflamación.

El término *delirium* por su parte, ha sido utilizado por lo menos desde hace 2000 años, acuñado por primera vez por Aulus Cornelius Celsus en la antigua Roma, para describir desórdenes mentales. Allí se empleó también el término "Delirare", que del latín traduce algo así como "apartarse del surco", éste fue aplicado de manera general para aludir a alteraciones mentales sin referirse a una entidad específica. De manera llamativa, Celsus también describió la "phrenitis" como un estado mental asociado a la inflamación, que oscilaba entre la euforia y la profunda tristeza, en medio de una aberrante locura desencadenada cuando alguien era apresado y reducido en la oscuridad.

Desde entonces hasta principios del siglo XIX, las condiciones de confusión mental fueron consideradas como un desorden psiquiátrico bastante estable que fue aprehendido por las diferentes escuelas europeas, describiéndose con múltiples variantes, pero conservando el mismo espíritu en común. Los alemanes por ejemplo, describieron muchos tipos de psicosis asociadas con alteraciones en la función cognitiva y cambios motores, relacionadas con varias enfermedades y con un nombre en particular para cada una de ellas, de esta manera empezaron a emplearse términos como manía aguda, psicosis exógena, locura sifilítica, entre otros.

Los franceses en cambio, fueron pioneros en adaptar una tendencia sindromática en la comprensión de los desórdenes psiquiátricos. Así pues, fue Peter Chaslin uno de los primeros exponentes de esta tendencia agrupadora, siendo también uno de los primeros en considerar que la actividad motora durante el *delirium* puede verse tanto incrementada como reducida.

El siglo XX fue la época de la controversia. El psiquiatra alemán Karl Bonhoeffer postuló que el cerebro puede reaccionar a irritantes exógenos de una forma inespecífica que depende de la constitución de la persona, lo que incluye la edad, los antecedentes, los metabolitos tóxicos a los que se haya visto expuesto, entre otros.

En ese entonces otras entidades relacionadas fueron descritas: la demencia, la amencia, estado crepuscular y Karl Jaspers fue el primero en describir como los síntomas de alteración de la conciencia se manifiestan durante las psicosis orgánicas.

El concepto moderno de *delirium* se le debe al psiquiatra Zbigniew J. Lipowski, quien lo postuló como una manera de denominar todo el espectro de perturbaciones de la conciencia vinculadas con alteraciones somáticas, junto con un estado incrementado, reducido o mixto de cambios en la actividad motora.

Epidemiología

El *delirium* es una de las enfermedades más frecuentes en los ancianos, su prevalencia al momento de admisión a unidades médicas reportada en estudios con adecuada realización, oscila entre el 10% y el 31% y la incidencia durante la hospitalización varía entre el 3% y el 29%².

En general, los pacientes quirúrgicos son quienes presentan mayores tasas, especialmente en los posoperatorios de bypass coronarios, entre el 17% y el 74%; en cirugías ortopédicas va del 28% al 53% y es menor en cirugías urológicas, entre el 4.5% y el 6.8%.

Su prevalencia en las unidades de cuidado intensivo es alarmante, va del 60% al 80% en los pacientes con ventilación mecánica y del 20% al 50% en los pacientes sin ésta, y un nuevo campo de estudio que requiere más investigación comienza a figurar con altas tasas de presentación: las unidades de cuidado paliativo. Antiguas tendencias promovían que el *delirium* se debía a los agentes anestésicos, lo que hacía de éste una entidad inevitable, sin embargo numerosos estudios que han incluido las diferentes rutas de administración de los agentes anestésicos, han demostrado que no hay asociación².

Recientemente en lo referente a las unidades de cuidado post-agudo se han demostrado dos cosas muy importantes. Primero, que los pacientes son dados de alta de los hospitales con un *delirium* sin resolver, lo que hace que éste persista por un largo periodo, en este sentido un nuevo campo de investigación epidemiológica se ha empezado a dirigir hacia las casas de cuidado post-agudo y a los asilos, donde se estima que la prevalencia del *delirium* se encuentra alrededor del 14%, siendo preciso aclarar si se trata de nuevos episodios agudos o cuadros persistentes tras hospitalizaciones.

En la comunidad en general, la prevalencia se ha estimado entre el 1% y el 2% la cual por supuesto se incrementa con la edad, llegando a cifras tan altas como el 14% en los mayores de 85 años. La mortalidad en los pacientes hospitalizados con *delirium* va del 22% al 76%, tan alto como en los pacientes con infarto agudo de miocardio o sepsis³.

Se considera que no se diagnostica esta entidad en alrededor del 32% al 66% de los casos y que quienes lo padecen, no recuperan su función cerebral global a su línea de base. Las consecuencias del *delirium* van desde complicaciones durante la hospitalización, pérdida de la función, incremento de la estancia hospitalaria, alteración cognitiva prolongada y mayor mortalidad⁴.

La fisiopatología del *delirium* no se ha podido dilucidar con certeza, por lo que existen múltiples propuestas de mecanismos neurofisiopatológicos, la mayoría de las cuales están relacionadas con desbalances en la síntesis, degradación y liberación de neurotransmisores, dentro de los cuales se ha hablado de la dopamina, la acetilcolina, la serotonina, el GABBA y la noradrenalina; siendo los dos primeros aquellos que se han vinculado de una manera más poderosa a la generación de la patología, dada la plausibilidad que representa el déficit de la actividad colinérgica en la producción de los síntomas. Sin embargo, se han propuesto también otras vías de generación tales como el desarrollo de un mecanismo hipoxico-isquémico, inflamatorio e incluso se ha aludido a la existencia de una predisposición genética.

Extensa evidencia apoya el rol de la deficiencia colinérgica, pues medicamentos anticolinérgicos pueden causar *delirium* en animales y humanos, además se ha detectado actividad anticolinérgica sérica incrementada en los pacientes con *delirium*. El exceso de dopamina y su rol en el *delirium*, posiblemente en relación con su influencia reguladora en la acetilcolina, se ha demostrado en la medida en la que medicamentos dopaminérgicos como la levodopa y el bupropion se han identificado como precipitantes del *delirium*, mientras que antagonistas dopa

como los antipsicóticos, logran tratar efectivamente los síntomas del *delirium*.

Los estados inflamatorios que promueven la producción de interleuquinas 1, 2, 6 y factor de necrosis tumoral, podrían contribuir con el desarrollo del *delirium* al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, alterando la neurotransmisión dependiente del flujo sanguíneo. Esto aplica no solo para los estados inflamatorios agudos, sino también para los estados de estrés crónico, dentro de los cuales también podría intervenir el característico hipercortisolismo, que se sabe ya, produce efectos deletéreos en los receptores hipocampales de serotonina³.

Un reciente estudio holandés del año 2015, investigó los niveles séricos de aminoácidos, proporción de los mismo y niveles de ácido homovalínico como indicadores de estrés oxidativo y alteraciones en la neurotransmisión en pacientes con enfermedad aguda mayores de 65 años, con el propósito de analizar las diferencias de dichos parámetros bioquímicos entre los pacientes con y sin *delirium*. Los comparó realizando un análisis de varianza en modelos ajustados por edad, sexo y comorbilidades, enfocando su estudio en el papel que cumple la alteración de la neurotransmisión serotoninérgica y el estrés oxidativo en la fisiopatología del *delirium*, teniendo como indicador neurobioquímico el tetrahidrobiopterin (BH4), un cofactor enzimático esencial para la síntesis de dopamina y serotonina, que actúa también como cofactor de la óxido nítrico sintasa en la producción de óxido nítrico y de citrulina a partir de arginina.

Una deficiencia en este cofactor se ha relacionado con una menor producción de serotonina y con la formación de superóxido en lugar de óxido nítrico y citrulina. Para su medición indirecta se utilizó la relación fenilalanina/tirosina sérica, con una razón elevada se indicaba deficiencia de BH4. Se midieron también otros aminoácidos y los niveles de ácido homovalínico. Este último es un metabolito de la dopamina indicativo de su producción cerebral hasta en 30%. Finalmente se midieron los niveles de arginina y citrulina. Como resultado se encontró alteración de la neurotransmisión serotoninérgica estadísticamente significativa y estrés oxidativo mayor en los pacientes que presentaban *delirium* que en aquellos que no. Además, se encontró que los niveles de homovalina fueron similares en ambos grupos, lo que no es indicativo de alteración en la vía de transmisión dopaminérgica⁵. A pesar de lo que parecen ser resultados impactantes en la dilucidación de la fisiopatología del *delirium*, estos no son generalizables por las mismas debilidades que los autores reconocen en su realización, sin embargo, dichos resultados abren una perspectiva de investigación diferente a las tendencias que se venían manejando en el descubrimiento de la fisiopatología de una enfermedad. Por otra parte, desde el punto de vista anatómico, estudios electroencefalográficos han demostrado en los pacientes con *delirium*, disminución difusa de la actividad cortical que no se correlaciona con las causas subyacentes. Estudios neurofisiológicos y de neuroimagenológicos han evidenciado disrupción generalizada en la función cortical más alta como en la corteza frontal anterior y de igual forma en estructuras subcorticales como el tálamo y los ganglios basales, señalando especialmente alteraciones en la corteza innominada. Sin embargo, en términos de eficiencia diagnóstica, el electroencefalograma tiene una tasa de falsos negativos del 17% y falsos positivos del 22%, de igual manera las neuroimágenes tienen un valor limitado y deben reservarse para los casos de focalización neurológica de inicio agudo.

Características clínicas

Aunque un solo factor puede desencadenar el *delirium*, se ha descrito un modelo multifactorial en el desarrollo del mismo que ha sido ampliamente validado y aceptado. Así pues, se sabe que depende de una compleja interrelación entre pacientes vulnerables con varios factores predisponentes y la exposición a noxas o factores precipitantes. El conocimiento de este comportamiento permite entonces diseñar estrategias más efectivas en la prevención del *delirium*, dado que muchos factores de riesgo para *delirium* han sido identificados y los factores

precipitantes se sabe que varían de acuerdo con el tipo de población, de manera tal que estos interactúan en una relación inversamente proporcional, lo que significa que en un paciente con muchos predisponentes se necesitan escasos precipitantes para desencadenar la enfermedad y en uno con pocos predisponentes se ha de requerir mayor número de precipitantes. A continuación se resumen dichos factores (Tabla 1):

Tabla 1: Factores predisponentes y precipitantes del delirium.

Factores predisponentes	Factores precipitantes
• Características demográficas	Sustancias psicoactivas
Edad mayor a 65 años	Sedantes hipnóticos o narcóticos
Sexo masculino	Drogas anticolinérgicas
• Estado cognoscitivo	Múltiples medicamentos
Demencia	Alcohol o abstinencia al mismo
Deterioro cognoscitivo	Desorden neurológico primario
Historia de delirium	Accidente cerebrovascular
Depresión	Sangrado intracraneal
• Estado funcional	Meningitis o encefalitis
Dependencia funcional	Enfermedad concomitante
Inmovilidad	Infecciones
Bajo nivel de actividad	Complicaciones iatrogénicas
Historia de caídas	Enfermedad aguda severa
• Alteración del sensorio	Hipoxia o shock
Alteraciones visuales	Fiebre o hipotermia
Alteraciones auditivas	Anemia
• Ingesta disminuida	Deshidratación o desnutrición
Deshidratación	Bypass cardiopulmonar prolongado
Malnutrición	Cirugía no cardiológica
Medicamentos	Ambientales
Sustancias psicoactivas	Admisión Cuidados Intensivos
• Comorbilidades	Restricciones físicas
Enfermedad severa	Sonda vesical
Múltiples condiciones asociadas	Múltiples procedimientos
Enfermedad renal o hepática crónica	Dolor
Historia accidente cerebrovascular	Estrés emocional
Desorden neurológico	Deprivación de sueño
Alteraciones metabólicas	
Trauma o fractura	
Enfermedad terminal	
VIH	
Tabla 1. Tomado y adaptado de: Inouye SK. <i>Delirium in older persons</i> . <i>N Engl J Med</i> 2006;354:1157-65	

Por otro lado en lo que tiene que ver con la identificación de la patología al momento de

presentarse, debe tenerse en cuenta que desde el punto de vista psicomotor se reconocen 3 subtipos de *delirium*⁶:

- a) hipoactivo,
- b) hiperactivo y
- c) uno mixto.

Los ancianos por lo común presentan la forma hipoactiva, que generalmente pasa desapercibida y consiste en al menos 4 de los siguientes:

- Inconciencia
- Disminución del estado de alerta
- Discurso disperso o lento
- Letargo
- Movimientos lentos
- Mirada perdida o apatía.

Por otro lado el *delirium* hiperactivo se diagnostica con 3 de las siguientes características:

- Hipervigilancia
- Cansancio
- Inquietud
- Discurso rápido o alto volumen,
- Irritabilidad o combatividad
- Impaciencia
- Comportamiento inapropiado como cantar, reír, poca cooperación, euforia, ira, coprolalia
- Distractibilidad fácil
- Respuesta motora rápida
- Tangencialidad
- Pesadillas o perseveración del pensamiento

El mixto es el que se diagnostica más frecuentemente

Aproximación diagnóstica

Al momento de hacer el diagnóstico, se deben tener claro que la semiología del *delirium* se compone de los siguientes aspectos:

- Inicio agudo: ocurre de manera abrupta, usualmente en un lapso de horas o días
- Curso fluctuante: los síntomas tienden a incrementar o decrecer en severidad en un periodo de 24 horas, existe una lucidez a intervalos
- Inatención: dificultad para concentrarse, mantener una conversación o seguir indicaciones
- Pensamiento desordenado: característicamente presentan discurso incoherente, conversaciones irrelevantes con ideas poco claras y con flujo ilógico de las mismas
- Nivel de conciencia alterado: respuesta estímulos externos se encuentra reducida junto con el estado de alerta
- Déficit cognoscitivo: típicamente se trata de un déficit global que incluye desorientación, alteraciones en la memoria y en el lenguaje
- Alteraciones sensoriales: ilusiones o alucinaciones que se encuentran presentes en alrededor del 30% de los pacientes
- Alteraciones psicomotoras: dentro de las que se incluye el *delirium* hiperactivo, hipoactivo y mixto
- Ciclo de sueño vigilia alterado: por lo general se presenta somnolencia durante el día,

- insomnio en la noche, sueño fragmentado o ciclo completamente invertido
- Alteraciones emocionales: se manifiesta por labilidad intermitente, miedo, paranoia, ansiedad, depresión, irritabilidad, apatía, ira o euforia.

Estas características han sido divididas en aspectos clave y de apoyo para mejorar la certeza del diagnóstico, los aspectos claves constituyen la agudeza del episodio, el curso fluctuante, la inatención, alteración de la conciencia y cognitiva. Se conciben como características que apoyan el diagnóstico la alteración del ciclo sueño vigilia, las alteraciones perceptuales y psicomotoras, el comportamiento inapropiado y las alteraciones emocionales. Determinar que la confusión es un episodio agudo o no, es el primer paso para no fallar en el diagnóstico del *delirium*, si la historia clínica no puede ser obtenida completa, deberá sospecharse hasta demostrar lo contrario.

Herramientas diagnosticas

Aunque los criterios diagnósticos estándar se encuentran consignados en el DSM5 y el CIE 10, existen más de 24 instrumentos que han sido usados para el diagnóstico del *delirium*. Los criterios CAM (confussion Assessment method), que se especificaran más adelante, son los más ampliamente utilizados y validados, han sido usados en al menos 4000 estudios publicados y traducidos a al menos doce idiomas. Su aplicación se recomienda en combinación con un test cognoscitivo corto, como por ejemplo el Minimental test. Tenga en cuenta que dichos criterios han sido adaptados para ser aplicados en las unidades de cuidado intensivo y en el servicio de urgencias. Revise las lecturas recomendadas para conocer cómo se modifican en dichos escenarios⁷⁻⁹.

Existen también herramientas diagnosticas en la estimación de la severidad del *delirium*, dentro de ellas encontramos el *delirium* Rating Scale, y el Memorial *delirium* Assesment Scale, las cuales constituyen las escalas con mejor evidencia clínica para tal fin¹⁰.

Otra opción que puede utilizar para realizar el diagnóstico, son los criterios Family Cam o FAM-CAM, con el cual es posible hacer el diagnóstico en torno a las referencias orales informales brindadas por los familiares y los cuidadores del paciente.

Criterios CAM:

1. Inicio agudo y curso fluctuante
2. Inatención
3. Pensamiento desorganizado
4. Nivel de conciencia alterado

El diagnóstico se hace con la presencia de los criterios 1 y 2 junto con cualquiera de 3 o 4

Manejo del *delirium*

Existen tres pilares del manejo del paciente: garantizar la seguridad del paciente, proveer tratamiento adecuado a las causas y manejar los síntomas¹¹.

En términos de seguridad, los esfuerzos deben dirigirse a proteger la vía aérea y prevenir la aspiración, mantener una adecuada nutrición e hidratación, prevenir escarificación de la piel y proveer una movilidad segura previniendo caídas, sin olvidar realizar tromboprofilaxis y brindar atención oportuna a las necesidades fisiológicas de los pacientes. Las restricciones físicas no son recomendadas, ni en pacientes en riesgo, ni en los que ya han desarrollado *delirium*, pues se

asocian mayor severidad del mismo y con lesiones físicas.

La segunda acción que debe realizarse es identificar las causas del *delirium* y tratarlas efectivamente. En cuanto a la determinación las causas subyacentes del *delirium*, se debe tener en cuenta que éste muchas veces hace parte de una manifestación atípica de entidades que amenazan la vida, tales como infarto agudo al miocardio, infecciones y falla respiratoria. No se debe olvidar que tanto los medicamentos instaurados recientemente como los de larga data pueden contribuir a la presentación de esta entidad, y para que esta búsqueda de causas sea exhaustiva, se recomienda seguir la mnemotecnica *deliriumS*, un fácil acrónimo en inglés que puede ayudar a sospecharlas e identificarlas minuciosamente:

- D: Drugs (Drogas)
- E: Eyes, ears, emotional (Deprivación sensorial)
- L: Low oxygen states (Infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, tromboembolismo pulmonar)
- I: infection (infección)
- R: Retention (retención urinaria o fecal)
- I: Ictal (periodo posictal)
- U: Uncontrolled pain (dolor no controlado)
- M: Metabolic (metabólicas)
- S: Subdural, por hematoma subdural. También ayuda a recordar al ser el plural, que un episodio puede tener diversas causas.

En cuanto a la asociación causal con drogas, tenga en cuenta la siguiente tabla para identificar el riesgo que representa la medicación actual que tiene el paciente (Tabla 2):

Tabla n. 2. Medicamentos potencialmente delirogénicos.

Alto riesgo	Riesgo moderado
Anticolinérgicos	Antibióticos
Benzodiazepinas	Anticonvulsivantes
Antagonistas dopa	Agentes para el mareo
Meperidina	Antieméticos
	Antihipertensivos
	Antivirales
	Corticosteroides
	Antihistamínicos
	Metoclopramida
	Anti inflamatorios no esteroideos
	Sedantes e hipnóticos
	Antidepresivos tricíclicos
Tabla 2. Tomado y adaptado de: Kalish VB, Gillham JE, Unwin BK. Delirium in older persons: evaluation and management. Am Fam Physician. 2014 Aug 1;90(3):150-8.	

En el manejo de los síntomas las recomendaciones giran en torno tanto a las intervenciones farmacológicas como a las no farmacológicas, teniendo en mente que las no farmacológicas incluyen tanto la discontinuación o reducción de la dosis de medicamentos con efecto anticolinérgico y drogas psicoactivas, implementar el acompañamiento de la familia para

proveer reorientación y confort y para la creación de un ambiente silencioso y cálido, puesto que sacar al anciano de su ambiente y colocarlo en un escenario hospitalario constituye per se, un fuerte desencadenante del *delirium* que debe ser atenuado al máximo.

Prevención y medidas no farmacológicas

Las medidas no farmacológicas, podremos agruparlas de la siguiente manera, dependiendo del sistema afectado:

Alteraciones cognoscitivas o desorientación:

- Limite el número de intervenciones que deben realizarse en la atención del paciente
- Provea adecuada iluminación natural y señalización clara en la habitación, procure tener disponible a la vista del paciente un reloj y un calendario
- Oriente al paciente frecuentemente, explicándole quien es y donde esta
- Realice actividades que lo estimulen cognoscitivamente
- Facilite la visita de familiares y amigos.

Hidratación/constipación:

- Anime al paciente a beber agua, considere líquidos endovenosos en caso de que no sea posible beber
- Tenga en cuenta las patologías que pueden alterar al balance hídrico, tales como la falla renal, cardíaca entre otras y estabilícelas

Hipoxia:

- Valore la saturación de oxígeno del paciente y optimice el aporte del mismo en caso de ser necesario

Infecciones:

- Evite cateterización innecesaria
- Utilice medidas de control de la transmisión de microorganismo
- Dolor:
 - Evalúe signos verbales y no verbales de dolor
 - Realice adecuado manejo
- Nutrición:
 - Brinde adecuados suplementos y ajuste la dieta a la cultura del paciente
 - Anime a la familia a estar presente en hora de alimentación
 - Asegúrese que las prótesis dentales calcen perfectamente

Alteraciones del sensorio:

- Asegúrese de que las ayudas visuales y auditivas están disponibles correctamente para el paciente, tales como lentes y audífonos según lo requiera.

Sueño:

- Promueva patrones normales de sueño

- Evite procedimientos médicos y de enfermería durante la noche
- Evite horarios de medicación inapropiados
- Disminuya el ruido al mínimo en periodos de sueño
- Evite las siestas durante el día.

Medidas farmacológicas

Estas deberían reservarse para aquellos pacientes severamente agitados que ponen en peligro su propia seguridad o la de los demás. Aunque los antipsicóticos se han asociado como desencadenantes en algunos pacientes, el haloperidol es el que tiene mejor evidencia y es más ampliamente utilizado, a pesar de sus efectos extrapiramidales. Estos medicamentos deben emplearse previa valoración adecuada del paciente y como último recurso sin aplicarse indiscriminadamente, la olanzapina disminuye la incidencia pero incrementa la severidad y duración del *delirium*. La siguiente tabla puede ofrecerle una guía para el uso de los antipsicóticos en *delirium* (Tabla 3)

Tabla n. 3. Antipsicóticos en delirium.

Medicamento	Dosis	Comentario
Haloperidol	0.5 a 1 mg dos veces al día Dosis adicionales cada 4 horas si es necesario	Evite su administración intravenosa por su baja duración
Risperidona	0.5 mg dos veces al día	Tiene poca evidencia
Olanzapina	2.5 a 5 mg una vez al día	Asociado con mayor mortalidad
Quetiapina	25 mg dos veces al día	
Lorazepam	0.5 a 1 mg oral con dosis adicionales cada 4 horas si es necesario	Segunda línea, Limite a pacientes con abstinencia al alcohol o Parkinson. Suele empeorar síntomas
Trazodona	25 a 150 mg en la noche	Tiene poca evidencia

Tabla 3. Tomado y adaptado de: Inouye SK. Delirium in older persons. N Engl J Med 2006;354:1157-65

Los últimos intentos farmacológicos en incrementar el aporte de acetilcolina con agentes como rivastigmina, o antagonistas de la dopamina con acción en los receptores d1, d2, d3, d4, han terminado en incremento de la mortalidad. Otros esfuerzos por incrementar el flujo sanguíneo por medio de por ejemplo, antiinflamatorios o antiplaquetarios, no cuenta aún con suficiente evidencia.

Delirium y demencia

Se encuentran íntimamente relacionados, pero la naturaleza de su interrelación no ha podido ser dilucidada, sin embargo, la dificultad para la diferenciación entre estos dos diagnósticos, se cree es una de las razones más importantes por las cuales el *delirium* pasa desapercibido.

El nivel de conciencia alterado es una excelente clave para diferenciarlos cuando no es posible conocer el estado de base del paciente. Tenga en cuenta que la orientación depende de la memoria y se encuentra frecuentemente alterado en ambos desordenes. El diferenciador clásico es entonces el inicio agudo y el curso fluctuante de los síntomas en el *delirium*. La tabla 4 puede ser útil en el diagnóstico diferencial:

Tabla 4. diferencial entre delirium y demencia.

	Delirium	Demencia
Conciencia	Disminuido o hiperalerta	Alerta
Orientación	Desorganizada	Desorientado
Curso	Fluctuante	Declinación lenta
Instauración	Agudo o subagudo	Crónico
Atención	Alterada	Usualmente normal
Psicomotor	Agitado o letárgico	Usualmente normal
Alucinaciones	Presente junto con ilusiones	No suele presentarse
Ciclo sueño vigilia	Alterado	Usualmente normal
discurso	Lento o incoherente	Afasia, anomia, alexia

Tabla 4. Tomado y adaptado de: Kalish VB, Gillham JE, Unwin BK. Delirium in older persons: evaluation and management. Am Fam Physician. 2014 Aug 1;90(3):150-8.

El hecho de que el *delirium* sea simplemente un marcador de vulnerabilidad a la demencia o de si este por sí mismo tiene la capacidad de llevar a la demencia, es un punto de mucha controversia, pero recientemente se ha identificado que ambas hipótesis pueden ser reales. Un episodio de *delirium* marca una señal de la vulnerabilidad de un cerebro con reserva cognoscitiva disminuida e incrementa el riesgo de demencia a futuro.

Estos dos frecuentemente coexisten y la demencia es un factor de riesgo para el *delirium*, sin embargo ya existe una gruesa evidencia epidemiológica de como el *delirium* lleva al desarrollo de demencia e induce una declinación cognitiva en los pacientes que ya la tienen.

Datos recientes sugieren que el *delirium* tiene una duración mayor a la que se creía previamente, con síntomas en muchos pacientes que duran meses y hasta años, lo que borraría los límites entre el *delirium* y la demencia. Fisiopatológicamente, la relación de estos dos se encuentra en la disminución del metabolismo cerebral, la deficiencia colinérgica y la inflamación, reflejando la sobreposición entre sus mecanismos clínicos, metabólicos y celulares, de hecho, se especula que sean en realidad un espectro continuo más que dos entidades separadas.

El *delirium* como marcador de la calidad de la atención: el *delirium* representa un marcador de calidad de la atención en salud porque es altamente prevenible, se ha calculado que lo es en el 30 al 40% de los casos y cumple con los criterios de Williamson para ser indicador de la calidad de la atención en salud: es una condición común, frecuentemente iatrogénica e integralmente vinculada a proceso de cuidado³.

MEMORIA

Las funciones cognoscitivas son aquellas que nos llevan al aprendizaje y por ende al conocimiento, como una característica de los seres humanos. Las más estudiadas son la memoria, el lenguaje, el juicio, el raciocinio, la abstracción, la secuenciación y el pensamiento. Todas ellas se relacionan entre si y dan como resultado, la capacidad del ser humano de interactuar con los demás y a su vez, de entender, transmitir y crear. El conocimiento es en esencia el producto de su combinación y su principal aliada, es la memoria, siendo esta alteración la que mayor compromiso va a tener sobre el mismo¹².

La memoria es considerada como una colección de habilidades mentales que dependen de la totalidad de la corteza cerebral (pero que tienen localizaciones específicas donde se da mayor

cantidad de interconexiones), y que le permiten procesar la información que estará disponible posteriormente.

La clasificación de memoria de corto y largo plazo ya no se utiliza debido a que los múltiples estudios han permitido mejor comprensión de la misma y una clasificación mucho más acertada.

Se consideran cuatro tipos de memoria: episódica, semántica, procedimental y de trabajo; además de lo anterior algunos están asociados a la consciencia (explícita) y pueden ser recordadas a voluntad (declarativa), mientras que otras son expresadas a través del comportamiento (implícita) y por lo general se dan de manera inconsciente (no declarativa), existen otro tipo de clasificaciones acorde a la naturaleza de lo que se quiere recordar como visual o viso espacial (Tabla 5).

Tabla 5. Tipos de memoria y características.

Memoria	Estructuras anatómicas relacionadas	Duración del almacenamiento de la memoria	Tipo de memoria	Ejemplos
Episódica	Lóbulos temporales mediales, núcleo anterior del tálamo, cuerpos mamilares, fórnix, corteza frontal anterior, hipocampo.	Minutos – años	Explícita, declarativa	Recordar una historia corta, la comida del día anterior, actividades realizadas el último cumpleaños
Semántica	Lobos temporales inferolaterales	Minutos – años	Explícita, declarativa	Conocer los dirigentes de su país, las tablas de multiplicar
Procedimental	Cerebelo, núcleos subcorticales, área motora secundaria	Minutos – años	Explícita o implícita, no declarativa	Conducir un vehículo
Trabajo	Fonológica: corteza frontal anterior y áreas del lenguaje Espacial: corteza frontal anterior, áreas de asociación viso espacial.	Segundos – minutos, información que se utiliza o manipula constantemente	Explícita, declarativa	Fonológica: Mantener un número de celular “en mente” Espacial: Seguir mentalmente una ruta o rotar mentalmente un objeto.

Tabla 5. Tomado y adaptado de: *Current concepts: Memory Dysfunction, N Engl J Med 2005;352:692-9.*

Memoria Episódica

Ha tenido múltiples definiciones a lo largo de su historia, sin embargo, consideramos que la siguiente aborda la mayoría de conceptos fundamentales que requiere para entender su funcionamiento. Se define entonces, como la capacidad consciente para recordar episodios y experiencias personales (el almuerzo de ayer, el nombre de la mamá, caída en bicicleta a los 6

años) que involucra una serie de pasos como codificación, consolidación y recuperación. Por lo tanto, es explícita y declarativa¹³. Esta definición incluye los dos componentes fundamentales de la memoria episódica: Concepción de sí mismo y del tiempo, responde a las preguntas: ¿Qué? ¿Cómo? ¿Cuándo?

La codificación hace referencia a la dirección de los procesos cerebrales mediados principalmente por el componente atencional, la consolidación involucra el almacenamiento de la información de manera que sea accesible en el futuro y la recuperación es el acto de recordar la información.

Su existencia fue clínicamente diferenciada de otras funciones cognitivas en 1957 cuando Milner y Scoville¹⁴ reportaron el caso de Henry Molaison (conocido en la historia de la medicina como paciente H. M.) quien vivió de 1926 a 2008, presentaba una epilepsia refractaria al tratamiento por lo que le realizaron resección bilateral de los lobos temporales mediales, posterior a lo cual demostró profunda amnesia anterógrada (incapacidad de formar nueva memoria episódica) verbal y no verbal, además presentó una amnesia retrograda (incapacidad para acceder a memoria episódica del pasado) en menor medida; sin alterar las otras funciones.

Neuroanatomía:

Si bien con el paciente H. M. se estableció la relación directa con el lobo temporal, estudios neuropsicológicos y neuropatológicos han demostrado que existe alteración hipocampales de gran importancia (principalmente en las subregiones CA1 a CA3, giro dentado y fórnix), extrahipocampales (corteza entorrinal, perirrinal y corteza parahipocampal), circuito de Papez (cuerpos mamilares, núcleo anterior del tálamo) y la corteza frontal¹³. Esta última tiene un papel fundamental como coordinador del proceso de codificación y recuperación, por lo que las alteraciones en la corteza frontal generan distorsiones como memorias falsas, información asociada con el contexto equivocado y detalles específicos incorrectos; para hacer un esquema de la relevancia de estos componentes, la corteza frontal es la encargada de distribuir los archivos, los lobos temporales y circuitos hipocampales "almacenan" los archivos recientes y las otras regiones corticales "almacenan" los archivos antiguos¹². Es importante entender que en el cerebro humano no se almacena como tal la información, sino que se reconstruye a partir de las necesidades y circuitos neuronales.

Actualmente el estudio del hipocampo ha cobrado gran importancia en el estudio de la memoria llevando al concepto de estimulación episódica, en la cual se analiza que, si los recuerdos conducidos por el hipocampo son relacionales, reorganizarlos para reconstruir nuevos escenarios es también capacidad hipocampal¹⁵. Esta estimulación episódica hace parte importante en la emocionalidad de los recuerdos, siendo asociada en múltiples estudios no solo con mejor capacidad para consolidación y recuperación sino con mejor capacidad de resolución de problemas sociales, empatía y voluntad para ayudar personas en necesidad¹⁶⁻¹⁷ entrando entonces en el campo de la medicina evolutiva.

Alteraciones de la memoria episódica:

El abordaje que haremos acá será a partir de la temporalidad del compromiso:

Agudas: Traumatismos cerebrales, contusión, evento cerebrovascular que compromete la arteria cerebral posterior¹⁸. Generalmente tienen mejoría lenta.

Subagudas: Entidades infecciosas (encefalitis, meningitis), Síndromes para neoplásicos, causas

tóxicas/metabólicas como el síndrome de Korsakoff.

Transitoria¹⁹:

- Amnesia Global Transitoria: asociada a convulsiones de cualquier tipo, produce profunda amnesia anterógrada y limitada retrograda, puede durar hasta 24 horas; evidencia alteraciones en la resonancia magnética nuclear principalmente luego de 48 horas.
- Amnesia Epiléptica Transitoria: Los episodios duran por lo general menos de una hora, son recurrentes y puede de manera inusual producir pérdida de memorias autobiográficas remotas.

Crónicas: Procesos neurodegenerativos (demencias), esclerosis hipocampal asociada al envejecimiento (asociada generalmente a alteraciones cerebrovasculares)²⁰

Memoria Semántica

Al igual que la memoria episódica es explícita y declarativa, se trata del conocimiento adquirido por el individuo acerca del mundo, sus relaciones y usos, incluyendo hechos, conceptos, palabras y sus significados. Su contenido es abstracto, de la experiencia y generalización, no necesariamente con referencia a un episodio autobiográfico específico^{13, 21}.

Se trata de la llamada "cultura general", a la cual se le ha dado lastimosamente la connotación de información innecesaria en muchas ocasiones, pero es fundamental para todos los procesos incluyendo la medicina, por ejemplo: es fundamental conocer cómo se realiza una toracotomía ya que puede salvar la vida de pacientes con neumo o hemotórax, siendo igual de importante conocer la anatomía del tórax y la fisiología pulmonar. Por lo cual la "cultura general" constituye la base del conocimiento.

Las palabras que se usan con poca frecuencia como los nombres propios se alteran inicialmente, llevando a los pacientes a realizar sustituciones parafrásicas (dar nombres que no corresponden) o a mencionar categorías de orden superior (denominar como carros en lugar de mencionar automóvil, camión)¹³.

A diferencia de los cuadros de anomia pura, las alteraciones de la memoria semántica persisten aun cuando a los pacientes se les brinda el nombre en cuestión.

Es muy importante la detección de las alteraciones, vigilancia y manejo pertinente ya que las alteraciones más profundas (en las que típicamente se presenta el déficit de la nominación en doble sentido la cual consiste en la incapacidad de nominar un objeto descrito o de describir un objeto nominado) pueden llevar a una pérdida del conocimiento del objeto, lo cual pone en riesgo al paciente (colocar a cocinar objetos que no son comida). Debe sospecharse alteraciones en personas con dificultades en la nominación de objetos que antes conocía.

Neuroanatomía

Al igual que en todos los tipos de memoria ubicar la memoria semántica es difícil debido a la enorme cantidad de interacciones que tiene, ya que incluye información del sistema límbico, los sentidos, la interpretación personal, entre otros; sin embargo, se ha encontrado que pacientes con alteraciones semánticas puras, presentan alteraciones de predominio (no exclusivo) temporal inferolateral y anterior¹².

En los pacientes con afasia progresiva primaria se ha estudiado a través de neuroimágenes, la ubicación neuroanatómica de la lesión encontrando que el lobo temporal anterior funciona como centro amodal (inespecífica motora o sensitiva), que funciona como enlace entre las diferentes modalidades²¹.

Este tipo de memoria presenta lateralización, se ha evidenciado que pacientes con alteración en el giro fusiforme izquierdo presentan mayores alteraciones verbales (nombre de los colores) y las alteraciones en el giro fusiforme derecho alteraciones no verbales (reconocimiento de carros, casas, lapiceros)²².

Alteraciones de la memoria semántica:

La enfermedad por excelencia para las alteraciones en la memoria semántica es la afasia progresiva primaria caracterizada por anomia, que precede la pérdida del conocimiento por los objetos, los trastornos de la expresión del pensamiento pueden llevar incluso al mutismo, también se evidencian alteraciones comportamentales dentro del curso de la enfermedad.

Igualmente se produce alteración en la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, las características de declinación no son tan pronunciadas; curiosamente las categorías semánticas más comprometidas en la afasia progresiva primaria y la enfermedad de Alzheimer difieren si se solicita la identificación de objetos naturales o sintéticos^{23,24}.

Memoria de Trabajo

Consiste en el mantenimiento de la información verbal o no verbal en la "mente" para potencial manipulación con el fin de completar una tarea determinada, es dependiente de la atención y concentración, por lo general una vez se cumple el propósito es olvidada (no se da así en personas con hiperpermnesia o también llamada memoria eidética), este tipo de memoria generalmente ha sido asociada a las funciones ejecutivas debido a sus características, al igual que los tipos de memoria anteriores se trata de una explícita y declarativa^{12,13}.

Tiene dos componentes: el primero fonológico como la capacidad de mantener un número de celular en la "mente" y el segundo espacial como la capacidad de seguir mentalmente la ruta hasta la casa. Se han propuesto otras divisiones con la que considera también dos tipos de memoria episódica: de tareas que requieren únicamente mantener información (repetir una serie de números) y la de tareas que requieren manipulación activa de la información (describir la misma serie de números, pero en sentido contrario u organizarlos de mayor a menor)¹².

Este tipo de memoria es fundamental para actividades de alto nivel como planeación, toma de decisiones ya que nos permite mantener al tanto de toda la información necesaria.

Neuroanatomía:

Debido a sus características la memoria de trabajo requiere la corteza frontal anterior, al igual que interconexiones a nivel cortical y subcortical, comprende las áreas de asociación tanto motoras como visuales, la información fonológica y espacial demuestran mayor actividad cortical en el hemisferio izquierdo y derecho respectivamente (recordar que no existe a nivel cerebral procesos que ocurran en un hemisferio particularmente y que las interconexiones comprenden toda la masa encefálica por lo general)¹².

Alteraciones de la memoria de trabajo:

Debido a la extensión de circuitos que involucra, la gran mayoría de enfermedades neurodegenerativas la comprometen como: enfermedad de Alzheimer, Huntington, Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy y parálisis supranuclear progresiva; Igualmente las accidentes cerebro vasculares, trauma en cabeza, tumores y debido a la dependencia de la atención que tiene la memoria de trabajo, las enfermedades con el déficit de atención e hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia y depresión también pueden alterarla²⁵.

Memoria Procedimental

Se trata de la capacidad de adquirir (con práctica) habilidades cognoscitivas, comportamentales y procedimentales que posteriormente operan de manera automática^{13,26}.

Este tipo de memoria es no declarativa e implícita, sin embargo durante la adquisición del conocimiento es explícita ya que requiere atención, consolidación de los diferentes pasos y luego ponerlo en práctica, un ejemplo muy claro es cuando se está aprendiendo a conducir un vehículo; se requiere conocer el uso y localización de los pedales, al igual que la palanca y el manubrio, aunado a lo anterior debe tenerse en cuenta las señales de tránsito, las condiciones de la vía y los otros vehículos; al inicio a todos nos cuesta tiempo, pero luego ya incluso se pueden sostener conversaciones mientras se realiza.

La memoria procedimental es fundamental para nuestra especie, nos permitió (y permite) reproducir las actividades y actitudes de los mayores lo que nos generó capacidad de adaptación, supervivencia y reproducción²⁶.

Neuroanatomía:

Es de esperar por sus características que la localización neuroanatómica esté en estrecha relación con las estructuras motoras, se ha encontrado a través de neuroimágenes, en pacientes con alteración de este tipo de memoria, lesiones principalmente en el área motora secundaria, cerebelo y los núcleos subcorticales (mal llamados ganglios basales)¹².

Alteraciones de la memoria procedimental:

La enfermedad que produce mayores alteraciones en este tipo de memoria es la enfermedad de Parkinson²⁷, que generalmente no responde al tratamiento estándar; otras enfermedades incluyen enfermedad de Huntington y enfermedades ponto degenerativas. Al igual que los tipos de memoria anteriores los tumores, accidentes cerebro vasculares, hemorragias, depresión y traumas la pueden alterar.

DETERIORO COGNOSCITVO LEVE

Se trata de un estadio clínico en el continuo de la declinación cognoscitiva, que se encuentra entre lo que es considerado normal por el proceso de envejecimiento y la demencia^{28,29}.

Se caracteriza por alteración cognitiva que no es lo suficientemente severa para requerir ayuda en las actividades de las vidas diarias básicas, instrumentales o avanzadas. Con esta definición queda clara la principal diferencia con la demencia: preservación de la independencia en sus

actividades de la vida diaria, incluyendo una participación activa en el entramado social.

Los criterios diagnósticos de la The National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) en el 2011 para el Deterioro Cognoscitivo Leve (DCL) son³⁰:

1. Preocupación del paciente por un cambio en su capacidad cognoscitiva, evidenciable por un informante o por el personal del equipo de salud
2. Evidencia objetiva del deterioro (mediante las diferentes pruebas) en uno o más dominios cognoscitivos, incluyendo memoria, función ejecutiva, atención, lenguaje y habilidades viso-espaciales.
3. Preservación de la independencia en las Actividades de la vida diaria básicas, instrumentales y avanzadas (se debe tener en la cuenta que los pacientes pueden ser menos eficientes y cometer errores en estas actividades)
4. Sin evidencia de compromiso social u ocupacional (no se encuentra en una demencia)

También existe una entidad conocida como deterioro cognoscitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer definida como: "Aquellos pacientes sintomáticos, pero no dementes, cuya fisiopatología primaria es una enfermedad de Alzheimer", se caracteriza por un deterioro en la memoria, declinación longitudinal en la función cognoscitiva, sin evidencia de otras causas de deterioro cognoscitivo (vascular, traumático u otras condiciones).

De acuerdo con las alteraciones se ha dividido en: amnésico, no amnésico (disejecutivo) y multidominio.

El DCL tipo amnésico es el más común (65%) teniendo una relación con el tipo no amnésico de 2:1, en este tipo se compromete únicamente la memoria episódica, respetando los otros tipos de memoria, los pacientes que progresan a demencia lo hacen generalmente a demencia tipo Alzheimer²⁸.

Por su parte, el tipo disejecutivo se asocia con compromiso de alguna función diferente a la memoria y en su gran mayoría se relaciona con alteraciones en la ejecución, planeación, secuenciación, entre otras. Corresponde aproximadamente al 25% de los pacientes y cuando progresan a demencia, generalmente lo hacen hacia tipos frontotemporales o subcorticales.

El tercer tipo es el multidominio (alrededor del 10% de los pacientes). Se caracteriza por tener al menos 2 funciones cognoscitivas comprometidas (en menos de una desviación estándar). La gran mayoría cuando progresan a demencia lo hacen hacia la tipo Alzheimer.

Epidemiología y Factores de Riesgo

La prevalencia de DCL en los mayores de 60 años es del 6.7% al 25.2%. Aumenta con la edad y el bajo nivel educativo y es más prevalente en los hombres²⁸. La progresión anual a demencia es del 5% al 17% aproximadamente²⁹. Algunos biomarcadores asociados a la progresión a enfermedad de alzheimer son la presencia de la apolipoproteína E4, niveles de proteína tau alterados en líquido cerebroespinal y una PET positiva dado por depósitos de tau en las estructuras laterales del lóbulo temporal^{29,31}.

El 54% de los pacientes presentaban DCL tipo amnésico y estos pacientes fueron los que más portaban la APOe4, además el 81% de los pacientes que progresaron a demencia provenían de este tipo de DCL.

Valoración de un paciente con Deterioro Cognoscitivo Leve

Es importante que a todos los pacientes con sospecha de DCL se les realice una completa y correcta historia clínica, además de un minucioso examen físico, enfocándose principalmente en la función cognoscitiva, capacidad funcional, medicamentos, patologías neurológicas o psiquiátricas y exámenes de laboratorio. El objetivo primordial consiste en diferenciar un DCL de una demencia además de identificar causas reversibles (depresión, reacciones de los medicamentos, patología tiroidea, déficit de vitamina B₁₂ o de folatos, entre otras)^{32,33}.

Para evaluar la función cognitiva en el transcurso del tiempo es fundamental entablar una buena relación médico-paciente-familiares, ya que los síntomas pueden ser infravalorados por el paciente y sobrevalorados por los familiares o cuidadores, principalmente con el fin de evitar discusiones. Se recomienda realizar las siguientes preguntas:

- Cambios en la memoria: ¿Debe utilizar más recordatorios de lo habitual? ¿Tiene problemas siguiendo instrucciones?
- Cambios en el lenguaje: ¿Le es difícil encontrar palabras para hacerse entender?
- Cambios en la función viso espacial: ¿Dificultades para la conducción, como conducir más lento para identificar peligros o aplicar los frenos tarde?
- Cambios en las funciones ejecutivas: ¿Se distrae con facilidad? ¿Dificultades para la realización de las tareas del hogar?
- Es de gran utilidad recolectar información de los familiares o cuidadores a través de diferentes cuestionarios como el Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) y el Dementia Severity Rating Scale (DSRS).

Además de lo anterior, se deben aplicar los diversos instrumentos para evaluar la capacidad cognoscitiva, dentro de estos el más recomendado es el MoCA (The Montreal Cognitive Assessment), con punto de corte de 24/25 puntos. La sensibilidad y especificidad de la prueba es de 80.48% y 81.19%, respectivamente³⁴.

El Minimental test no se recomienda como instrumento de tamización debido a que diversos factores como la cultura, educación y el lenguaje. Por ejemplo, el nivel educativo afecta el Minimental en los dominios no asociados a memoria como la orientación, atención y lenguaje³⁵.

Una comparación directa entre el minimental y el Moca, reportó que este último es más sensible para diferenciar personas con DCL de a aquellos con función cognoscitiva normal³².

En cuanto a la capacidad funcional múltiples estudios indican la aplicación del cuestionario The Functional Activities Questionnaire (FAQ), encontrando que un punto de corte de 6 o mayor tiene una tasa de exactitud del 85% para diferenciar pacientes con DCL de los que presentan demencia^{32,33}. Sin embargo consideramos que la valoración de las actividades de la vida diaria con las escalas de Barthel, Lawton modificada y la escala de Lawton y Brody, nos brindan mucha más información para dilucidar la situación del paciente.

La revisión de los medicamentos es fundamental ya que existen diferentes grupos de medicamentos o combinaciones que pueden alterar directamente la capacidad cognoscitiva como: anticolinérgicos, opioides, benzodiazepinas, hipnóticos, digoxina, antihistamínicos, antidepressivos tricíclicos, relajantes musculares, antiepilépticos y terapia de reemplazo hormonal.

Se hace hincapié en la importancia del examen físico en búsqueda de compromiso neurológico o psiquiátrico, debe buscarse entonces alteraciones del sueño, alteraciones comportamentales, alucinaciones, parestesias en miembros inferiores, alteraciones en la marcha, entre otras. Lo

anterior con el fin de descartar patologías tales como: depresión (para esta patología, recordar el uso de las diferentes escalas como: escala de Hamilton, escala de depresión de estudios epidemiológicos (CES-D), el inventario de depresión de Beck y la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (Geriatric Depressive Scale: GDS), alteraciones tiroideas, demencias, neuropatías, hipotensión ortostática, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, hidrocefalia de presión normal, entre otras³³.

Pruebas Diagnósticas

El DCL es una condición de diagnóstico eminentemente clínico, pero nos podemos ayudar de diferentes pruebas como:

- Resonancia Magnética Nuclear: Se utiliza principalmente para predecir la posibilidad de progresión a demencia (acorde al volumen hipocampal³⁶) y para descartar otras entidades, no se recomienda su uso de rutina.
- Exámenes de laboratorio: Están indicados para descartar patologías potencialmente reversibles.

Intervenciones

Se han realizado múltiples estudios, principalmente en el tipo amnésico del DCL, con el fin de postergar o prevenir el progreso a demencia.

Farmacológicamente los inhibidores de la colinesterasa no han demostrado reducir el riesgo de progresión a demencia de uno a tres años, además no han mostrado efectos en la función cognoscitiva a corto tiempo (menos de un año) y los efectos adversos aumentan exponencialmente³⁷. Varios meta-análisis (uno de 4 estudios con 1960 pacientes, otro de 9 estudios con 5149 pacientes) y en el estudio de Salloway et al³⁸, 2004 con 270 pacientes con DCL, con promedio de edad de 72 años y que duró 24 semanas comparando Donepezil 10 miligramos diarios con placebo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas. También Petersen et al³⁹, 2005 con 769 pacientes con DCL, comparando Donepezil, Vitamina E 2000 IU/d y placebo durante 3 años, sin evidenciar diferencias significativas en la probabilidad de progresión a enfermedad de Alzheimer en el grupo de Vitamina E (HR, 1.02;95% CI, 0.74-1.41; P=0.91) o del Donepezil (HR,0.80;95% CI, 0.57-1.13; P=0.42). Ni el Ginkgo biloba ni la suplementación de testosterona han mostrado mejoría.

Koontz y Baskys⁴⁰ en el 2005 realizaron un estudio con 19 pacientes con DCL, que duró 4 meses, comparando Galantamina 12 mg dos veces al día contra placebo, midiendo los resultados con el Cambridge Automated Neuropsychiatric Test Assessment Battery (CANTAB), encontrando diferencias entre ambos grupos (SD, 8.3 (1.9) vs 7.0 (1.4); P=0.02)

Hay una reducida evidencia de ensayos clínicos sobre varias intervenciones como el ejercicio aeróbicos o de resistencia vigilados profesionalmente en tienen una pequeña mejoría en los pacientes con DCL, principalmente en las funciones ejecutivas⁴⁸; estudios observacionales sugieren que la dieta mediterránea reduce el riesgo de progresión de DCL a demencia⁵⁰.

Las intervenciones sociales y psicoterapéuticas han mostrado también una mejoría muy limitada.

Un dato fundamental con visión terapéutica y de seguimiento es que los pacientes que revirtieron el DCL presentaban mayor riesgo de volver a presentar DCL y demencia comparados con las personas sin antecedente de DCL⁴¹

REFERENCIAS

1. Deksnyt? A, Aranauskas R, Budrys V, Kasiulevi?ius V, Sapoka V. delirium: its historical evolution and current interpretation. *Eur J Intern Med.* 2012;23(6):483-6.
2. Flaherty JH. The evaluation and management of delirium among older persons. *Med Clin North Am.* 2011;95(3):555-77
3. Inouye SK. delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354:1157-65
4. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. delirium in elderly people. *Lancet.* 2014;383(9920):911-22
5. Egberts A, Fekkes D, Wijnbeld EH, van der Ploeg MA, van Saase JL, Ziere G, van der Cammen TJ, Mattace-Raso FU. Disturbed Serotonergic Neurotransmission and Oxidative Stress in Elderly Patients with delirium. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2015;5(3):450-8.
6. Kalish VB, Gillham JE, Unwin BK. delirium in older persons: evaluation and management. *Am Fam Physician.* 2014 Aug 1;90(3):150-8. Review. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2014;90(12):819. Dosage error in article text. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2014;90(12):819
7. Brummel NE, Vasilevskis EE, Han JH, Boehm L, Pun BT, Ely EW. Implementing delirium screening in the ICU: secrets to success. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2196-208.
8. LaMantia MA, Messina FC, Hobgood CD, Miller DK. Screening for delirium in the emergency department: a systematic review. *Ann Emerg Med.* 2014;63(5):551-560.e2.
9. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJ. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med.* 2015;43(1):40-7.
10. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, Straus SE. Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *JAMA.* 2010;304(7):779-86.
11. Kalish VB, Gillham JE, Unwin BK. delirium in older persons: evaluation and management. *Am Fam Physician.* 2014 Aug 1;90(3):150-8. Review. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2014 Dec 15;90(12):819. Dosage error in article text. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2014;90(12):819
12. Budson AE, Price BH. Memory dysfunction. *N Engl J Med.* 2005; 352:692-699
13. Brandy R. Memory dysfunction. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21(3):613-626.
14. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1957;20(1):11-21.
15. Moscovitch M, Cabeza R, Winocur G, Nadel L. Episodic memory and beyond: The hippocampus and neocortex in transformation. *Annu Rev Psychol.* 2016;67:105-34.
16. Pergola G, Suchan B. Associative learning beyond the medial temporal lobe: many actor on the memory stage. *Front Behav Neurosci* 2013;7:1-24.
17. Chen KH, Chuan LY, Sim SK, Chee MW. Hippocampal region-specific contributions

to memory performance in normal elderly. *Brain Cogn* 2010;72(3):400-407

18. Pergola G, Gunturkun O, Koch B, et al. Recall deficits in stroke patients with thalamic lesions covary with damage to the parvocellular mediodorsal nucleus of the thalamus. *Neuropsychologia* 2012;50(10):2477-2491.

19. Bartsch T, Butler C. Transient amnesic syndromes. *Nat Rev Neurol* 2013;9(2):86-97.

20. Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y. Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features. *Brain* 2011;134(pt5):1506-1518.

21. Binder J, Desai RH. The neurobiology of semantic memory. *Trends Cog Sci* 2011;15(11):527-536.

22. Mion M, Patterson K, Acosta-Cabronero J, et al. What the left and right anterior fusiform gyrus tell us about semantic memory. *Brain* 2010;133(11):3256-3268.

23. Fletcher PD, Warren JD. Semantic dementia: a specific networkopathy. *J Mol Neurosci* 2011;45(3):629-636.

24. Rogers TT, Ivanoiu A, Patterson K, Hodges JR. Semantic memory in Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: a longitudinal study of 236 patients. *Neuropsychology* 2006;20(3):319-335.

25. BROCKLEHURTS'S. *Textbook of geriatric medicine and gerontology*. 8 edición, 2017. ISBN: 978-0-07020-6185-1.

26. Kandel ER, Dubai Y, Mayford MR. The molecular and systems biology of memory. *Cell* 2014;157(1):163-186.

27. Foerde K, Shohamy D. The role of the basal ganglia in learning and memory: insight from Parkinson's disease. *Neurobiol Lear Mem* 2011;96(4):624-636.

28. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2018;33(8):500-507.

29. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*.2018;90(3):126-135.

30. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*.2011;7(3):270-279

31. Buratti L, Balestrini S, Altamura C, Viticchi G, Falsetti, Luzzi S, Provinciali L, Vernieri F, Silvesrini M. Markers of the risk of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 45(3)(2015)883-890.

32. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment. A clinical review. *JAMA*.2014;312(23):2551-2561.

33. Petersen RC. Clinical practice: mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011;

364(23): 2227-2234

34. Gagnon G, Hansen KT, Woolmore-Goodwin S, et al. Correcting the MoCA for education: effect on sensitivity. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(5):678-683.
35. Espino DV, Lichtenstein MJ, Palmer RF, Hazuda HP. Ethnic differences in Mini-Mental State Examination (MMSE) scores: where you live makes a difference. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(5):538-548.
36. Jack CR, Barkhof F, Bernstein MA, et al. Steps to standarization and validation of hipocampal volumetry as a biomarker in clinical trials and Diagnostic criterion for Alzheimer´s disease. *Alzheimers Dement.*2011;7(4):474-485.
37. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CDOO9132.
38. Doody RS, Ferris SH, Salloway S, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48 week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2009;72(18):1555-1561.
39. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005;352(23): 2379-2388
40. Koontz J, Baskys A. Effects of galantamine on Working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2005;20(5):295-302.
41. Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal o near-normal cognition. *Neurology.*2012;79(15):1591-1598.

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

La comprensión y diagnóstico del síndrome confusional agudo a la luz de su fisiopatología y consecuencias, es crucial en Medicina Geriátrica. El trabajo brinda herramientas para lograr este objetivo.

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

En el marco de una población que envejece, dentro de las patologías prevalentes en las personas mayores se encuentran lo que podríamos denominar las 3D: Demencia, delirium y Depresión. El trabajo que nos presentan los autores constituye un estudio pormenorizado de las dos primeras; así como del entrecruzamiento de ambos cuadros.



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del volumen
Volume indexComité Editorial
Editorial BoardComité Científico
Scientific CommitteeNormas para los
autores Instruction to
AuthorsDerechos de autor
Copyright

Contacto/Contact:

Letters to the Editor / Cartas al Editor

WHY DO WE AGE? THEORIES AND PRACTICAL CONSEQUENCES

José-Miguel López-Novoa

Professor of Human Physiology. Department of Physiology and Pharmacology Faculty of Medicine. University of Salamanca. Spain

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

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;2:62-67

Señor Editor:

Aging is the process of becoming older. This is an obvious definition, but precisely defining what is aging in the living being is rather problematic, and each expert in the field will have their own version. It is believed that aging is the consequence of two associated, but not identical processes: the attenuation in function and the reduction in adaptive capacity. The fundamental characteristic of the physiological ageing process is the attenuation of functional performance. However the rate of functional capacity varies within individuals and with the type of function assessed. This reduced functional performance, leads to older people taking longer, or sometimes being unable to adapt to biological, physical, psychological, environmental or social situations of overload or restriction.

Aging is a complex phenomenon, where damage accumulation, increasing deregulation of biological pathways, and loss of cellular homeostasis lead to the decline of living being functions over time. Aging should be radically differentiated of "age-associated diseases" e.g. those diseases whose prevalence increases dramatically with age. The major difference is that these diseases do not affect to all the subjects without exception. For instance, increase arterial stiffness is a characteristic of ageing in the vascular system, but atherosclerosis is not.

There is no single mechanism which may explain aging; it is multi-factorial, multifactorial, and asynchronous. Aging is modulated by hereditary, environmental, dietary and healthcare factors. Aging occurs in all the organs and systems of the body, however not all organs age uniformly. There are some functions which are relatively well conserved until old age, whilst others decline in function much sooner, but this asynchrony is specific for each individual.

Three groups of theories have been proposed to explain the ageing phenomenon:

environmental, genetic and mixed theories¹.

The environmental or exogenous hypothesis suggest that age is modulated by multiple factors from the environment, diet or derivatives of metabolism, exert a series of injuries on macromolecules, cells and tissues, but do not directly affect DNA nucleotides sequence, but it can modify secondary DNA structure.

The genetic theory proposes that ageing is due to a predetermined genotype that specifies the appearance of phenotypic changes associated with age, and thus, the velocity of ageing is genetically pre-programmed at birth. Some scientists agree that ageing is coded within the DNA of each cell, whereas others believe that ageing is encoded in the systems that regulate and control the entire organism, i.e. the endocrine, nervous and immune systems. It appears that the changes observed in the nervous, immune and endocrine systems are more a consequence than cause of ageing. However ageing is not pre-programmed by specific genes, i.e. there are no "gerontogens" which have the specific evolutionary function to cause aging.

The mixed theory of aging proposes that genes and environment interact to induce aging. Thus, aging is neither an entirely stochastic process nor an exclusively gene background-dependent process, but it is subject to extensive regulation by an elaborated signalling network. This network can integrate a variety of aging-regulatory stimuli, i.e. fertility, nutrient availability, or diverse stresses, and relay them via signalling cascades into gene regulatory events - mostly of genes that confer stress resistance and thus help protect from damage accumulation and homeostasis loss. Therefore, each organism has a certain genetic predisposition to ageing, which can be modulated by the action of exogenous agents or products of its own metabolism. This theory conciliates both the genetic and environmental theories of ageing.

Major exogenous factors involved in aging: nutritional factors are among the most important exogenous influences on living organisms aging. The most important evidence in this field is that reduction in calorific intake has the capacity to increase life expectancy and diminish the symptoms of ageing in many laboratory animals including the fruit fly *Drosophylla melanogaster*, the nematode *Caenorabditis elegans*, in rodents such as rats and mice, and even in primates. The restriction of calories not only increases survival and maintenance of a youthful appearance, but it also helps to maintain basic aspects of structure and function.

Metabolic factors: It has been proposed that accumulation of metabolic waste products damaged macromolecules produced by the chemical reactions, such as end products of advanced glycosylation could be a factor contributing to cellular ageing. Oxidative stress resulting from changes in the oxidant-antioxidant balance seems to play a major role in this phenomenon. Reactive Oxygen Species (ROS) damage macromolecules within cells, and this damage is minimized by the action of antioxidants. This key observation could also explain the inverse relationship between levels of antioxidants and longevity: the animals with longest life spans have lower levels of antioxidants simply because their rate of ROS production is lower². However there are also many evidences demonstrating that aging can be also related to the ability of the organism to remove the damaged molecules from the cells³.

Major genetic factors involved in aging, programmed ageing: the proponents of the idea that duration of life and the rate of decrease in biological activity is actively programmed

in the genome, base their theory on examples of ageing and cellular programmed death. However, There are no genes with the specific evolutionary function of causing aging. Among the possible mechanisms involved are the genetic regulation of metabolic control, that would influence the oxidant/antioxidant balance or the ability of the organism to remove the damaged molecules from the cells.

Telomere shortening: Telomeres are complexes of proteins and nucleic acids that are found at the end of chromosomes, protecting them against degradation and thereby allowing replication of the genome without the loss of terminal coding sequences. In each mitotic division, telomeres shorten, and this shortening is restored in the germinal or stem cells by the enzyme telomerase, which is absent in somatic cells and tissues. Consequently, in these tissues, the telomeres shorten with each cell division. Thus, after a finite number of cell divisions, the telomeres can no longer fulfil their protective role, leading to impaired chromosome replication. Many studies have demonstrated a loose relationship between telomeres length and aging⁴.

The error-catastrophe theory of aging proposed by Orgel in 1963⁵, states that aging is the result of the accumulation of errors in cellular molecules that are essential for cellular function and reproduction that eventually reaches a catastrophic level that is incompatible with cellular survival. In brief, the theory is based in the following points:

- a) The transfer of information from DNA to RNA (transcription) and from RNA to proteins (translation) does not always occur with absolute fidelity, thus producing abnormal proteins.
- b) Proteins also participate in both information transfer process.
- c) A very small proportion of altered proteins implicated in transcription or translation would induce a continuous progressively higher production of malfunctioning proteins.
- d) When it is exceeded the cellular capacity to repair or eliminate abnormal proteins or oligonucleotides, would lead to a massive cellular metabolic alteration (catastrophe).

This theory predicts, therefore, an abnormal protein accumulation in aged cells - which is true, as above explained. However, it most of the alterations observed in these abnormal proteins are not due to errors in translation but to posttranslational modifications, such as non-enzymatic glycosylation, free radicals and other causes previously mentioned. Currently it is believed that a constant and low error rate can be maintained indefinitely, not inevitably producing a cellular catastrophe⁶.

Epigenetic changes: aA growing body of work has recently underscored the importance of the epigenetic changes during aging, where it not only undergoes drastic age-dependent changes but also actively influences the aging process. The term epigenetic refers to functionally relevant, heritable changes to the genome that do not involve a change in the nucleotide sequence. Examples of mechanisms that produce such changes are DNA methylation and histone modification, each of which alters how genes are expressed without altering the underlying DNA sequence. Recent studies have investigated aging-related DNA methylation as a biomarker that predicts cellular age. Growing evidence proposes that nutrients play a crucial role in the regulation of epigenetic modifiers. Because various nutrients and their metabolites function as substrates or cofactors for epigenetic modifiers, nutrition can modulate or reverse epigenetic changes in the genome as well as expression patterns. Thus epigenetic changes could explain the interaction between the genetic and environmental mechanisms of ageing⁷.

Transcription factors are proteins that, synthesized in the cytosol, enters to the nucleus and control the rate of transcription of genetic information from DNA to messenger RNA. Transcription factors contain at least one DNA-binding domain, which attaches to a specific sequence of DNA adjacent to the genes that they regulate, the so-called gene promoters. The function of transcription factors is to regulate-turn on and off-genes in order to make sure that they are expressed at the right time and in the right amount throughout the life of the cell and the organism, according to their metabolic changes or requirements. A growing body of work has recently underscored the importance of the epigenetic changes during aging⁸.

Chromatin structural changes: Chromatin is a complex of macromolecules found only in eukaryotic cells, consisting of DNA, protein, and RNA. The primary functions of chromatin include, among others, to wrap up DNA into a more compact nature, to prevent DNA damage, and to control gene expression and DNA replication. The primary protein components of chromatin are histones that compact the DNA. It has been recently reported that significant chromatin structural changes occur during physiological aging and senescence. These alterations range from alterations in the nuclear envelope and the structure of chromosome territories within the nucleus to changes in nucleosome positioning and histone modifications⁴. How chromatin organization influences aging and is altered by it and the related process of cellular senescence is only beginning to be explored.

Practical ideas based on the concept of aging: although all age-related diseases are more frequent in aged individuals, aging in itself cannot be considered a disease. If aging is considered as a disease, in an ideal condition a disease-free state could be achieved during all the life. However, if aging is not considered as a disease, our approach towards aging interventions should be converted from the so-called anti-aging treatments to achieving healthy aging. But what is healthy aging? Health is often described either as the absence of diseases or as a vague concept of well-being, without having any objective measurements for that concept⁹.

There is no doubt that almost all the organs or systems changes more or less their function during aging, but the symptoms of these changes should not be confounded with symptoms of a disease, and thus, the individual should not be treated as having a disease, as they can be subjected from pharmacological treatments inadequate for his/her aging or deprived of a treatment for suspecting some organ damage. As an example we will shortly develop the case of overdiagnosis of chronic kidney disease (CKD) in the aging.

The gold standard for the diagnostic of renal failure is to measure the Glomerular Filtration Rate (GFR) which is usually achieved by measuring the renal creatinine clearance. As the clearances studies require urine collection for some period of time, which is a tedious and sometimes unavailable procedure, a number of formulae to estimates GFR (eGFR) from blood creatinine levels have emerged (10). The use of some of these formulae may induce to undesirable/serious consequences for the healthy aged, that includes:

- a) Use for eGFR estimation formulae not validated for persons aged >70 years.
- b) To set the boundary between renal health and renal disease in the critical value of eGFR < 60 ml/min/m² regardless of age, neglecting the well-established decrease of GFR according to age¹¹.

c) The increased sensitivity of the tests to discover early CKD has been enhanced at expenses of specificity, thus many healthy subjects are wrongly classified as having a CKD by eGFR calculation.

The inobservance of the above considerations may lead to the adverse situation that aged persons with a GFR normal for his age, may be classified as suffering from CKD. As a result, apart for the exclusion in clinical trials, may be deprived from medical treatments or surgical procedures in whom the prospect of the medicament or the guidelines contraindicate the treatment in cases of CKD¹².

REFERENCES

1. da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging-Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev.* 2016;29:90-112.
2. Barja G, Herrero A Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals. *FASEB J* 2000;14:312-318.
3. Chandrasekaran A, Idelchik MDPS, Melendez JA. Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol.* 2017;11:91-102.
4. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153:1194-1217.
5. Orgel LE The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. *Proc Natl Acad Sci United States* 1963;49:517-521.
6. Milholland B, Suh Y, Vijg J. Mutation and catastrophe in the aging genome. *Exp Gerontol.* 2017 Aug;94:34-40.
7. Park JH, Yoo Y, Park YJ. Epigenetics: Linking Nutrition to Molecular Mechanisms in Aging. *Prev Nutr Food Sci.* 2017 Jun; 22(2): 81-89.
8. Zhou X, Sen I, Lin XX, Riedel CG. Regulation of Age-related Decline by Transcription Factors and Their Crosstalk with the Epigenome. *Curr Genomics.* 2018;19:464-482.
9. Rattan SI. Aging is not a disease: implications for intervention. *Aging Dis.* 2014;5:196-202.
10. Musso CG, Álvarez-Gregori J, Jauregui et al Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *Int Urol. Nephrol.* 2016; 48:1105-10.
11. Fehrman-Ekholm I, Skepoholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38(1):73-7.
12. Alvarez Gregori J.A., R.N., Mena C., Ardanuy R., Jauregui R. Macias-Nuñez

JF. The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 2011; 15:480-484

CORRESPONDENCE:

José Miguel López-Novoa
Professor of Human Physiology
Department of Physiology and Pharmacology
Faculty of Medicine
University of Salamanca
Spain Corresponding author:
Email: [jmlnovoa @ gmail.com](mailto:jmlnovoa@gmail.com)