



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA

Coordinador:

Luciano Domínguez Soto

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

Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XXIV, NÚMERO 5 SEPTIEMBRE - OCTUBRE 2015

Contenido

Síndrome de boca ardorosa	1
Actualidades en el escrutinio del cáncer de próstata	4
Enfermedad por hígado no alcohólico	7

Síndrome de boca ardorosa

El síndrome de boca ardorosa (SBA) es un padecimiento crónico caracterizado por una sensación dolorosa de ardor, quemazón, escozor u otro tipo de disestesia en alguna zona de la mucosa de la boca, principalmente la lengua, sin que se presenten signos de alteración en ella y sin que existan alteraciones que la expliquen en los exámenes de laboratorio. Se ha conocido también como: glosodinia, estomatodinia, glosopirosis, estomatopirosis, glosalgia, disestesia oral, lengua dolorosa y otros. Es importante hacer hincapié en que el dolor debe de referirse como ardoroso en la superficie de la mucosa y que sus características no correspondan con alguna de las entidades incluidas en la Tercera Clasificación Internacional de Cefaleas (ICHD-3).

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de que no existen estudios epidemiológicos precisos sobre la evolución natural de la enfermedad y el momento preciso de aparición del fenómeno, se estima que su prevalencia varía entre el 0.1% y el 7.9%, aunque hay reportes de análisis epidemiológicos que al utilizar criterios de diagnóstico imprecisos, reportan una prevalencia hasta entre el 18% y el 40%. Afecta fundamentalmente a la mujer con un radio de 7:1, especialmente después de los

cincuenta años, y en estudios realizados en los Estados Unidos de América se estima una incidencia anual de alrededor de 11 casos nuevos por 100,000 habitantes. En la mitad de los pacientes la sintomatología tiende a desaparecer después de 6 o 7 años de evolución; sin embargo, esta entidad nosológica por sí misma, disminuye significativamente la calidad de vida y produce severos cuadros de angustia. No obstante lo anterior, el SBA presenta una elevada comorbilidad con trastornos de naturaleza psiquiátrica como son las alteraciones en los estados de ánimo y en la personalidad del paciente.

FISIOPATOLOGÍA

Existen estudios que sugieren que en el SBA se producen mecanismos neuropáticos que afectan tanto al sistema nervioso periférico como al central, con disfunciones sensoriales. Se ha demostrado una disminución en la densidad de las fibras nerviosas intraepiteliales y subpapilares, con cambios que sugieren degeneración axonal. De hecho, se han propuesto y parcialmente demostrado tres diferentes mecanismos de producción:

1. Entre el 50 y el 65% de los casos, se puede presentar una neuropatía en los axones de pequeño diámetro que inervan a

la mucosa oral.

2. Entre el 20 y el 25% de los casos, la signo-sintomatología puede explicarse mediante la presencia de una neuropatía de los nervios lingual, mandibular o trigeminal.

3. Entre el 20 y el 40% de los casos, al parecer existe una pérdida central de la inhibición sensorial nociceptiva del trigémino.

En cuanto a la neuropatía de axones de pequeño diámetro que capturan la actividad sensitiva de la mucosa oral, se ha detectado que el número de axones que la inervan, es inversamente proporcional a la duración de los síntomas. No obstante lo anterior, se ha demostrado también que los pacientes con SBA presentan una pérdida significativa de los axones epiteliales de pequeño diámetro de la mucosa lingual, en comparación con el grupo control, mediante estudios de Densidad de Fibras Nerviosas Epidérmicas (ENFD). Por otro lado, se ha encontrado también un fenómeno de externalización celular, tanto del receptor acoplado a túbulos iónicos de potenciales transitorios del vaniloide 1 (TRPV1) como el del receptor 2X₃ de las purinas (P2X₃), cuya actividad desencadena la sensación de ardor, además de la liberación del factor de crecimiento neuronal (NGF), el cual es un agonista directo del TRPV1 y de trifosfato de adenosina (ATP), que es considerado como el principal potenciador de la función del P2X₃.

En cuanto a la posibilidad de neuropatía lingual, mandibular o trigeminal, puede alterarse la función incluso, del trigémino en toda su extensión, de tal forma que el SBA puede considerarse como un dolor fantasma de la mucosa oral, ya que cuando se bloquea la transmisión de la cuerda del tímpano del nervio facial, cuya función estriba en ejercer un efecto de regulación inhibitoria sobre el trigémino, se incrementan sus trenes de depolarización, lo que se manifiesta como dolor en la mucosa oral. La lesión del trigémino y la del nervio intermediario de Wrisberg, también pueden presentarse a unos cuantos milímetros de su ingreso al tallo cerebral, con lesiones desmielinizantes que permiten la superposición de axones normales sobre axones desmielinizados, provocando un fenómeno de anisotropía fraccional reducida que se caracteriza por descargas subumbrales que no producen un potencial de acción, pero que influyen sobre su propio potencial de membrana y sobre el de las membranas de neuronas adyacentes, lo que culmina con la producción de modificaciones en la dirección y velocidad de conducción no solo del axón afectado, sino la de sus vecinos, activando a los axones delgados nociceptivos (A- δ) con trenes de descargas de alta frecuencia. Este fenómeno también se ha explicado a través de la externalización de los receptores N-Metil, D-Aspartato dependientes (NMDAR), los que al ser activados por las vías glutamatérgicas, producen un fenómeno de hipersensibilidad. El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) también promueve la liberación de los ácidos glutámico y aspártico, activando a los NMDAR e inhibiendo a los receptores GABA_A, lo que incrementa la aferentación del trigémino.

La pérdida central de la inhibición sensorial nociceptiva del trigémino se ha explicado mediante distintos mecanismos; por ejemplo, en los pacientes con SBA, al parecer existe una disminución de la inhibición presináptica dopaminérgica, fenómeno que incrementa la liberación de dopamina en el espacio interneuronal y la disminuye en el espacio nigro-estriado, especialmente en el putamen, lo cual produce una pérdida de la inhibición sensorial nociceptiva del trigémino, al desencadenar una disminución de la actividad descendente del circuito dopaminérgico inhibitorio del estriado, provocando la sensación de ardor en la mucosa oral.

CUADRO CLÍNICO

Se trata de un proceso severo, incapacitante y crónico de dolor urente o ardoroso, picazón o incomodidad de la mucosa oral, que afecta fundamentalmente a la lengua, cuya duración sin remisión, es por lo menos de 4 meses. Se inicia generalmente en el tercio anterior de la lengua y de allí, se extiende a sus bordes y posteriormente al dorso; en ocasiones también se manifiesta en la porción anterior del paladar, en los labios y en la encía. El dolor es continuo y su intensidad, la que habitualmente no se agrava, es de moderada a severa, aunque puede fluctuar a lo largo del día. Con base en el comportamiento de la sintomatología del síndrome de boca ardorosa, algunos autores han descrito tres variantes clínicas del mismo: El tipo 1 que corresponde al paciente que no presenta sintomatología o esta es mínima al despertar por las mañanas, aumentando a lo largo del día hasta alcanzar su máxima intensidad hacia la tarde/noche (gradual progresivo), la cual desaparece durante la ingestión de los alimentos y al dormir. En el tipo 2, el ardor está presente desde que despierta y se mantiene a lo largo del día (persistente). Este subgrupo con frecuencia, presenta modificaciones extremas y repentinas en los estados de ánimo así como en los patrones de alimentación y tiende a aislarse socialmente, lo que podría relacionarse con alteraciones en el patrón del sueño; llegan a presentar incluso, hipofunción glandular salival asociada al uso de medicamentos antidepresivos, lo que acentúa o mantiene el ardor de manera constante. El tipo 3 que es el menos frecuente, se caracteriza porque los síntomas son intermitentes, lo que le permite al paciente descansar de la sintomatología por períodos de horas e incluso en algunas ocasiones, hasta de días. En estos casos es conveniente evaluar la existencia de estados intermitentes de ansiedad o posibles reacciones alérgicas, principalmente a aditivos alimenticios. Aunque esta clasificación no es aceptada de manera unánime, parece resultar de utilidad para ayudar a identificar y evaluar los posibles factores locales y sistémicos asociados al desarrollo del trastorno neuropático, inductor del malestar doloroso.

El diagnóstico del SBA es fundamentalmente clínico, por lo que se basa en la descripción subjetiva de los síntomas que describe el paciente y en la exclusión de factores desencadenantes locales o sistémicos que pudieran ocasionar un padecimiento con sintomatología similar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aún a pesar de no identificarse a simple vista alteraciones que expliquen el ardor, el clínico siempre debe descartar la existencia de factores locales, sistémicos y psicológicos que pudiesen estar relacionados con la presencia e intensidad del malestar. Entre los factores locales que tienen que considerarse como posibles causales de ardor bucal crónico deben incluirse: 1. Agentes físicos (bordes cortantes de dientes o aparatos intrabucales, prótesis dentales completas que reduzcan la acción y extensión de la musculatura lingual, hábitos parafuncionales que promuevan la fricción de la lengua y otras zonas de la mucosa y galvanismo por contacto de metales distintos); 2. Agentes químicos que puedan ocasionar quemaduras o reacciones de contacto (por ejemplo, residuos de monómeros de materiales dentales, saborizantes, colorantes y otros aditivos de alimentos o medicamentos, medicamentos de uso local, etc.); 3. Agentes microbianos como *Candida spp* y otras especies microbianas que han sido aisladas con mayor frecuencia en pacientes con SBA en comparación con sujetos sanos, entre las que se incluyen *Helicobacter pilori*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *S. aureus*, aunque se desconoce si participan realmente en el desarrollo de esta condición o es transitorio su incremento por otros factores, por lo que no se justifican medidas terapéuticas para su erradicación. 4. Enfermedades inflamatorias ulcerativas crónicas de la mucosa bucal de naturaleza local o sistémica, tales como glositis migratoria benigna, lesiones liquenoides, liquen plano erosivo, penfigoide de membranas mucosas y otros, los que a diferencia del SBA, presentan lesiones evidentes ante un cuidadoso examen bucal, se exacerban a la ingesta de alimentos irritantes y responden favorablemente a la acción de medicamentos corticosteroides tópicos y otros agentes de acción anti-inflamatoria, específicos para este tipo de padecimientos (ver Boletines de Información Clínica y Terapéutica 2003, Vol. XII, No. 3 y 2006, Vol. XV, No. 6).

Las alteraciones sistémicas asociadas de manera significativa a la presencia de SBA, incluyen principalmente a las asociadas al desarrollo de hiposalivación por causas diversas, pues hay estudios que muestran que en los pacientes con este síndrome, se altera con mayor frecuencia de lo que se observa en la población general, la producción y composición salival. Otros factores sistémicos posiblemente implicados en la aparición de SBA, incluyen a los estados carenciales (deficiencias de vitamina B12, B6, ácido fólico, vitamina C y Zinc), a los cambios hormonales (reducción en los niveles de estrógenos) y a la diabetes *mellitus*. Asimismo, existe una notable asociación entre el SBA y las etapas peri y postmenopáusicas, ya que alrededor del 90% de las mujeres con esta enfermedad, se encuentran curiosamente, en este período de la vida. Aunque se ha sugerido que la aparición de SBA es influenciado por los cambios hormonales, la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos solo ha producido alivio de la sintomatología dolorosa en un número limitado de casos. La variabilidad en la respuesta a esta terapia, podría estar relacionada con la variación en

cuanto a la presencia y expresión de los receptores específicos de los estrógenos, a nivel de los componentes celulares de la mucosa bucal.

Con respecto a factores psicógenos, existen estudios que sugieren que éstos pudieran jugar un papel importante en el desarrollo del SBA, ya que muchos de los pacientes presentan síntomas de ansiedad, depresión, cancerofobia y trastornos de personalidad; así como una mayor tendencia a la somatización y otros síntomas psiquiátricos; sin embargo, aún persiste la controversia sobre si la depresión y la ansiedad, son agentes causales o bien, son la consecuencia directa del sufrimiento del paciente ante la gravedad de los síntomas. Asimismo, es bien sabido que las disfunciones psicológicas son muy frecuentes entre los pacientes con diversas condiciones caracterizadas por la presencia de dolor crónico, en los cuales, al igual que en el SBA, el componente psicógeno del dolor puede ser el resultado de la dificultad que experimentan los pacientes, para hacer frente a su sufrimiento y angustia.

MÉTODOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO

Es importante hacer hincapié, en que el diagnóstico es predominantemente de naturaleza clínica y que depende de la descripción subjetiva de la signo-sintomatología que el paciente describe de su propio padecimiento y del interrogatorio que el médico dirige al practicar la historia clínica. Sin embargo, durante los últimos años se han descrito una serie de estudios que nos permiten evaluar algunas de las características funcionales del trigémino, cuantificar la sensibilidad gustativa de la mucosa lingual (QST), medir la densidad de los axones nerviosos epidérmicos de la mucosa de la lengua (ENFD) y observar imágenes obtenidas mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y Resonancia Magnética Nuclear (MRI), estudios con los que al parecer, se puede establecer un diagnóstico más acorde con la fisiopatología del SBA, de tal forma que mediante estos estudios podemos evaluar en cierta medida, el nivel anatómico que se encuentra involucrado en el desarrollo del SBA.

La neuropatía de axones de pequeño diámetro que capturan la actividad sensitiva de la mucosa oral, puede ser evaluada a través de varios mecanismos. Se han medido por ejemplo, mediante pruebas de sensibilidad cuantitativa (QST), los umbrales de sensibilidad al calor y al frío, utilizando electrodos específicos para la mucosa oral, lo que ha permitido demostrar en la mayoría de los casos, un incremento en el umbral de detección de la sensibilidad tanto al calor como al frío, a los que se les denomina signos sensoriales negativos, ya que el paciente de manera contrastante, presenta hipoestesia a estos dos estímulos de temperatura.

También se ha encontrado mediante estudios de ENFD, disminución significativa de los axones epiteliales de pequeño diámetro de la mucosa lingual en los pacientes con SBA, así como de las terminaciones subepiteliales. A este mismo respecto, mediante estudios inmunohistoquímicos

de biopsias de la mucosa lingual, se ha demostrado la externalización celular tanto del TRPV1 como el P2X3, así como la presencia del NGF.

La neuropatía de los nervios lingual, mandibular y trigeminal en cambio, puede sospecharse en el momento en que las QST muestran una respuesta dual, con datos tanto de hipo como de hiperestesia al calor y al frío, lo que sugiere desde un punto de vista fisiopatológico, activación en la transmisión de la señal a través de axones nociceptivos A-δ. Por otro lado, las QST con electrogustatometría muestran que en los pacientes con SBA, se eleva el umbral de excitación para la detección de la sensibilidad gustativa, disminuyendo la capacidad para la detección de los sabores, en contraste con la disminución del umbral para la detección de la sensibilidad a la sensación de picazón es decir, estos pacientes son más sensibles a esta sensación y menos sensibles a la detección de los sabores.

La pérdida central de la inhibición sensorial nociceptiva del trigémino puede sospecharse cuando la habituación del reflejo de parpadeo y maseterino es deficiente o ausente, ante los estímulos que se aplican al nervio supraorbitario, lo que implica un acentuado decremento en la inhibición de estos reflejos, por disminución de la actividad dopaminérgica descendente del estriado. De la misma

manera con el uso de la PET, se ha encontrado que en los pacientes con SBA disminuye significativamente la actividad dopaminérgica nigro-estriada.

TRATAMIENTO

Hasta ahora no existe un régimen terapéutico único o definido para el control de esta enfermedad, por lo que una vez realizado el diagnóstico diferencial, el tratamiento deberá individualizarse; considerando que su abordaje es multidisciplinario, aunque dirigido invariablemente, por el especialista en patología bucal, quien es el experto en este campo.

En el cuadro I, se presenta un grupo de agentes farmacológicos tanto de acción tópica como sistémica, que han sido utilizados en el tratamiento del SBA; sin embargo, dada la complejidad de esta entidad nosológica, una vez que se sospecha su diagnóstico, el paciente deberá de remitirse con el especialista en medicina bucal o patología bucal, quien se encargará de estadificarlo y con base en ello, decidir la mejor terapéutica para su control. El seguimiento de cada paciente debe acompañarse de una valoración periódica, en la que el especialista determinará el grado de mejoría clínica que subjetivamente manifiesta el enfermo, como resultado de las medidas terapéuticas adoptadas para su control.

Cuadro I.
Algunos agentes terapéuticos utilizados para el control del ardor en SBA

Acción tópica		Acción sistémica	
Medicamento	Dosis	Medicamento	Dosis
Capsaicina	3-4 veces al día	Clonazepam	0.5-3 mg/día
Clonazepam	0.25-0.50 mg/día	Clordiazepóxido	5-30 mg/día
Benzidamina al 0.15%	15 ml 3 veces/día	Amitriptilina	12.5-25 mg/día
		Amisulprida	50 mg/día
		Paroxetina	20 mg/día
		Sertralina	50-100 mg/día
		Gabapentina	100-300 mg cada 8 horas
		Lamotrigina	25-50 mg/día
		Baclofeno	5 mg cada 8 horas



Actualidades en el escrutinio del cáncer de próstata

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata (CaP) es una de las neoplasias más comunes a nivel mundial y su frecuencia ha incrementado, no solo en los países occidentales, sino también en naciones orientales y en aquellas en vías de desarrollo. De acuerdo a estimaciones del proyecto

GLOBOCAN 2012, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud, el CaP fue el tumor maligno con mayor incidencia en México, con 14016 nuevos casos (27.3 casos por 100,000 habitantes) y la mortalidad más elevada (16.5% de las muertes por cáncer en varones) en el año 2012. Diversos factores como la edad, raza y estilo de vida (hábitos dietéticos y ejercicio) podrían estar

involucrados en su desarrollo; no obstante, el más importante parece ser el componente genético, ya que si un familiar directo (padre, hermano o hijo) tuvo CaP, existe mayor posibilidad de padecerlo. Éste es diagnosticado, en la mayoría de las ocasiones, en pacientes mayores de 40 años y el 97% de los tumores clínicamente significativos se detectan después de los 50 años. A este fenómeno debemos sumar el hecho de que la población añosa, así como la expectativa de vida y riesgo de exposición a carcinógenos, se incrementará progresivamente en los años por venir.

ANTECEDENTES

En la década de los años 70, alrededor de una tercera parte de los pacientes con CaP eran identificados en etapas avanzadas y su pronóstico era muy pobre. En aquel entonces, la única estrategia para detectarlo era el tacto rectal. Desafortunadamente, para el momento en que los tumores se volvían palpables, la mayoría eran ya incurables. Esto motivó el surgimiento de algunos marcadores que tenían como objetivo permitir la detección temprana de la enfermedad.

A finales de los 80 se introdujo el Antígeno Prostático Específico (APE), una proteína producida prácticamente de manera exclusiva por el epitelio prostático, que puede ser medida en sangre periférica y cuyas concentraciones suelen ser mayores en hombres con CaP que en sujetos sin cáncer.

Por esta razón, su uso se popularizó y, en los países en los que se adoptó como un método de escrutinio, se observó un cambio epidemiológico, debido a que menos pacientes se presentaron con enfermedad metastásica, y se identificaron más casos de CaP en estadios tempranos, con menor grado de agresividad y niveles más bajos de APE. Sin embargo, no había estudios que analizaran si esta estrategia tenía un impacto benéfico en la supervivencia de la población masculina.

CONTROVERSIARECIENTE

En teoría, el objetivo de todo programa de escrutinio es identificar una enfermedad potencialmente letal durante la etapa más temprana posible (incluso antes de que se manifieste clínicamente) y que el diagnóstico y tratamiento oportunos con intención curativa, permitan reducir los índices de mortalidad secundarios a dicha patología en una población determinada.

En un inicio, el uso del APE fue autorizado para la detección oportuna del CaP a pesar de que su especificidad no era lo suficientemente alta, ya que se pensó que podría discriminar totalmente entre alteraciones benignas y malignas debido a los mayores

niveles de expresión por parte de las células neoplásicas. Su aplicación se difundió ampliamente y, en los países desarrollados, se implementaron programas masivos para escrutinio de CaP. En consecuencia, en los Estados Unidos de América (EUA) por ejemplo, se incrementó el número de casos nuevos diagnosticados, alcanzando su incidencia máxima al inicio de los años 90. Este hecho se acompañó de un aumento dramático en el número de procedimientos de diagnóstico invasivos como la biopsia de próstata guiada por ultrasonido transrectal. Estos, además de no estar libres de riesgos y complicaciones, mostraron una exactitud cuestionable, con resultados falsos positivos de 25 a 40%, lo cual indica que una cantidad no despreciable de biopsias prostáticas fueron realizadas de forma innecesaria. De manera paralela, el uso indiscriminado del APE en los países desarrollados produjo la "sobredetección" y "sobretreatmento" de tumores en estadios muy tempranos y con poca agresividad en los que el tratamiento radical (quirúrgico o radioterapéutico), tuvo secuelas que impactaron negativamente la calidad de vida de muchos pacientes con efectos adversos como la disfunción eréctil, incontinencia urinaria y efectos gastrointestinales, sin que pudiera demostrarse un verdadero beneficio en términos de supervivencia.

Todos estos inconvenientes generaron inquietudes en los investigadores a nivel internacional, lo que motivó que en la década de los 90 se iniciaran en EUA y Europa dos grandes estudios prospectivos y aleatorizados para determinar si los programas de escrutinio masivo con APE lograban disminuir la mortalidad por CaP. Los resultados de ambos estudios, que en conjunto incluyeron más de 238,000 varones con un seguimiento de 8 a 11 años, fueron publicados en 2009, concluyendo que no existió un beneficio substancial en términos de supervivencia con el escrutinio basado en APE. En consecuencia, la Fuerza de Tarea de los Servicios Preventivos de los EUA (USPSTF, por sus siglas en inglés) emitió una recomendación en contra del uso del APE como método de detección oportuna del CaP, generando una gran controversia internacional entre las instancias más prestigiadas en los ámbitos urológicos, oncológicos, epidemiológicos y de salud pública. Esta postura fue considerada como extrema por diversas asociaciones científicas debido a los defectos metodológicos de los estudios en los que se basó dicha recomendación. Por tal motivo y tomando en cuenta las desventajas del APE como método de detección, se han emitido sugerencias más balanceadas que tienen como propósito fomentar el uso aún más juicioso del APE, sin ignorar los factores predisponentes de cada paciente (p.ej. el riesgo familiar y su edad) y su expectativa de vida, para así lograr un escrutinio más "inteligente", que disminuya el número de procedimientos innecesarios mientras se diagnostica correctamente a los hombres con mayor riesgo de CaP.

RECOMENDACIONES ACTUALES

-ASOCIACIÓN UROLÓGICA AMERICANA

La detección oportuna de CaP mediante el uso de APE se debe ofrecer cada dos años a varones entre 55 y 69 años de edad, siempre bajo el precepto de la toma de decisiones conjuntas entre el médico y el paciente. Los menores de 40 o mayores de 69 años no deben ser incluidos de manera rutinaria en programas de escrutinio. La evidencia es insuficiente para recomendarlo a pacientes entre 40 y 54 años.

-ASOCIACIÓN AMERICANA DE CÁNCER

La detección oportuna de CaP con APE se debe ofrecer a varones con una expectativa de vida de al menos 10 años para llevar a cabo una decisión plenamente informada sobre los beneficios, riesgos e incertidumbres asociadas con el proceso de escrutinio. Ésta se debe plantear a partir de los 50 años, a excepción de aquellos con riesgo familiar o racial, en quienes se deberá ofrecer desde los 45 años; en caso de contar con múltiples familiares con CaP el escrutinio se deberá proponer desde los 40 años. Los hombres asintomáticos con una expectativa de vida menor a 10 años no deberán ser incluidos en este tipo de programas ya que, en este grupo poblacional, el beneficio de esta estrategia no supera los riesgos inherentes a la propia patología.

HERRAMIENTAS PARA MEJORAR LA EXACTITUD DEL APE

Existen algunas modificaciones que tienen como objetivo mejorar la especificidad del APE, entre ellas:

- Relación APE total / Fracción Libre: Tiene como objetivo diferenciar entre crecimiento prostático y cáncer. Tiene su mayor aplicación cuando el valor total de APE se encuentra entre 4 y 10 ng/mL. Si esta relación es menor a 10%, la posibilidad de detectar CaP es de 56% mientras que si la relación APE total/libre; es mayor a 25% la posibilidad es diagnosticar CaP es tan solo de 8%.

- Velocidad del APE: Se utiliza más en el seguimiento de pacientes que ya fueron diagnosticados y tratados por CaP, ya que su aplicación en el diagnóstico temprano es limitada.

Los valores "estandarizados" de acuerdo a la edad no se recomiendan más en la práctica diaria ya que tienen un elevado margen de error.

FACTORES NO NEOPLÁSICOS QUE ALTERAN EL APE

El APE es un marcador órgano específico pero no cáncer específico. De manera que existen otras alteraciones que

pueden elevar sus concentraciones en suero como la hiperplasia prostática, la prostatitis y la atrofia prostática. Por el contrario, existen medicamentos como los inhibidores de 5 alfa reductasa (Finasteride y Dutasteride) utilizados de manera cotidiana para el manejo del crecimiento prostático que disminuyen los niveles de APE al menos a la mitad del valor real.

Todos estos factores deben ser considerados al momento de evaluar a un paciente ya que podrían alterar el proceso diagnóstico.

SITUACIÓN EN MÉXICO

En nuestro país, de manera ocasional, se han implementado campañas temporales de detección de CaP que han tenido como finalidad concientizar a la población sobre este grave problema de salud. Sin embargo, han sido esfuerzos locales y nunca a nivel nacional. Aunque no existen lineamientos basados en información mexicana, el consenso entre especialistas de las áreas involucradas (urología, oncología, salud pública) sugiere que el uso del APE ha permitido disminuir, aunque de manera discreta, el número de pacientes que son diagnosticados con enfermedad metastásica.

NUEVOS MARCADORES

Gracias a la aplicación de técnicas moleculares, varias alteraciones genéticas del CaP han sido identificadas, lo que ha favorecido el surgimiento de nuevos marcadores potenciales. Entre ellos se incluye el PCA3 y la fusión de los genes TMRSS2-EGR los cuales continúan en evaluación para su uso en la identificación temprana así como el seguimiento del CaP.

CONCLUSIÓN

El CaP es uno de los tumores malignos más comunes a nivel internacional y México no es la excepción. Aunque el APE tiene diversos inconvenientes como herramienta de detección temprana del CaP, continúa siendo la más utilizada. Su aplicación responsable por parte de los médicos y apegada a los lineamientos internacionales, siempre otorgando información detallada sobre uso a los pacientes, permitirá obtener mejores resultados así como disminuir los riesgos asociados al "sobrediagnóstico" y "sobretretamiento".

En el caso particular de nuestro país, es necesario continuar trabajando arduamente en la concientización de la población acerca de este grave problema de salud.

El surgimiento de nuevos marcadores ofrece un panorama promisorio para mejorar el diagnóstico oportuno de esta neoplasia.

Enfermedad por hígado graso no alcohólico

Definición

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es el término empleado para describir una entidad nosológica estereotipada, caracterizada por un conjunto amplio de manifestaciones clínicas interrelacionadas que inician con la esteatosis hepática, definida ésta como el acúmulo de triglicéridos (TG) a nivel citoplasmático y que exceda el percentil 95 de hígados magros sanos, o por la presencia de gotas citoplasmáticas de TG en más del 5% de los hepatocitos. La esteatosis puede progresar a un estado de inflamación y daño celular con balonización de los hepatocitos y desarrollo de fibrosis; este tipo de lesión se conoce como esteatohepatitis la cual puede progresar hacia cirrosis en un período de 10 años en aproximadamente el 29% de los casos; adicionalmente, del 4 al 27% de los pacientes que desarrollaron cirrosis secundaria a esteatohepatitis evolucionarán finalmente a carcinoma hepatocelular.

Actualmente, el HGNA representa la patología crónica de hígado más frecuente en los países de occidente, probablemente debido al aumento en obesidad, diabetes y síndrome metabólico, cuya definición incluye la manifestación hepática propia del HGNA. Por lo anterior, se percibe en los últimos años, aumento en la prevalencia de HGNA y se espera que en el futuro cercano siga esta tendencia tanto a nivel mundial como nacional.

Epidemiología

Como se mencionó, el HGNA es una de las hepatopatías más comunes en países industrializados, la presencia de diabetes tipo 2, obesidad, hiperlipidemia y enfermedad cardiovascular son los factores de riesgo de mayor importancia y los más citados durante el establecimiento y desarrollo de la enfermedad de hígado graso.

Dependiendo del criterio diagnóstico utilizado, la prevalencia de HGNA puede fluctuar desde 1.8% hasta 46% en la población general; un estudio reciente en poblaciones disímiles estableció una prevalencia promedio de 16% en tanto que en grupos de alto riesgo llega a ser hasta de 86%, en pacientes diabéticos o con obesidad.

No existe marcador biológico alguno o prueba diagnóstica con suficiente valor predictivo positivo o negativo para HGNA por lo que el ultrasonido y la Tomografía Computada son pruebas con sensibilidad casi óptima; las enzimas hepáticas no son marcadores fehacientes de esteatosis, aunque sí predicen fibrosis particularmente al combinarlos con otros marcadores bioquímicos. Por lo anterior, la prueba “estándar de oro”

es la biopsia hepática, a pesar de tener errores de muestra y diferencias en la interpretación histológica además de sesgos de selección y confirmación.

Por otro lado, se ha descrito a través de imágenes obtenidas por resonancia magnética, que la prevalencia de HGNA es de 31% en tanto que con solo el estudio de las enzimas hepáticas, la prevalencia disminuye considerablemente y se sitúa entre un 2.8% y 9.3%.

Fisiopatología

El mecanismo de enfermedad en la EHGNA es compleja y no ha sido determinada por completo; para explicarlo se ha propuesto la teoría de los “dos golpes”; en el primero busca justificar el desarrollo de la esteatosis hepática simple y en el segundo, el estado inflamatorio que conduce al daño hepatocelular y al desarrollo de fibrosis. La esteatosis hepática es el resultado de una compleja interacción entre factores ambientales y genéticos; dentro de los ambientales, parece existir desequilibrio entre la cantidad de energía tomada de la dieta y la cantidad utilizada durante el ejercicio cotidiano. Además se sabe que en el desarrollo de esteatohepatitis participa la señalización pro-inflamatoria mediada por la activación de mecanismos de inmunidad innata; en este sentido se ha identificado que los ácidos grasos libres (AGL) activan los receptores tipo Toll (TLR por sus siglas en inglés) y con ello inician la cascada extrínseca de la apoptosis; aunado a este mecanismo, aumenta la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga dentro de los peroxisomas y la ω -oxidación dentro de retículo endoplásmico; con esto se promueve la lipotoxicidad y la formación de especies reactivas de oxígeno que a su vez inducen una variedad de mecanismos intracelulares que finalizan en el daño hepatocelular característico de la EHGNA.

Diagnóstico

El HGNA se diagnostica en pacientes asintomáticos (forma más habitual de presentación de esta enfermedad); azarosamente presentan elevación de transaminasas o gamma-glutamyl-transpeptidasa; esto puede ocurrir durante una revisión rutinaria de laboratorio o durante la realización de un ultrasonido abdominal indicado por cualquier otra patología. El diagnóstico debe apoyarse con la historia médica completa, poniendo especial atención en los factores de riesgo tales como consumo de alcohol y estilo de vida. Durante la exploración física debe medirse el peso, estatura, circunferencia abdominal, tensión arterial y el índice toraco-abdominal.

Aunque el estándar de oro para el diagnóstico del HGNA es la biopsia hepática, no influye la estrategia terapéutica en la mayoría de los casos; sin embargo, es una herramienta muy útil en el diagnóstico diferencial con otras hepatopatías y también para identificar y estratificar los estadios de progresión a nivel histopatológico durante los diversos estudios de investigación.

Para restringir la realización de biopsias hepáticas, se han diseñado varios índices predictivos de fibrosis en el HGNA, conocidos por sus siglas en inglés como BAD [Índice de masa corporal (IMC), edad, diabetes], BAAT(IMC, edad, ALT, triglicéridos), HAIR (Hipertensión, alcohol, resistencia a la insulina), BARG (IMC, edad, resistencia a la glucosa) y NAFLD fibrosis score (Edad, hiperglucemia, IMC, plaquetas, albúmina, Razón de AST/ALT) de estos, el que ha mostrado mejores resultados es el NAFLD *fibrosis score*, mismo que debe ser considerado previo a la realización de una biopsia.

La mayoría de los estudios definen al HGNA utilizando métodos indicadores de la enfermedad, tales como las enzimas hepáticas o los estudios de imagen (ultrasonido o tomografía computarizada) que aportan datos sugerentes de esteatosis hepática en personas que presentan pruebas negativas para hepatitis viral, enfermedades hepáticas autoinmunes y causas congénitas de hepatitis crónica. En cuanto al consumo de alcohol, otro factor de exclusión, se sugiere que la persona no tenga un consumo > 20 g/día con el objeto de evitar que intervenga algún daño preexistente debido a la ingesta crónica de alcohol.

Debe tenerse en cuenta que la especificidad y sensibilidad de las enzimas hepáticas es baja y los resultados pueden tener variaciones considerables en la historia clínica del paciente, por su parte el ultrasonido también tiene sensibilidad limitada cuando el grado de esteatosis es <30% y la interpretación es altamente dependiente del operador; pero existe una herramienta de

diagnóstico cada vez más utilizada llamada elastografía transitoria (FibroScan), que mide la rigidez hepática y parece correlacionar con el grado de fibrosis.

A diferencia de los métodos cualitativos (enzimas hepáticas y ultrasonido) utilizados hasta hoy para el diagnóstico y seguimiento del HGNA, la resonancia magnética con espectroscopia de protones representa el mejor método cuantitativo no invasivo para determinar el contenido de triglicéridos hepáticos. Algunas de sus limitaciones en la práctica clínica son el costo y la incapacidad para distinguir esteatosis simple de fibrosis.

Tratamiento

El manejo inicial de los pacientes con HGNA debe incluir un programa de intervención sobre el estilo de vida orientado a la reducción de peso y al incremento de la actividad física; además del tratamiento de los distintos componentes del síndrome metabólico. Se requiere al menos una disminución de 10% del peso corporal para conseguir modificaciones en las variables bioquímicas e histológicas. Se recomienda que el objetivo inicial sea el control del peso en un periodo de seis meses. En aquellos pacientes con EHGNA sin obesidad, se debe hacer mayor énfasis en el cambio de los componentes de la dieta y no en la disminución de la ingesta calórica, además de favorecer la actividad física. Los tratamientos farmacológicos de la EHGNA se dirigen a la reducción de peso, sensibilización de la insulina, antioxidantes y recientemente, a la modulación de receptores nucleares y de la microbiota intestinal. Hasta el momento se recomienda el uso de vitamina E o Pioglitazona. Sin embargo, en ausencia de información a largo plazo, en la práctica clínica deben utilizarse con cautela. El tratamiento quirúrgico para la reducción de peso no se considera un tratamiento para la EHGNA, aunque hay evidencia de que los pacientes con HGNA que se someten a cirugía bariátrica, presentan mejoría de los parámetros histológicos.

En conclusión, el tratamiento óptimo de la EHGNA sigue siendo un reto.



Mesa Directiva 2015 - 2016

Dr. Enrique Graue Wiechers
Presidente

Dr. Armando Mansilla Olivares
Vicepresidente

Dr. Fabio Salamanca Gómez
Secretario General

Dr. Germán E. Fajardo Dolci
Tesorero

Dra. Gloria Soberón Chávez
Secretaria Adjunta

Editor

Dr. Juan Urrusti Sanz †

Diseño y Formación
Luis Roberto Vidal Gómez

Impresión y Difusión
Germán Herrera Plata

Asistente Editorial
Enedina Cruz Jaimes

R.04-2007-062510263000-106

Boletín
I.C.T.
2015
Vol. XXIV
No. 5