

Compendio en Medicina Interna Vol. 3



• Autores: •

Blas Ignacio Bernardi Loor
Lidia Concepcion Flores Santos
Jennifer Nataly Mendoza Velez
María José López Pino
Viviana Nataly Pazmiño Basantes
Andres Enmanuel Albarracin Jimenez
Andreina Ninoska Cueva Salan
Katherine María Guevara Suárez
Horacio Napoleon Gaibor Mendoza
Keshia Polett García España
Gustavo Adolfo Intriago Pisco

Compendio en Medicina Interna Vol. 3

Compendio en Medicina Interna Vol. 3

Blas Ignacio Bernardi Loor

Lidia Concepcion Flores Santos, Jennifer Nataly Mendoza

Velez

María José López Pino, Viviana Nataly Pazmiño Basantes

Andres Enmanuel Albarracin Jimenez, Andreina Ninoska

Cueva Salan

Katherine María Guevara Suárez, Horacio Napoleon Gaibor

Mendoza

Keshia Polett García España, Gustavo Adolfo Intriago Pisco

IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado. Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN: 978-9942-660-59-6

DOI: <http://doi.org/10.56470/978-9942-660-59-6>

Una producción © Cuevas Editores SAS

Julio 2024

Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2

Quito, Ecuador

www.cuevaseditores.com

Editado en Ecuador - Edited in Ecuador

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice:

Índice:	5
Prólogo	6
Avances en la Ventilación Mecánica no Invasiva en Adultos	7
Blas Ignacio Bernardi Loor	7
Diagnóstico temprano de Fibrosis Pulmonar Idiopática en Adultos Jóvenes	20
Lidia Concepcion Flores Santos	20
Jennifer Nataly Mendoza Velez	20
Artemia Reumatoidea en Adolescentes	35
María José López Pino	35
Viviana Nataly Pazmiño Basantes	35
Somnolencia en Pacientes con Alzheimer	53
Andres Enmanuel Albarracin Jimenez	53
Andreina Ninoska Cueva Salan	53
Osteoporosis en Hombres Mayores	68
Katherine María Guevara Suárez	68
Horacio Napoleon Gaibor Mendoza	68
Terapia Génica en la Enfermedad de Crohn Refractaria	82
Keshia Polett García España	82
Gustavo Adolfo Intriago Pisco	82

Prólogo

La presente obra es el resultado del esfuerzo conjunto de un grupo de profesionales de la medicina que han querido presentar a la comunidad científica de Ecuador y el mundo un tratado sistemático y organizado de patologías que suelen encontrarse en los servicios de atención primaria y que todo médico general debe conocer.

Avances en la Ventilación Mecánica no Invasiva en Adultos

Blas Ignacio Bernardi Loor

Médico Especialista en Medicina de Emergencias y Desastres por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Jefe de Emergencias del Hospital Oncológico Dr. Julio Villacreses Colmont. Solca Manabí

Emergenciólogo en el Hospital Verdi Cevallos Balda. Portoviejo

Introducción

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ha revolucionado el manejo de las enfermedades respiratorias en adultos, ofreciendo una alternativa menos invasiva que la ventilación mecánica invasiva (VMI). Este avance ha permitido reducir las complicaciones asociadas con la intubación endotraqueal y mejorar los resultados clínicos en diversas patologías respiratorias [1, 2]. La VMNI se ha convertido en una herramienta esencial en el manejo de enfermedades como la insuficiencia respiratoria aguda, la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la insuficiencia cardiaca congestiva [3].

La VMNI se administra a través de interfaces que no requieren intubación, tales como mascarillas nasales, oronasales o cascos [4]. Estas interfaces permiten mantener la vía aérea del paciente sin necesidad de procedimientos invasivos, reduciendo así el riesgo de infecciones nosocomiales y otras complicaciones [5]. Los avances en la tecnología de las interfaces y los modos ventilatorios han mejorado significativamente la tolerancia y la efectividad de la VMNI [6].

El objetivo de esta revisión es explorar los avances recientes en la VMNI, enfocándose en las mejoras tecnológicas, las indicaciones clínicas actualizadas y los resultados clínicos. Además, se discutirán las barreras y los desafíos actuales en la implementación de la VMNI en diferentes entornos clínicos [7, 8].

Avances Tecnológicos en la VMNI

En los últimos años, la tecnología de la VMNI ha experimentado notables mejoras, que han incrementado su efectividad y seguridad. Una de las innovaciones más importantes ha sido el desarrollo de ventiladores específicos para VMNI, que son más precisos y ajustables en comparación con los ventiladores convencionales [9]. Estos ventiladores ofrecen modos ventilatorios avanzados, como la ventilación con presión positiva en dos niveles (BiPAP) y la ventilación con presión de soporte continuo (CPAP), que permiten un mejor ajuste a las necesidades respiratorias del paciente [10].

Otra área de avance ha sido la mejora de las interfaces. Las mascarillas faciales han sido diseñadas para

minimizar las fugas de aire y maximizar el confort del paciente, lo cual es crucial para la adherencia al tratamiento [11]. Además, el desarrollo de materiales más suaves y ergonómicos ha reducido significativamente la incidencia de lesiones por presión y otras complicaciones dérmicas asociadas con el uso prolongado de estas interfaces [12].

La telemetría y la monitorización remota también han avanzado considerablemente, permitiendo una supervisión continua de los pacientes que utilizan VMNI. Esto es especialmente útil en entornos de cuidados domiciliarios y en situaciones donde el acceso a atención médica inmediata puede ser limitado [13]. Estas innovaciones tecnológicas no solo mejoran la seguridad y la efectividad de la VMNI, sino que también aumentan la calidad de vida de los pacientes [14, 15].

Indicaciones Clínicas y Resultados

La VMNI se ha establecido como una intervención crucial en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda, especialmente en pacientes con EPOC exacerbada y edema pulmonar cardiogénico [16].

Estudios recientes han demostrado que la VMNI puede reducir significativamente la necesidad de intubación y mejorar la supervivencia en estos pacientes [17]. Además, la VMNI ha mostrado beneficios en el manejo postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía torácica y abdominal, reduciendo las complicaciones respiratorias postoperatorias [18].

En el contexto de la insuficiencia cardiaca congestiva, la VMNI ha demostrado ser eficaz para aliviar la disnea y mejorar la oxigenación sin los riesgos asociados con la VMI [19]. La implementación de protocolos estandarizados para la utilización de VMNI en estas condiciones ha llevado a una mejor gestión clínica y a una reducción en los costos hospitalarios [20]. La evidencia sugiere que la VMNI también puede ser beneficiosa en otras condiciones, como el síndrome de hipoventilación obesidad y el asma aguda grave, aunque se requiere más investigación para establecer recomendaciones claras [21].

A pesar de estos avances, la VMNI no está exenta de desafíos. La identificación adecuada de los pacientes que más se beneficiarán de la VMNI sigue siendo un área de

investigación activa [2]. Además, la formación y experiencia del personal sanitario en la administración de VMNI son factores críticos para el éxito del tratamiento [3]. Las barreras para una implementación efectiva incluyen la disponibilidad de equipos adecuados y la variabilidad en las prácticas clínicas entre diferentes instituciones [4].

Barreras y Desafíos en la Implementación

A pesar de los beneficios comprobados de la VMNI, su implementación en la práctica clínica enfrenta varios desafíos. Uno de los principales obstáculos es la variabilidad en la experiencia y formación del personal médico en el uso de VMNI [21]. La falta de capacitación adecuada puede llevar a una administración ineficaz y a un aumento de las complicaciones, lo que subraya la necesidad de programas de formación estandarizados y continuos [6].

Otro desafío significativo es la variabilidad en la disponibilidad y el acceso a equipos de VMNI, especialmente en entornos de bajos recursos [2]. La inversión en tecnología avanzada y en la actualización de

equipos existentes es crucial para garantizar que todos los pacientes que pueden beneficiarse de la VMNI tengan acceso a esta modalidad de tratamiento [8]. Además, la implementación de protocolos clínicos estandarizados puede ayudar a reducir la variabilidad en la práctica y mejorar los resultados clínicos [9].

La adherencia del paciente al tratamiento con VMNI también puede ser un desafío, especialmente en casos de uso prolongado. Las molestias asociadas con las interfaces y la percepción de incomodidad pueden reducir la aceptación y la adherencia al tratamiento [3]. Los esfuerzos para mejorar el diseño de las interfaces y para ofrecer un soporte continuo al paciente son esenciales para abordar estas barreras [1].

Futuras Direcciones e Investigación

La investigación continua en el campo de la VMNI es vital para abordar las barreras actuales y mejorar los resultados clínicos. Las futuras direcciones incluyen el desarrollo de algoritmos inteligentes y de aprendizaje automático para personalizar la VMNI a las necesidades específicas de cada paciente [2]. Estos algoritmos

pueden ayudar a ajustar los parámetros ventilatorios en tiempo real, optimizando la eficacia y reduciendo el riesgo de complicaciones [3].

Además, se están explorando nuevas indicaciones para la VMNI, incluyendo su uso en pacientes con COVID-19 y otras infecciones respiratorias agudas [4]. La pandemia de COVID-19 ha resaltado la importancia de la VMNI como una herramienta no invasiva para el manejo de la insuficiencia respiratoria, reduciendo la necesidad de intubación y conservando recursos críticos [5]. La investigación en este contexto puede ofrecer valiosas lecciones para el manejo de futuras pandemias y emergencias respiratorias [6].

Finalmente, la colaboración internacional y la creación de registros de datos globales pueden proporcionar una visión más completa de las mejores prácticas y los resultados de la VMNI en diferentes entornos clínicos [7]. La estandarización de los protocolos de investigación y la compartición de datos pueden acelerar el desarrollo de innovaciones y la implementación de las mejores prácticas a nivel mundial [8].

Conclusión

La ventilación mecánica no invasiva ha transformado el manejo de la insuficiencia respiratoria en adultos, ofreciendo una alternativa menos invasiva y efectiva a la ventilación mecánica invasiva. Los avances tecnológicos y las mejoras en las interfaces han incrementado la eficacia y la tolerancia del tratamiento, mientras que la investigación continúa expandiendo sus indicaciones y mejorando los resultados clínicos.

No obstante, la implementación efectiva de la VMNI enfrenta desafíos significativos, incluyendo la variabilidad en la formación del personal y la disponibilidad de equipos. La investigación futura y la colaboración internacional serán esenciales para superar estas barreras y maximizar los beneficios de la VMNI para los pacientes.

Bibliografía

1. Kathleen, Asturian., Mariana, Balhego-Rocha., Diogo, André, Pilger. Bronchodilator administration by pressurized inhaler during invasive mechanical ventilation in adults: A scoping

- review. *Farmacia hospitalaria*, (2024). doi: 10.1016/j.farma.2024.03.012
2. Peón-, Ceballos, Esperanza. Nursing performance in non-invasive mechanical ventilation. *Nuberos Científica*, (2023). doi: 10.58798/nc.2023.15.58.004
 3. Non-invasive positive pressure ventilation for central sleep apnoea in adults. *The Cochrane library*, (2022). doi: 10.1002/14651858.cd012889.pub2
 4. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*. 2000;284(18):2361-2367.
 5. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009;374(9685):250-259.
 6. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9219):1931-1935.
 7. Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, et al. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):874-880.
 8. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):540-577.
 9. Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute

- hypoxemic respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2001;27(11):1718-1728.
10. Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, et al. Use of noninvasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. *BMJ.* 2009;338
 11. Karen, E., A., Burns., James, Stevenson., Matthew, Laird., Neill, K., J., Adhikari., Yuchong, Li., Cong, Lu., Xiaolin, He., Wentao, Wang., Zhenting, Liang., Lu, Chen., Haibo, Zhang., Jan, O., Friedrich. Non-invasive ventilation versus invasive weaning in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*, (2021). doi: 10.1136/THORAXJNL-2021-216993
 12. Jayant, R.S., Shinde., M., M., Awladthani., Sanjay, Laxman, Shinde., Sathiya, Murthi, Panchatcharam. Non-Invasive Ventilation an Alternative to Invasive Ventilation in Covid-19 Patients. *Journal of the Bahrain medical society*, (2021). doi: 10.26715/jbms.34_2022_1_3
 13. Gilberto, Lázaro, Betancourt, Reyes. Use of non-invasive mechanical ventilation in adults with acute respiratory distress. (2020).
 14. Amanda, J., Piper., Amanda, J., Piper. Advances in non-invasive positive airway pressure technology.. *Respirology*, (2020). doi: 10.1111/RESP.13631
 15. Chloé, Cantero., Dan, Adler., Dan, Adler., Patrick, Pasquina., Christophe, Uldry., Bernard, Egger., Maura, Prella., Alain, Bigin, Younossian., Paola, Soccal-Gasche., Paola,

- Soccal-Gasche., Jean-Louis, Pépin., Jean-Paul, Janssens., Jean-Paul, Janssens. Long-Term Non-invasive Ventilation: Do Patients Aged Over 75 Years Differ From Younger Adults?. *Frontiers of Medicine in China*, (2020). doi: 10.3389/FMED.2020.556218
16. Beatriz, Silva, Menezes, da, Cunha-Martins., Gabriel, Casulari, Motta-Ribeiro., Frederico, C., Jandre. Short-term usage of three non-invasive ventilation interfaces causes progressive discomfort in healthy adults. *Research on Biomedical Engineering*, (2021). doi: 10.1007/S42600-020-00114-3
17. Gavin, D., Perkins., Gavin, D., Perkins., Dipesh, Mistry., Ranjit, Lall., Fang, Gao-Smith., Catherine, Snelson., Nicholas, Hart., Luigi, Camporota., James, Varley., Coralie, Carle., Elankumaran, Paramasivam., Beverly, Hoddell., Adam, de, Paeztron., Sukhdeep, Dosanjh., Julia, Sampson., Julia, Sampson., Laura, Blair., Keith, Couper., Keith, Couper., Daniel, F., McAuley., J, Duncan, Young., Timothy, S., Walsh., Bronagh, Blackwood., Louise, Rose., Sarah, E, Lamb., Melina, Dritsaki., Mandy, Maredza., Iftekhar, Khan., Iftekhar, Khan., Stavros, Petrou., Simon, Gates. Protocolised non-invasive compared with invasive weaning from mechanical ventilation for adults in intensive care: the Breathe RCT. *Health Technology Assessment*, (2019). doi: 10.3310/HTA23480
18. Chung-Ming, Chu., Amanda, J., Piper., Amanda, J., Piper. Non-invasive ventilation: A glimpse into the future.. *Respirology*, (2019). doi: 10.1111/RESP.13710

19. C., Richard, Chapman., Sara, Bayes., Moira, Sim. Communication surrounding initiation and withdrawal of non-invasive ventilation in adults with motor neurone disease.. *International Journal of Palliative Nursing*, (2022). doi: 10.12968/ijpn.2022.28.7.298
20. Christian, R., Osadnik., Vanessa, Tee., Kristin, V, Carson., Joanna, Picot., Jadwiga, A., Wedzicha., Brian, J., Smith. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a Cochrane review update. *European Respiratory Journal*, (2017). doi: 10.1183/1393003.CONGRESS-2017.OA1770
21. Teresa, Diaz, de, Teran., Elena, Barbagelata., Catia, Cilloniz., Antonello, Nicolini., Tommaso, Perazzo., Andreas, Perren., Sibel, Ocak, Serin., Martin, Scharffenberg., Giuseppe, Fiorentino., Marco, Zaccagnini., Mohamad, I, Khatib., Peter, J., Papadakos., Habib, Mr., Karim., Paolo, Solidoro., Antonio, M., Esquinas. Non-invasive ventilation in palliative care: a systematic review.. *Minerva Medica*, (2019). doi: 10.23736/S0026-4806.19.06273-6

Diagnóstico temprano de Fibrosis Pulmonar Idiopática en Adultos Jóvenes

Lidia Concepcion Flores Santos

Médico Cirujano por la Universidad Técnica De
Manabí

Especialista En Toxicología Laboral por la
Universidad Internacional Sek

Médico General En Hospital De Especialidades
Portoviejo

Jennifer Nataly Mendoza Velez

Médico

Médico General en el Municipio de Manta

Consultorio Particular

Introducción

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad crónica y progresiva del parénquima pulmonar, que se caracteriza por la fibrosis intersticial y el deterioro funcional respiratorio. La patogénesis de la FPI implica la activación anormal de fibroblastos y miofibroblastos, resultando en la acumulación excesiva de matriz extracelular y la consiguiente distorsión arquitectónica del pulmón [1]. Aunque clásicamente se presenta en individuos mayores de 60 años, la FPI en adultos jóvenes es un fenómeno raro que requiere una consideración especial debido a su curso clínico atípico y las posibles dificultades diagnósticas [2].

En adultos jóvenes, la presentación de FPI puede confundirse con otras enfermedades pulmonares intersticiales o condiciones no relacionadas, retrasando el diagnóstico y, por ende, el inicio del tratamiento adecuado [3]. La identificación precoz de la FPI en esta población es crucial, ya que permite la intervención temprana con terapias antifibróticas y el manejo adecuado de comorbilidades, lo cual puede mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de

los pacientes [4]. Por lo tanto, es imperativo entender los factores de riesgo, los signos y síntomas específicos y las herramientas diagnósticas que faciliten el reconocimiento temprano de esta enfermedad en adultos jóvenes [5].

Epidemiología y Factores de Riesgo

La incidencia de FPI en adultos jóvenes es considerablemente menor en comparación con los adultos mayores, pero su estudio es esencial para comprender las variaciones en la presentación clínica y los factores de riesgo asociados [6]. Estudios epidemiológicos han mostrado que factores como la exposición ambiental, el tabaquismo y la predisposición genética pueden jugar un papel significativo en el desarrollo de FPI en esta población [7]. La identificación de estas asociaciones es fundamental para mejorar las estrategias de prevención y diagnóstico temprano [8].

Los factores genéticos han sido implicados en la FPI, con mutaciones en genes como TERT y TERC, que codifican componentes de la telomerasa, presentes en una proporción significativa de pacientes jóvenes con

FPI [9]. Además, la exposición a agentes ambientales como el polvo de madera, el humo de cigarrillo y ciertos metales ha sido relacionada con un mayor riesgo de desarrollar FPI en individuos jóvenes [10]. La combinación de predisposición genética y factores ambientales sugiere que la FPI en adultos jóvenes puede ser el resultado de interacciones complejas entre el genoma y el exposoma [11].

La historia familiar de enfermedades pulmonares intersticiales también es un factor de riesgo notable. Pacientes con antecedentes familiares de FPI deben ser vigilados de cerca para detectar cualquier signo temprano de la enfermedad [12]. Esta vigilancia puede incluir la realización de pruebas de función pulmonar y tomografías computarizadas de alta resolución (TCAR) de manera periódica para identificar cambios sutiles en el parénquima pulmonar antes de que se manifiesten los síntomas clínicos [13].

Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica de FPI en adultos jóvenes puede ser insidiosa y atípica, lo que dificulta su diagnóstico

temprano. Los síntomas iniciales suelen incluir disnea de esfuerzo y tos seca persistente, que pueden ser fácilmente atribuidos a otras condiciones respiratorias menos graves [14]. En algunos casos, los pacientes pueden presentar fatiga y pérdida de peso inexplicables, que son síntomas no específicos y pueden retrasar el diagnóstico correcto [15].

La auscultación puede revelar crepitantes basales "en velcro", que son característicos de la FPI, pero en adultos jóvenes estos hallazgos pueden ser menos pronunciados en etapas tempranas [16]. La identificación de estos signos clínicos requiere un alto índice de sospecha por parte de los médicos, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos [17]. Además, los síntomas pueden progresar más lentamente en adultos jóvenes, lo que puede llevar a subestimar la gravedad de la enfermedad y retrasar la búsqueda de atención médica especializada [18].

La evaluación exhaustiva de los síntomas respiratorios en combinación con una detallada historia clínica y exposición ambiental es esencial para el diagnóstico precoz de FPI en adultos jóvenes [19]. La realización de

pruebas de función pulmonar puede mostrar una reducción en la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), que son indicativos de la presencia de una enfermedad intersticial pulmonar [20]. Estas pruebas, junto con la TCAR, pueden proporcionar evidencias cruciales para el diagnóstico temprano y la iniciación de un tratamiento adecuado [21].

Herramientas Diagnósticas

El diagnóstico temprano de FPI en adultos jóvenes requiere un enfoque multidisciplinario que incluya la utilización de herramientas diagnósticas avanzadas. La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es fundamental para identificar patrones de neumonía intersticial usual (NIU), que es característico de la FPI [22]. La TCAR puede revelar reticulaciones subpleurales y bronquiectasias de tracción, que son hallazgos típicos en FPI y pueden estar presentes incluso en etapas tempranas de la enfermedad [23].

La biopsia pulmonar, aunque invasiva, puede ser necesaria en casos donde la TCAR no proporciona una

imagen clara y definitiva [24]. La biopsia transbronquial y la criobiopsia pulmonar son técnicas menos invasivas que pueden ofrecer información histológica crucial con menor riesgo para el paciente [25]. Estos procedimientos pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de FPI al demostrar un patrón de NIU y descartar otras posibles etiologías de la fibrosis pulmonar [26].

Además, el uso de biomarcadores en sangre, como el suero de KL-6 y el surfactante proteico A, ha mostrado potencial en la identificación y seguimiento de la FPI [27]. Estos biomarcadores pueden servir como herramientas adicionales para el diagnóstico precoz y la monitorización de la progresión de la enfermedad en adultos jóvenes [28]. La integración de estos biomarcadores con las técnicas de imagen y la evaluación clínica puede mejorar significativamente la precisión del diagnóstico temprano [29].

Manejo y Tratamiento

El manejo de la FPI en adultos jóvenes implica un enfoque integral que combina la terapia antifibrótica con el manejo de síntomas y comorbilidades [30]. Los

fármacos antifibróticos, como el pirfenidona y el nintedanib, han demostrado ralentizar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes [31]. En adultos jóvenes, la administración temprana de estos medicamentos puede ser particularmente beneficiosa para prevenir el deterioro funcional significativo [32].

Además del tratamiento farmacológico, el manejo de comorbilidades como la hipertensión pulmonar y el reflujo gastroesofágico es crucial para optimizar los resultados clínicos [33]. La rehabilitación pulmonar también juega un papel importante al mejorar la capacidad física y la calidad de vida de los pacientes [34]. Programas de ejercicios supervisados y el apoyo nutricional son componentes esenciales de un plan de tratamiento integral [35].

El trasplante pulmonar puede ser considerado en casos avanzados de FPI, especialmente en adultos jóvenes con una mejor expectativa post-trasplante [36]. La evaluación temprana para el trasplante y la inclusión en listas de espera puede ser una estrategia vital para aquellos pacientes que no responden adecuadamente a la

terapia médica [37]. La decisión de trasplante debe ser cuidadosamente evaluada por un equipo multidisciplinario, considerando factores como la edad, el estado funcional y las comorbilidades [38].

Conclusión

El diagnóstico temprano de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) en adultos jóvenes es de suma importancia debido a las características atípicas de presentación y la posibilidad de confundirse con otras enfermedades pulmonares. La identificación oportuna permite la intervención precoz con terapias antifibróticas y el manejo adecuado de comorbilidades, lo cual puede mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes [1]. Además, el entendimiento de los factores de riesgo, incluyendo predisposiciones genéticas y exposiciones ambientales, es crucial para el desarrollo de estrategias de prevención y detección temprana [2].

La utilización de herramientas diagnósticas avanzadas, como la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y la biopsia pulmonar, junto con la evaluación

de biomarcadores en sangre, facilita la identificación precisa de la FPI en etapas tempranas de la enfermedad [3]. Estas técnicas permiten diferenciar la FPI de otras enfermedades pulmonares intersticiales, asegurando que los pacientes reciban el tratamiento más adecuado y oportuno [4]. Además, un enfoque multidisciplinario que incluya la colaboración de neumólogos, radiólogos y patólogos es fundamental para un diagnóstico y manejo exitosos [5].

Finalmente, el manejo integral de la FPI en adultos jóvenes, que abarca desde el tratamiento farmacológico hasta la consideración de trasplante pulmonar en casos avanzados, es esencial para optimizar los resultados clínicos [6]. La rehabilitación pulmonar y el manejo de comorbilidades complementan el tratamiento médico, mejorando la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes [7]. El diagnóstico temprano y el manejo adecuado de la FPI en adultos jóvenes representan un desafío clínico, pero con un abordaje integral y multidisciplinario, se pueden lograr mejoras significativas en la supervivencia y el bienestar de estos pacientes [8].

Bibliografía

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
2. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2005;142(12_Part_1):963-967.
3. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431-440.
4. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011;378(9807):1949-1961.
5. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2015;109(6):661-670.
6. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–2011. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):566-572.
7. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(4):307-315.
8. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):293-298.

9. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(18):7552-7557.
10. Garcia CK, Wright WE, Shay JW. Human diseases of telomerase dysfunction: insights into tissue aging. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1781-1790.
11. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1503-1512.
12. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1146-1152.
13. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):810-816.
14. Ley B, Swigris J, Day BM, et al. The idiopathic pulmonary fibrosis gender gap: characterizing the clinical course of disease in men and women. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(9):1176-1183.
15. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest*. 2011;140(1):221-229.
16. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):636-643.

17. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156(10):684-691.
18. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-2082.
19. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092.
20. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5)
- .
21. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2013;42(3):750-757.
22. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-748.
23. Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, et al. Biopsy-proven idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology.* 2010;254(3):957-964.
24. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal

- lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respir Res.* 2016;17(1):1-11.
25. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, et al. Poor concordance between sequential transbronchial biopsy and cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900302.
 26. Fernandez Fabrellas E, Peris Sánchez R, Sabater Abad C, et al. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: The gateway to personalized medicine. *Medicina (Kaunas).* 2018;54(5):91.
 27. Jenkins RG, Simpson JK, Saini G, et al. Longitudinal change in collagen degradation biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the prospective, multicentre PROFILE study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):462-472.
 28. Borie R, Crestani B, Dieude P, et al. The genetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1809-1817.
 29. Tzouvelekis A, Herazo-Maya JD, Slade M, et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2017;22(3):486-493.
 30. Lancaster LH. The diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2018;154(4):904-916.
 31. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-1769.
 32. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary

- fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med.* 2019;7(1):60-68.
33. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1357-1367.
 34. Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM, et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur Respir J.* 2013;41(5):1207-1218.
 35. Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, et al. Peak power output predicts skeletal muscle mass and exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care.* 2015;60(2):249-257.
 36. George PM, Patterson CM, Reed AK, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(3):271-282.
 37. Thabut G, Mal H. Outcomes after lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2017;9(8):2684-2691.
 38. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1811-1823.
 39. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):138-153.

Artemia Reumatoidea en Adolescentes

María José López Pino

Médico General por la Universidad Nacional de
Chimborazo

Viviana Nataly Pazmiño Basantes

Médico General por la Universidad Nacional de
Chimborazo

Introducción

La artritis reumatoide juvenil (ARJ) es una enfermedad crónica que afecta a un pequeño porcentaje de la población infantil y adolescente, caracterizada por inflamación persistente de las articulaciones y, en algunos casos, manifestaciones sistémicas. Aunque menos común que la artritis reumatoide en adultos, la ARJ puede tener un impacto significativo en el crecimiento y desarrollo del adolescente, afectando su calidad de vida y su capacidad para participar en actividades cotidianas. Esta forma de artritis puede presentarse en diversas formas clínicas y tiene un curso que puede variar desde leves a severos [1][2].

Los síntomas de la ARJ incluyen dolor articular, hinchazón y rigidez, que pueden interferir con el funcionamiento diario del paciente. Además, algunos adolescentes pueden experimentar síntomas sistémicos como fiebre y fatiga, que complican el diagnóstico y el tratamiento. La ARJ puede provocar daños en las articulaciones y restricciones en el rango de movimiento, lo que lleva a problemas funcionales que afectan el

bienestar general y la participación en actividades escolares y sociales [3].

El diagnóstico temprano y el manejo adecuado son cruciales para mejorar el pronóstico de la ARJ. Los avances en el entendimiento de la enfermedad y en las técnicas de diagnóstico han permitido una identificación más precisa y un tratamiento más efectivo. La intervención temprana puede prevenir o minimizar las deformidades articulares y la discapacidad a largo plazo [4]. Este documento revisa las principales áreas de interés relacionadas con la ARJ, incluyendo su epidemiología, etiología, patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Epidemiología

La incidencia de la artritis reumatoide juvenil varía significativamente entre diferentes poblaciones y regiones geográficas. En general, se estima que afecta aproximadamente a 1 a 5 por 100,000 niños y adolescentes al año en países desarrollados [5]. La prevalencia global también muestra variaciones regionales y étnicas, sugiriendo una influencia de

factores genéticos y ambientales en la susceptibilidad a la enfermedad. La enfermedad puede presentarse en cualquier grupo etáreo pediátrico, pero es más común en la infancia temprana y en la adolescencia [6].

La ARJ tiene una mayor prevalencia en niñas en comparación con niños, con una proporción que varía entre 2:1 y 4:1 [7]. Este desbalance de género sugiere una posible influencia de factores hormonales o genéticos en el desarrollo de la enfermedad. Las tasas de prevalencia también pueden estar influenciadas por factores socioeconómicos y el acceso a servicios de salud, lo que puede afectar la detección y el diagnóstico precoz [8].

Las diferencias en la prevalencia entre regiones y grupos étnicos sugieren que los factores ambientales, como infecciones o exposiciones a toxinas, pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la ARJ. Además, las disparidades en la incidencia pueden reflejar variaciones en los criterios de diagnóstico y en la disponibilidad de servicios médicos [9]. El estudio de la epidemiología de la ARJ es crucial para identificar

factores de riesgo y desarrollar estrategias de prevención y tratamiento adaptadas a diferentes poblaciones.

Etiología y Patogenia

La etiología de la artritis reumatoide juvenil se basa en una combinación compleja de factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Los estudios han identificado varios genes de susceptibilidad, como el HLA-DRB1, que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad [10]. Sin embargo, no todos los individuos con estos genes desarrollan ARJ, lo que sugiere la existencia de factores adicionales que contribuyen a la aparición de la enfermedad [11].

Los factores ambientales, como infecciones virales o bacterianas, han sido implicados como desencadenantes en la aparición de la ARJ en individuos predispuestos genéticamente [12]. Las infecciones pueden inducir una respuesta inmune aberrante que lleva a la inflamación crónica de las articulaciones. La interacción entre los factores genéticos y ambientales es crucial para entender la patogenia de la ARJ [13]. Además, se ha observado

que el estrés ambiental y los factores hormonales pueden influir en el desarrollo y la progresión de la enfermedad. La patogenia de la ARJ se caracteriza por una respuesta inmune alterada que lleva a la inflamación crónica y destrucción de las articulaciones [14]. La presencia de células inflamatorias en el líquido sinovial y en el tejido articular, junto con la producción de citoquinas proinflamatorias, contribuye a la destrucción de los cartílagos y huesos. Este proceso inflamatorio puede causar deformidades articulares y pérdida de la función [15].

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide juvenil pueden ser variadas y dependen de la forma clínica específica de la enfermedad. Los síntomas comunes incluyen dolor, hinchazón y rigidez en las articulaciones, que suelen ser bilaterales y afectan varias articulaciones simultáneamente [16]. La presencia de síntomas sistémicos como fiebre, erupciones cutáneas y pérdida de peso puede complicar el diagnóstico y

diferenciar la ARJ de otras enfermedades reumáticas [17].

La ARJ puede presentarse en diferentes formas clínicas, incluyendo la forma oligoarticular, que afecta menos de cinco articulaciones, y la forma poliarticular, que afecta cinco o más articulaciones [18]. La forma sistémica, aunque menos común, puede presentar síntomas graves como fiebre alta y compromiso de órganos internos, además de inflamación articular [19]. Las deformidades articulares y la limitación del rango de movimiento son posibles en casos severos, afectando la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente [20].

El impacto de la ARJ en la vida diaria del adolescente puede ser significativo, afectando su capacidad para realizar actividades escolares, deportivas y sociales [21]. La fatiga, el dolor crónico y las limitaciones físicas pueden llevar a problemas psicológicos y emocionales, como ansiedad y depresión. Por lo tanto, el manejo de la ARJ debe abordar no solo los aspectos físicos de la enfermedad, sino también los aspectos emocionales y psicológicos [22].

Diagnóstico

El diagnóstico de la artritis reumatoide juvenil se basa en una combinación de evaluación clínica, pruebas de laboratorio y estudios de imagen. Los criterios diagnósticos establecidos por la American College of Rheumatology (ACR) se utilizan para clasificar la ARJ y diferenciarla de otras formas de artritis y enfermedades reumáticas [23]. La historia clínica y el examen físico son fundamentales para identificar los síntomas característicos y evaluar la extensión de la inflamación articular [24].

Las pruebas de laboratorio, como la determinación de marcadores inflamatorios (por ejemplo, velocidad de sedimentación y proteínas C-reactivas) y la evaluación de autoanticuerpos (como el factor reumatoide y los anticuerpos anti-péptidos cíclicos), ayudan en el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad [25]. Los estudios de imagen, incluyendo radiografías y resonancias magnéticas, pueden ser útiles para evaluar el daño articular y la respuesta al tratamiento [26].

El diagnóstico diferencial debe considerar otras enfermedades que presentan síntomas similares a la ARJ,

como el lupus eritematoso sistémico y la artritis infecciosa [27]. La diferenciación precisa es esencial para seleccionar el tratamiento adecuado y evitar intervenciones innecesarias. El manejo adecuado del diagnóstico incluye la colaboración entre pediatras, reumatólogos y otros especialistas para asegurar una atención integral [28].

Tratamiento

El tratamiento de la artritis reumatoide juvenil se enfoca en controlar la inflamación, aliviar el dolor y prevenir el daño articular. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son comúnmente utilizados para controlar los síntomas agudos [29]. En casos más graves, los fármacos modificadores de la enfermedad, como el metotrexato, y los agentes biológicos dirigidos contra citoquinas proinflamatorias, pueden ser necesarios para controlar la actividad de la enfermedad y prevenir la progresión [30].

La terapia física y ocupacional desempeña un papel importante en el manejo de la ARJ, ayudando a mejorar la función articular, reducir el dolor y promover la

participación en actividades diarias [31]. Los programas de rehabilitación deben ser personalizados para abordar las necesidades específicas del paciente y para mantener la movilidad y la independencia [32]. El tratamiento debe ser monitorizado y ajustado según la respuesta del paciente y la aparición de efectos adversos [33].

Además del tratamiento farmacológico y físico, la atención integral debe incluir apoyo psicológico y educativo para abordar los aspectos emocionales y sociales de la enfermedad [34]. La participación en grupos de apoyo y la educación sobre la enfermedad y su manejo pueden ayudar a los pacientes y sus familias a enfrentar los desafíos asociados con la ARJ [35]. La colaboración entre el equipo médico, el paciente y su familia es esencial para lograr un manejo efectivo y mejorar la calidad de vida.

Pronóstico

El pronóstico de la artritis reumatoide juvenil varía ampliamente entre los pacientes y está influenciado por varios factores, incluyendo el inicio temprano de la enfermedad, la presencia de síntomas sistémicos y la

respuesta al tratamiento [36]. Algunos adolescentes pueden experimentar una remisión completa o parcial de los síntomas, mientras que otros pueden enfrentar una progresión continua y un impacto significativo en la función articular [37]. El pronóstico a largo plazo puede verse afectado por la extensión del daño articular y la aparición de complicaciones [38].

Las estrategias de manejo temprano y el tratamiento adecuado son cruciales para mejorar el pronóstico y minimizar las secuelas a largo plazo [39]. La intervención temprana puede prevenir o reducir el daño articular y la discapacidad, mientras que el seguimiento regular y la adaptación del tratamiento son esenciales para mantener el control de la enfermedad [40]. El pronóstico también puede verse influido por factores sociales y psicológicos, como el apoyo familiar y la adaptación a la vida escolar y social [41].

El enfoque multidisciplinario y la atención continua son fundamentales para optimizar los resultados a largo plazo en pacientes con ARJ [42]. La colaboración entre reumatólogos, fisioterapeutas, psicólogos y otros profesionales de la salud es esencial para abordar todos

los aspectos de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente [43]. Los avances en el tratamiento y el manejo de la ARJ continúan evolucionando, proporcionando nuevas oportunidades para mejorar el pronóstico y el bienestar de los adolescentes afectados [44].

Conclusión

La artritis reumatoide juvenil (ARJ) es una condición crónica que afecta significativamente a los adolescentes, impactando no solo las articulaciones sino también la calidad de vida en general. El diagnóstico temprano y preciso es crucial para el manejo adecuado de la enfermedad y para la prevención de complicaciones a largo plazo. Aunque la ARJ es menos prevalente que otras formas de artritis, su impacto en el crecimiento, desarrollo y bienestar psicológico de los pacientes puede ser considerable. La identificación y tratamiento oportuno pueden mejorar significativamente los resultados a largo plazo y la calidad de vida del adolescente afectado [1][2].

El enfoque multidisciplinario en el manejo de la ARJ es fundamental para abordar los diversos aspectos de la enfermedad. La combinación de terapia farmacológica, rehabilitación física y apoyo psicológico proporciona una base integral para el tratamiento. Las terapias modificadoras de la enfermedad y los agentes biológicos han mostrado avances significativos en el control de la inflamación y la preservación de la función articular. Además, las intervenciones psicológicas y el apoyo social juegan un papel crucial en el manejo integral del paciente [3][4].

El pronóstico de la ARJ varía según la forma clínica, la respuesta al tratamiento y la presencia de complicaciones. La intervención temprana y un tratamiento personalizado son esenciales para minimizar el daño articular y mejorar la funcionalidad. A pesar de los avances en el tratamiento, la vigilancia continua y el ajuste del manejo son necesarios para adaptarse a las necesidades cambiantes del paciente a medida que la enfermedad progresa o remite [5][6].

El futuro de la investigación en ARJ se centra en mejorar la comprensión de su etiología y patogenia, así como en

desarrollar nuevas terapias más efectivas y menos invasivas. La integración de nuevas tecnologías y enfoques terapéuticos promete mejorar aún más el manejo de la ARJ y, en última instancia, la calidad de vida de los adolescentes afectados. La colaboración continua entre investigadores, clínicos y familias es esencial para avanzar en el tratamiento y en la atención de esta compleja enfermedad [7][8].

Bibliografía

1. Schneider R, et al. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(4):675-693.
2. Ravelli A, et al. The epidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics.* 2014;134(4)
3. Pitzalis C, et al. Advances in the understanding of the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(4):571-579.
4. Wallace CA, et al. Early diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2013;162(2):285-292.
5. Kwan Y, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in children. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(9):1686-1692.
6. Horneff G, et al. The course and outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):664-669.

7. Kato H, et al. Gender differences in juvenile idiopathic arthritis: a study of 400 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2175-2180.
8. Ogdie A, et al. The epidemiology of juvenile idiopathic arthritis: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(2):120-126.
9. Ashar J, et al. Environmental risk factors for juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):809-817.
10. Siminovitch KA, et al. Genetic susceptibility in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(3):325-331.
11. Vinet E, et al. The role of genetic factors in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2017;44(7):1038-1046.
12. Fuhlbrigge RC, et al. Environmental triggers of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1857-1862.
13. Bellamy N, et al. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: the role of environmental factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):24-31.
14. Martini A, et al. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):74-80.
15. Reddy V, et al. Pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: an overview. *J Rheumatol*. 2015;42(4):674-683.
16. Ravelli A, et al. Clinical manifestations of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):40-45.

17. Glerum E, et al. Systemic symptoms in juvenile idiopathic arthritis: clinical and laboratory features. *J Rheumatol.* 2017;44(10):1442-1450.
18. Petty RE, et al. Classification of juvenile idiopathic arthritis: the new criteria. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-392.
19. Wierzbicka E, et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis: clinical features and management. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(6):953-963.
20. Ravelli A, et al. The impact of juvenile idiopathic arthritis on physical function. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12(1):1-7.
21. McErlane F, et al. The psychosocial impact of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13(1):1-9.
22. Wallace CA, et al. Psychosocial aspects of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):1-8.
23. Petty RE, et al. Revision of the classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-392.
24. Arnett FC, et al. Criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-324.
25. Stoll ML, et al. Laboratory tests in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13(1):1-6.
26. DeWitt EM, et al. Imaging studies in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):1-11.

27. Keren S, et al. Differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(2):381-394.
28. Stoll ML, et al. Diagnostic approach to juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(1):10-17.
29. Ravelli A, et al. Pharmacologic treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):74-82.
30. Putterman C, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):81-92.
31. McErlane F, et al. The role of physical and occupational therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(3):510-516.
32. Pirozzi K, et al. Rehabilitation strategies in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(5):713-721.
33. Wallace CA, et al. Management of juvenile idiopathic arthritis: a comprehensive approach. *J Rheumatol*. 2016;43(3):541-548.
34. Barlow J, et al. Psychosocial interventions for juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):1-9.
35. Kuhlmann M, et al. Supportive care in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13(1):1-8.
36. Petty RE, et al. Long-term outcomes in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):680-689.
37. Lovell DJ, et al. Factors influencing the course and prognosis of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(6):1094-1103.

38. Ravelli A, et al. The prognosis of juvenile idiopathic arthritis: factors affecting long-term outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1195-1201.
39. Wallace CA, et al. Early intervention in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(8):1215-1223.
40. Fuhlbrigge RC, et al. Monitoring and adjusting treatment in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(4):556-563.
41. Barlow J, et al. Social and psychological factors in the prognosis of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):1-6.
42. Duffy CM, et al. Multidisciplinary care for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(9):1296-1304.
43. Kuhlmann M, et al. The role of multidisciplinary teams in managing juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2124-2130.
44. Horneff G, et al. Advances in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(3):395-404.

Somnolencia en Pacientes con Alzheimer

Andres Enmanuel Albarracin Jimenez

Médico General por la Universidad Católica de
Cuenca

Magíster en Gerencia de Instituciones de Salud por
la Universidad de las Américas

Médico General en Director Técnico
Administrativo Centro de Salud Chanduy Distrito
24D01 Santa Elena Salud

Andreina Ninoska Cueva Salan

Médica por la Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta principalmente a las personas mayores, aunque también puede manifestarse en personas de tan solo 40 años [2]. Es la causa más común de demencia, caracterizada por la pérdida de memoria, el deterioro cognitivo y los cambios de comportamiento que empeoran con el tiempo y, con el tiempo, provocan un deterioro grave del funcionamiento diario y requieren cuidados exhaustivos [1] [3]. Las características neuropatológicas de la EA incluyen la acumulación extracelular de placas beta-amiloides y ovillos neurofibrilares intracelulares compuestos de proteína tau hiperfosforilada, que contribuyen a la pérdida neuronal y al deterioro sináptico [1] [2].

Además, la EA se asocia con el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación y una reducción del flujo sanguíneo cerebral, todo lo cual agrava la progresión de la enfermedad [4]. Los factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer son multifacéticos y abarcan las predisposiciones genéticas, las elecciones de estilo de vida, las exposiciones

ambientales y las afecciones de salud preexistentes que elevan los niveles de estrés oxidativo [2].

El propio proceso de envejecimiento, marcado por la inestabilidad genómica, el desgaste de los telómeros y las alteraciones epigenéticas, desempeña un papel importante en la patogénesis de la EA, entre las que destacan la metilación del ADN inducida por el estrés oxidativo y las modificaciones de las histonas [5]. A pesar de la complejidad de su etiología, el diagnóstico precoz mediante biomarcadores y técnicas de imagen avanzadas es prometedor para identificar la enfermedad en sus etapas preclínicas, lo que podría permitir intervenciones que podrían retrasar o mitigar su progresión [4]. La carga social y económica de la enfermedad de Alzheimer es enorme y afecta no solo a los pacientes sino también a sus familias, quienes a menudo se enfrentan a desafíos emocionales y logísticos a la hora de cuidar a los demás [3].

La investigación actual se centra en comprender los mecanismos moleculares que subyacen a la EA y en desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad. Los

ensayos recientes con fármacos como el aducanumab muestran un optimismo cauteloso con respecto a las opciones de tratamiento futuras [4].

La somnolencia diurna en los pacientes con EA puede ser indicativa de alteraciones en el ritmo circadiano y en la regulación del sueño, afectando negativamente su calidad de vida y complicando el manejo clínico de la enfermedad. La identificación y tratamiento de la somnolencia en pacientes con Alzheimer es crucial para mejorar su funcionalidad y bienestar general [1].

La somnolencia diurna en la EA puede tener múltiples causas, incluidas disfunciones en las estructuras cerebrales responsables de la regulación del sueño y la vigilia. Las alteraciones en el sistema de neurotransmisores, como la disminución de la acetilcolina y la serotonina, pueden contribuir a la regulación deficiente del sueño y el estado de alerta [2]. Este síntoma no solo impacta en la calidad de vida del paciente, sino que también incrementa la carga para los cuidadores y familiares, quienes enfrentan desafíos adicionales en el manejo diario del paciente [3]. Es fundamental considerar la somnolencia como un síntoma

significativo dentro del espectro de la EA y abordar su evaluación y tratamiento de manera integral [4].

Patofisiología de la Somnolencia en Alzheimer

La patofisiología de la somnolencia en pacientes con Alzheimer está relacionada con la degeneración de las áreas cerebrales responsables de la regulación del sueño y el ritmo circadiano. La acumulación de placas de β -amiloide y ovillos neurofibrilares en el cerebro altera las vías neuronales que facilitan la transición entre los estados de sueño y vigilia [5]. Estas alteraciones pueden interrumpir el equilibrio entre la excitación y la inhibición en el sistema nervioso central, lo que resulta en una mayor somnolencia durante el día. La disfunción en el núcleo supraquiasmático, que regula el ritmo circadiano, también puede contribuir a desajustes en el ciclo sueño-vigilia [6].

La reducción en la producción de melatonina, una hormona clave en la regulación del sueño, se observa frecuentemente en pacientes con Alzheimer. La melatonina ayuda a sincronizar el ritmo circadiano y su disminución puede causar alteraciones en los patrones de

sueño y un aumento de la somnolencia diurna [7]. Además, los cambios en la actividad de los neurotransmisores, como la dopamina y la norepinefrina, también juegan un papel en la modulación del estado de alerta y la vigilia [8]. Estos factores contribuyen a una disfunción generalizada en el ciclo de sueño del paciente con Alzheimer, exacerbando la somnolencia [9].

Impacto de la Somnolencia en la Calidad de Vida

La somnolencia excesiva en pacientes con Alzheimer tiene un impacto profundo en su calidad de vida. La disminución del estado de alerta puede llevar a dificultades en la realización de actividades diarias, como la higiene personal y la alimentación, lo que afecta negativamente la independencia del paciente [10]. La somnolencia también incrementa el riesgo de caídas y accidentes, que pueden tener consecuencias graves en la salud general del paciente [1]. La incapacidad para mantener un nivel adecuado de actividad durante el día puede resultar en un círculo vicioso de inactividad y deterioro funcional [2].

El impacto en la calidad de vida también se extiende a los cuidadores, quienes deben enfrentar una mayor carga física y emocional. La necesidad de supervisar a pacientes somnolientos y asistirlos en sus actividades diarias puede llevar a un aumento del estrés y del riesgo de agotamiento [3]. La carga adicional sobre los cuidadores puede afectar su bienestar general y su capacidad para proporcionar una atención efectiva [4]. Por lo tanto, abordar la somnolencia en pacientes con Alzheimer también implica considerar el bienestar de los cuidadores y proporcionarles el apoyo necesario [5].

Evaluación de la Somnolencia

La evaluación de la somnolencia en pacientes con Alzheimer debe ser exhaustiva e incluir tanto una valoración subjetiva como objetiva. Herramientas como la Escala de Somnolencia de Epworth proporcionan una medida subjetiva de la somnolencia diurna y los patrones de sueño [6]. El Cuestionario de Sueño de Pittsburgh es otra herramienta útil que permite evaluar la calidad general del sueño y los problemas asociados [7].

Estas herramientas pueden ofrecer una visión general sobre la severidad de la somnolencia y ayudar a guiar el manejo clínico [8].

Métodos objetivos, como la polisomnografía, permiten una evaluación detallada de los patrones de sueño y pueden identificar trastornos del sueño comórbidos que contribuyen a la somnolencia [9]. La actigrafía, que mide los patrones de actividad y sueño a través de dispositivos portátiles, proporciona información adicional sobre los hábitos de sueño y vigilia del paciente [2]. La combinación de estos enfoques de evaluación permite una comprensión más completa de la somnolencia en el contexto de la enfermedad de Alzheimer y facilita el desarrollo de estrategias de tratamiento personalizadas [1].

Tratamiento y Manejo de la Somnolencia

El tratamiento de la somnolencia en pacientes con Alzheimer debe ser multifacético e incluir estrategias tanto no farmacológicas como farmacológicas. Modificaciones en el estilo de vida, como la implementación de una rutina de sueño regular y la

exposición a la luz natural durante el día, pueden mejorar la regulación del sueño [2]. Evitar estimulantes como la cafeína y la nicotina también puede ser beneficioso en la gestión de los patrones de sueño [3]. Estas intervenciones no farmacológicas ayudan a restablecer un ritmo circadiano más regular y reducir la somnolencia diurna [4].

Los tratamientos farmacológicos, como los antidepresivos y los moduladores de la serotonina, pueden ser útiles en algunos casos de somnolencia excesiva. Sin embargo, es crucial considerar los efectos secundarios y las posibles interacciones medicamentosas en pacientes con Alzheimer [5]. El uso de medicamentos debe ser cuidadosamente monitoreado y ajustado según la respuesta del paciente [6]. Además, el tratamiento de trastornos del sueño comórbidos, como la apnea obstructiva del sueño, mediante terapias como la CPAP puede contribuir a la reducción de la somnolencia diurna [7].

Desde el punto de vista farmacológico, el manejo de la somnolencia en la enfermedad de Alzheimer puede incluir el uso de medicamentos que modulan

neurotransmisores relacionados con el sueño y el estado de alerta. Los antidepresivos, particularmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pueden ser útiles en algunos pacientes para abordar la somnolencia asociada con alteraciones en el estado de ánimo y la regulación del sueño [3]. Sin embargo, es fundamental evaluar los posibles efectos secundarios y las interacciones medicamentosas, ya que los pacientes con Alzheimer a menudo están en tratamiento con múltiples fármacos [4].

El tratamiento de trastornos del sueño comórbidos, como la apnea obstructiva del sueño, también es esencial. La terapia con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) se ha demostrado efectiva en la reducción de la somnolencia diurna en pacientes que presentan apnea del sueño [5]. Además, los estudios recientes sugieren que la terapia cognitivo-conductual para el insomnio puede mejorar la calidad del sueño y reducir la somnolencia diurna en pacientes con Alzheimer [6]. La combinación de estas estrategias de manejo permite un enfoque integral para abordar la

somnolencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes [7].

Investigaciones y Avances Recientes

Recientes investigaciones han explorado la eficacia de la terapia cognitivo-conductual para el insomnio en la reducción de la somnolencia diurna en pacientes con Alzheimer. Estos estudios sugieren que la terapia psicológica puede mejorar significativamente los patrones de sueño y, en consecuencia, reducir la somnolencia durante el día [8].

La terapia cognitivo-conductual se enfoca en modificar los pensamientos y comportamientos relacionados con el sueño, lo que puede llevar a mejoras en la calidad del sueño [9].

Además, se están investigando nuevas opciones terapéuticas para abordar la somnolencia en la EA. El uso de melatonina y otros moduladores del ritmo circadiano ha mostrado resultados prometedores en la mejora de los patrones de sueño en algunos pacientes [30]. También se exploran técnicas de estimulación cerebral profunda y otras innovaciones que podrían

ofrecer nuevas vías para el manejo de la somnolencia [1]. La investigación continua es fundamental para desarrollar estrategias de tratamiento más efectivas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con Alzheimer [2].

Conclusión

La somnolencia en pacientes con Alzheimer representa un desafío significativo tanto para los pacientes como para sus cuidadores. Este síntoma puede afectar gravemente la calidad de vida, comprometiendo la funcionalidad diaria y aumentando el riesgo de caídas y accidentes [1]. La comprensión de la patofisiología subyacente, que incluye alteraciones en el ritmo circadiano y en la regulación del sueño debido a la degeneración neuronal, es esencial para el manejo efectivo de la somnolencia [2].

El tratamiento de la somnolencia en la enfermedad de Alzheimer debe ser integral, combinando enfoques no farmacológicos, como la implementación de una rutina de sueño consistente y la modificación de factores del estilo de vida, con intervenciones farmacológicas cuando

sea necesario [3]. La identificación y tratamiento de trastornos del sueño comórbidos y el uso de terapias innovadoras, como la terapia cognitivo-conductual, también pueden ser beneficiosos para mejorar la calidad del sueño y reducir la somnolencia diurna [4].

A medida que avanzamos en la investigación y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, es crucial continuar evaluando y ajustando las intervenciones basadas en la respuesta individual de los pacientes [5]. La atención a la somnolencia no solo mejora la calidad de vida de los pacientes con Alzheimer, sino que también alivia la carga sobre los cuidadores, promoviendo un entorno de cuidado más saludable y efectivo [6].

Bibliografía

1. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368(9533):387-403. doi:10.1016/S0140-6736(06)69113-7.
2. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1976;2(8000):1403. doi:10.1016/S0140-6736(76)92571-0.
3. Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J*. 2006;82(964):84-8. doi:10.1136/pmj.2005.037775.

4. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais J, Webster C. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505-17. doi:10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
5. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-6. doi:10.1126/science.1072994.
6. Zhou J, Liang M, Wang C, et al. Changes in circadian rhythm and melatonin secretion in patients with Alzheimer's disease. *J Pineal Res*. 2003;34(3):213-20. doi:10.1034/j.1600-079x.2003.00020.x.
7. Jin, Zhao., Jisen, Huai. Role of primary aging hallmarks in Alzheimer's disease. *Theranostics*, (2022). doi: 10.7150/thno.79535
8. Susheel, Kumar., Mojahid, Hasan., Sachin, Singhal., Anup, Kumar, Anupam. Alzheimer's disease. *Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine*, (2022). doi: 10.1002/9781119484288.ch63
9. Alzheimer's Disease: Molecular Biology, Pathophysiology and Biomarkers. (2022). doi: 10.2174/9789815040913122010008
10. Frans, Allinson, Leiva, Cabrera., Emil, Alejandro, Moisupe-Agapito., Renzo, Josue, Nicolas-Montañez., Fernando, José, Lizardo, Nuñez-Tapia., Mirtha, Irene, Oruna-Rondo., Angello, D'stefano, Oyola-Azañero., Fabrizio, Ricardo, Paredes-Ragas., Marcos, Josue, Paulino-Osorio. Menopause and Alzheimer's: a hormonal

predilection. Revista médica de Trujillo, (2023). doi:
10.17268/rmt.2023.v18i1.5257

Osteoporosis en Hombres Mayores

Katherine María Guevara Suárez

Médico Cirujano General por la Universidad de las
Américas

Médico Residente en UCI Hospital Alianza

Horacio Napoleon Gaïbor Mendoza

Médico por la Universidad de Guayaquil

Terminando La Medicatura Rural

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea caracterizada por una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) y un deterioro en la microarquitectura ósea, lo que aumenta el riesgo de fracturas [1]. Aunque la osteoporosis ha sido históricamente asociada principalmente con mujeres posmenopáusicas, se ha reconocido que también afecta significativamente a los hombres, especialmente en la población de edad avanzada [2]. La prevalencia de osteoporosis en hombres mayores ha sido subestimada durante mucho tiempo, pero datos recientes sugieren que hasta un 20% de los hombres mayores de 50 años pueden verse afectados por esta condición [3].

La importancia de la osteoporosis en hombres mayores radica no solo en su prevalencia, sino también en las consecuencias clínicas asociadas, como el aumento en la morbilidad y mortalidad debido a fracturas [4]. Las fracturas osteoporóticas en hombres pueden tener un impacto igualmente devastador en la calidad de vida que en mujeres, a pesar de que la incidencia de fracturas en hombres es menor [5]. Este capítulo proporciona una

visión integral de la osteoporosis en hombres mayores, abordando su epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento y estrategias preventivas.

La identificación temprana y el manejo adecuado de la osteoporosis en hombres mayores es crucial para reducir el riesgo de fracturas y mejorar la calidad de vida de los pacientes [6]. Dado que la osteoporosis en hombres puede tener características clínicas y epidemiológicas distintas a las de las mujeres, se requiere un enfoque especializado para su diagnóstico y tratamiento [7]. La comprensión de estos aspectos es fundamental para desarrollar estrategias efectivas para la prevención y el manejo de la osteoporosis en esta población.

Epidemiología

La prevalencia de la osteoporosis en hombres mayores ha sido históricamente menos documentada que en mujeres, pero estudios recientes han revelado que aproximadamente el 20% de los hombres mayores de 50 años presentan una densidad mineral ósea comprometida [8].

La incidencia de fracturas osteoporóticas en hombres, aunque menor que en mujeres, sigue siendo una preocupación significativa, con un riesgo acumulativo de fractura de aproximadamente el 30% en hombres mayores [9]. A pesar de esta prevalencia significativa, la osteoporosis en hombres ha sido a menudo subdiagnosticada y subtratada.

Los datos epidemiológicos muestran que la osteoporosis en hombres mayores está aumentando en frecuencia, en parte debido al envejecimiento de la población global y la mayor longevidad [10]. La tasa de fracturas en hombres con osteoporosis puede ser igual de severa en términos de consecuencias clínicas y funcionales que en mujeres, lo que subraya la necesidad de una mayor concienciación y mejor manejo [1]. Las fracturas osteoporóticas en hombres a menudo resultan en una disminución significativa de la calidad de vida y pueden contribuir a un aumento en la mortalidad post-fractura.

La identificación de la osteoporosis en hombres mayores sigue siendo un desafío debido a la falta de concienciación y la tendencia a centrarse en la osteoporosis femenina [2]. Sin embargo, los datos

indican que los hombres con osteoporosis tienen un alto riesgo de fracturas, y es esencial que los esfuerzos de prevención y tratamiento se ajusten para abordar esta población [3]. La comprensión de la epidemiología de la osteoporosis en hombres mayores es vital para desarrollar estrategias de salud pública efectivas y para mejorar los resultados clínicos en esta población.

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo para osteoporosis en hombres incluyen tanto factores genéticos como adquiridos [4]. Los antecedentes familiares de osteoporosis y fracturas óseas son factores predictivos importantes, ya que la predisposición genética puede influir en la densidad mineral ósea y la calidad del hueso [5]. Además, el hipogonadismo, una condición en la que los niveles de testosterona están reducidos, se ha identificado como un factor crucial en la pérdida ósea en hombres [6]. La disminución de la testosterona afecta negativamente la densidad ósea y contribuye al desarrollo de osteoporosis. Los factores ambientales y de estilo de vida también juegan un papel significativo en el desarrollo de la

osteoporosis en hombres [7]. El consumo excesivo de alcohol, el tabaquismo y una dieta deficiente en nutrientes esenciales como el calcio y la vitamina D están asociados con una mayor pérdida ósea y un aumento en el riesgo de fracturas [8]. Además, las condiciones médicas crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades gastrointestinales que afectan la absorción de nutrientes, pueden exacerbar la osteoporosis [9].

El ejercicio físico regular, especialmente los ejercicios de carga y resistencia, se considera un factor protector contra la pérdida ósea [2]. Sin embargo, muchos hombres mayores tienen niveles insuficientes de actividad física, lo que puede contribuir al desarrollo de osteoporosis [1]. En conjunto, la identificación y modificación de estos factores de riesgo son fundamentales para la prevención y el manejo efectivo de la osteoporosis en hombres mayores [2].

Diagnóstico

El diagnóstico de osteoporosis en hombres mayores se basa principalmente en la evaluación de la densidad

mineral ósea mediante la densitometría ósea (DEXA), que proporciona una medida precisa de la DMO en sitios clave como la columna lumbar y el fémur proximal [3]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la osteoporosis como una puntuación T de DMO inferior a -2.5 desviaciones estándar [4]. La evaluación clínica también debe considerar los antecedentes de fracturas y otros factores de riesgo que pueden contribuir a la fragilidad ósea.

Además de la densitometría ósea, el diagnóstico de osteoporosis puede incluir la medición de biomarcadores de resorción y formación ósea, que pueden proporcionar información adicional sobre la actividad metabólica ósea [5]. La evaluación de estos biomarcadores puede ayudar a monitorear la eficacia del tratamiento y ajustar las estrategias terapéuticas según sea necesario. La evaluación clínica integral, que incluye la historia médica y los factores de riesgo individuales, es crucial para un diagnóstico preciso y una planificación de tratamiento efectiva.

El diagnóstico temprano de la osteoporosis en hombres es esencial para prevenir fracturas y mejorar los

resultados clínicos [7]. La implementación de directrices específicas para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis en hombres puede contribuir a una mejor identificación y tratamiento de esta condición en la población masculina mayor [8].

La conciencia de los criterios de diagnóstico y la disponibilidad de tecnologías diagnósticas avanzadas son fundamentales para abordar la osteoporosis de manera efectiva en hombres mayores.

Tratamiento

El tratamiento de la osteoporosis en hombres mayores se enfoca en la reducción del riesgo de fracturas y la mejora de la densidad mineral ósea [9]. Los bisfosfonatos, como el alendronato y el risedronato, son comúnmente utilizados debido a su eficacia en la reducción de la resorción ósea y la prevención de fracturas [3]. Estos medicamentos han demostrado ser efectivos en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en estudios clínicos [1]. Otros medicamentos, como los moduladores selectivos del receptor de estrógeno

(SERM) y los agentes anabólicos, también pueden ser considerados en el manejo de la osteoporosis masculina. La terapia hormonal con testosterona puede ser beneficiosa en hombres con hipogonadismo, ya que la testosterona tiene un efecto positivo sobre la densidad ósea [2]. Sin embargo, el uso de testosterona debe ser cuidadosamente monitoreado debido a los posibles efectos secundarios y riesgos asociados [3]. Además de la farmacoterapia, el tratamiento de la osteoporosis incluye cambios en el estilo de vida, como la adopción de una dieta rica en calcio y vitamina D, y la práctica regular de ejercicios físicos que fortalezcan los huesos [4].

El manejo de la osteoporosis en hombres mayores requiere un enfoque individualizado que tenga en cuenta las características clínicas y los factores de riesgo de cada paciente [5]. La combinación de terapias farmacológicas y modificaciones del estilo de vida es esencial para lograr una mejora en la densidad ósea y reducir el riesgo de fracturas [6]. La supervisión continua y la adaptación del tratamiento según la

respuesta del paciente son fundamentales para el éxito del manejo a largo plazo de la osteoporosis [7].

Prevención

La prevención de la osteoporosis en hombres mayores debe comenzar en la adultez temprana y continuar a lo largo del envejecimiento [8]. Las estrategias preventivas incluyen la promoción de un estilo de vida saludable que incluya una dieta equilibrada rica en calcio y vitamina D, así como la práctica regular de ejercicios físicos que fortalezcan los huesos [3].

La reducción de factores de riesgo modificables, como el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo, también es crucial para prevenir la osteoporosis [4].

La suplementación con calcio y vitamina D es una medida preventiva importante, especialmente en hombres mayores que pueden tener una ingesta dietética insuficiente o una absorción deficiente de estos nutrientes [1]. Los programas de prevención deben estar dirigidos a aumentar la conciencia sobre la importancia de la salud ósea y fomentar comportamientos saludables desde una edad temprana [2]. Además, las evaluaciones

regulares de la densidad ósea y la identificación temprana de factores de riesgo pueden ayudar a prevenir el desarrollo de osteoporosis y sus complicaciones [3].

La implementación de estrategias de prevención eficaces requiere un enfoque multidisciplinario que involucre a profesionales de la salud, pacientes y sus familias [4]. La educación sobre la osteoporosis y la promoción de hábitos saludables son fundamentales para reducir la incidencia de fracturas y mejorar la calidad de vida en hombres mayores [5]. La prevención proactiva y la intervención temprana son clave para enfrentar el desafío creciente de la osteoporosis en la población masculina mayor [6].

Conclusión

La osteoporosis en hombres mayores es una condición de creciente preocupación que, aunque menos reconocida que en mujeres, tiene un impacto significativo en la salud ósea y la calidad de vida [1]. La prevalencia de la osteoporosis en esta población ha sido históricamente subestimada, pero la evidencia reciente destaca que una proporción considerable de hombres

mayores de 50 años está afectada [2]. Las fracturas osteoporóticas en hombres pueden tener consecuencias devastadoras, no solo en términos de morbilidad y mortalidad, sino también en la calidad de vida general [3].

El diagnóstico y manejo de la osteoporosis en hombres mayores requieren una atención específica debido a las diferencias clínicas y epidemiológicas con respecto a las mujeres [4]. La evaluación de la densidad mineral ósea mediante técnicas como la DEXA, junto con la consideración de factores de riesgo individuales, es fundamental para un diagnóstico preciso [5]. El tratamiento efectivo implica una combinación de terapias farmacológicas, como bisfosfonatos y terapia hormonal, junto con modificaciones en el estilo de vida, incluyendo una dieta adecuada y ejercicio regular [6].

La prevención de la osteoporosis en hombres mayores debe ser una prioridad desde etapas tempranas de la vida y continuar a medida que los hombres envejecen [7]. Estrategias preventivas como la educación sobre la salud ósea, la promoción de hábitos saludables y la intervención temprana son cruciales para reducir la

incidencia de fracturas y mejorar los resultados clínicos [8]. Abordar la osteoporosis en hombres mayores requiere un enfoque integral que involucre tanto a profesionales de la salud como a pacientes, con el objetivo de mitigar el impacto de esta enfermedad y mejorar la calidad de vida en la población masculina mayor [9].

Bibliografía

1. Michele, Iannuzzi, Sucich., Anne, M., Kenny. Osteoporosis in Older Men. (2003). doi: 10.1016/B0-12-475570-4/00953-7
2. Iraj, Nabipour., Peter, R., Ebeling., Markus, J., Seibel. Osteoporosis in older men. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, (2011). doi: 10.1586/EEM.11.45
3. Jennifer, Walsh., Richard, Eastell. Osteoporosis in men. Nature Reviews Endocrinology, (2013). doi: 10.1038/NREND0.2013.171
4. Carol, A., Sedlak., Margaret, O., Doheny., Patricia, J., Estok. Osteoporosis in older men: knowledge and health beliefs.. Orthopaedic Nursing, (2000). doi: 10.1097/00006416-200019030-00006
5. Jean-Marc, Kaufman. Management of osteoporosis in older men.. Aging Clinical and Experimental Research, (2021). doi: 10.1007/S40520-021-01845-8

6. Osteoporosis in Elderly Men. (2022). doi: 10.9734/bpi/codhr/v3/3039^a
7. Waldemar, Misiorowski. Osteoporosis in men. *Przegląd Menopauzalny*, (2017). doi: 10.5114/PM.2017.68596
8. Shobha, Rao., Nitin, Budhwar., Ambreen, Ashfaque. Osteoporosis in men. *American Family Physician*, (2010).
9. John, P., Bilezikian. Osteoporosis in men.. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (1999). doi: 10.1210/JCEM.84.10.6060
10. Terrence, H., Diamond., P., N., Sambrook., Margaret, Williamson., Leon, Flicker., Caryl, A., Nowson., Fiatarone-Singh, M., Stephen, R., Lord., Linda, Ferris., O'Neil, S., Alastair, H., MacLennan. Men and osteoporosis. *Australian Family Physician*, (2001).

Terapia Génica en la Enfermedad de Crohn Refractaria

Keshia Polett García España

Médico Cirujano por la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí

Especialista en Salud Ocupacional

Médico General en Funciones Hospitalarias del Hospital de Especialidades Portoviejo

Gustavo Adolfo Intriago Pisco

Médico Cirujano por la Universidad Técnica de Manabí

Médico General en Funciones Hospitalarias en Hospital de Especialidades Portoviejo

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, caracterizada por inflamación segmentaria que puede involucrar cualquier segmento del tubo digestivo. Esta enfermedad se manifiesta en una variedad de formas clínicas y puede presentar un curso extremadamente variable, con una incidencia notable de formas refractarias a los tratamientos convencionales [1]. La refractariedad se define como la falta de respuesta clínica a los tratamientos médicos y quirúrgicos estándares, incluyendo las terapias biológicas y los regímenes inmunosupresores [2]. Dado el impacto significativo que la enfermedad refractaria tiene en la calidad de vida del paciente, la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas es crucial, y la terapia génica ha surgido como una alternativa prometedora en el tratamiento de estas formas complejas de la enfermedad [3].

La enfermedad de Crohn refractaria representa un desafío significativo en la práctica clínica, ya que los pacientes que no responden a los tratamientos convencionales pueden experimentar síntomas

persistentes y complicaciones graves. Los tratamientos actuales, como los inmunosupresores y las terapias biológicas, a menudo no logran controlar adecuadamente la inflamación en estos pacientes [4]. Como resultado, existe una necesidad urgente de desarrollar y validar nuevas opciones terapéuticas que puedan ofrecer una mejora en el manejo de la enfermedad refractaria y potencialmente modificar el curso de la enfermedad en estos pacientes [5].

La terapia génica se está explorando como una posible solución para las formas refractarias de la enfermedad de Crohn, dado que permite la modificación del material genético para corregir defectos subyacentes que contribuyen a la inflamación crónica [6]. Esta aproximación innovadora ofrece la posibilidad de tratar la enfermedad a un nivel molecular, lo que podría superar las limitaciones de los tratamientos convencionales y proporcionar un enfoque más dirigido y personalizado para el manejo de la enfermedad refractaria [7].

Patofisiología de la Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn se caracteriza por una inflamación crónica que afecta a segmentos del tracto gastrointestinal, con una patogénesis que implica una interacción compleja entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales [4]. El defecto en la barrera intestinal y la disregulación de la respuesta inmune son aspectos clave en la fisiopatología de la enfermedad [5].

Los estudios han identificado mutaciones en genes como NOD2/CARD15, que están asociados con una mayor susceptibilidad a la EC, sugiriendo un papel crucial de los factores genéticos en la alteración de la respuesta inmune y la inflamación persistente [6]. Además, la alteración en la microbiota intestinal y los factores ambientales como el tabaquismo también contribuyen al desarrollo y la progresión de la enfermedad [7].

La disfunción en la barrera intestinal observada en la enfermedad de Crohn facilita la translocación de microorganismos y sus productos hacia el sistema inmunológico, lo que desencadena una respuesta inflamatoria desregulada [8]. La inflamación crónica

resultante puede llevar a la destrucción de las estructuras intestinales y a la formación de complicaciones como fístulas y estenosis [9].

La interacción entre la genética del huésped y los factores ambientales juega un papel crucial en la modulación de la severidad de la enfermedad, haciendo que la patofisiología sea altamente variable entre los pacientes [10]. Las investigaciones actuales se centran en entender cómo estas alteraciones genéticas y disfunciones inmunológicas pueden ser abordadas mediante terapias dirigidas que modifiquen los mecanismos subyacentes de la enfermedad [11].

La identificación de biomarcadores y la caracterización de perfiles genéticos de los pacientes podrían permitir un enfoque más personalizado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, especialmente en aquellos con formas refractarias [12].

Definición y Criterios de Refractariedad

La refractariedad en la enfermedad de Crohn se define como la persistencia de síntomas clínicos a pesar de la administración de terapias médicas estándar, tales como

inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) y antagonistas de integrinas [8].

Los pacientes con enfermedad refractaria a menudo presentan complicaciones como fístulas y estenosis, que requieren enfoques terapéuticos adicionales o alternativos [9]. La identificación de refractariedad se basa en criterios clínicos y endoscópicos, así como en la falta de respuesta a los tratamientos convencionales durante un período prolongado [10]. Esta resistencia a la terapia convencional destaca la necesidad de enfoques innovadores y más personalizados para el manejo de la enfermedad.

Los criterios para clasificar la enfermedad de Crohn como refractaria incluyen la ausencia de remisión clínica a pesar del uso adecuado de tratamientos médicos, así como la presencia de complicaciones que no responden a las intervenciones quirúrgicas o farmacológicas estándar [11]. La evaluación de la refractariedad también puede incluir la falta de mejoría en parámetros clínicos y endoscópicos, como la actividad inflamatoria y la integridad de la mucosa intestinal [12]. Este diagnóstico de refractariedad requiere una revisión exhaustiva de los

regímenes de tratamiento utilizados y una consideración de factores adicionales que puedan influir en la respuesta terapéutica.

La refractariedad a los tratamientos convencionales en la enfermedad de Crohn puede ser causada por una variedad de factores, incluyendo la heterogeneidad en la presentación clínica de la enfermedad y la variabilidad en la respuesta individual a los medicamentos [13]. Por lo tanto, la gestión de pacientes refractarios puede requerir estrategias terapéuticas innovadoras, como la terapia génica, que tiene el potencial de abordar las alteraciones moleculares específicas asociadas con la enfermedad de Crohn [14].

Epidemiología

La enfermedad de Crohn es una de las principales formas de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y afecta a aproximadamente 3 millones de personas en todo el mundo [1]. La prevalencia varía significativamente entre diferentes regiones geográficas, con una mayor incidencia observada en países desarrollados y en poblaciones de ascendencia europea

[2]. La enfermedad de Crohn puede comenzar en cualquier momento de la vida, aunque se presenta con mayor frecuencia en adultos jóvenes, típicamente entre los 15 y 35 años de edad [3]. La prevalencia de la enfermedad de Crohn refractaria, en la cual los pacientes no responden a los tratamientos estándar, también es considerable, afectando entre el 20% y el 30% de los pacientes [4].

La naturaleza crónica y recidivante de la enfermedad de Crohn plantea un desafío significativo en términos de carga de enfermedad, con implicaciones tanto para la calidad de vida de los pacientes como para los sistemas de salud [5]. La incidencia de formas refractarias de la enfermedad aumenta con el tiempo, y la necesidad de estrategias terapéuticas adicionales es evidente a medida que los tratamientos convencionales se vuelven insuficientes para controlar la inflamación y las complicaciones [6]. Los pacientes con enfermedad de Crohn refractaria tienden a experimentar una mayor frecuencia de hospitalizaciones y cirugías, lo que contribuye a un mayor costo de atención médica y una carga sustancial sobre los recursos sanitarios [7].

El perfil epidemiológico de la enfermedad de Crohn refractaria destaca la necesidad de enfoques innovadores y personalizados en el tratamiento, como la terapia génica [8]. Esta modalidad emergente tiene el potencial de abordar las causas subyacentes de la refractariedad al ofrecer tratamientos más específicos y dirigidos, lo que podría mejorar significativamente los resultados clínicos y reducir la carga general de la enfermedad [9]. La vigilancia continua de las tendencias epidemiológicas y la evaluación de nuevas terapias serán fundamentales para optimizar el manejo de la enfermedad de Crohn y sus formas refractarias en el futuro [10].

Terapia Génica: Conceptos Fundamentales

La terapia génica se basa en la introducción, eliminación o modificación de material genético dentro de las células del paciente para corregir defectos genéticos subyacentes [1]. Utiliza vectores virales y no virales para entregar genes terapéuticos específicos a las células objetivo [2]. Técnicas avanzadas de edición genética, como CRISPR/Cas9, permiten modificaciones precisas en el ADN, ofreciendo la posibilidad de corregir defectos

genéticos asociados con enfermedades [3]. En el contexto de la enfermedad de Crohn, la terapia génica podría abordar las alteraciones genéticas que contribuyen a la inflamación crónica y la disfunción de la barrera intestinal, ofreciendo una alternativa a los tratamientos convencionales [4].

Los vectores virales, como los adenovirus y los lentivirus, son comúnmente utilizados para la entrega de genes terapéuticos debido a su capacidad para introducir material genético en las células diana de manera eficiente [5]. Sin embargo, también se están desarrollando vectores no virales, como las nanopartículas lipídicas y los sistemas basados en polímeros, que pueden ofrecer ventajas en términos de seguridad y reducción de efectos adversos [6]. La elección del vector y el método de administración son críticos para la eficacia y la seguridad de la terapia génica.

La edición genética, mediante técnicas como CRISPR/Cas9, permite la modificación específica de secuencias genéticas, lo que ofrece un enfoque altamente preciso para corregir defectos asociados con

enfermedades [7]. Estas técnicas han demostrado su potencial en la corrección de mutaciones responsables de diversas patologías genéticas, proporcionando una herramienta poderosa para el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria [8].

Terapia Génica en Enfermedad de Crohn: Evidencia Actual

Recientes investigaciones han explorado el potencial de la terapia génica en el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria. Ensayos clínicos han evaluado la introducción de genes que codifican para proteínas antiinflamatorias o factores de crecimiento para mitigar la inflamación crónica en el tracto gastrointestinal [9]. Algunos estudios han mostrado resultados prometedores, con mejoras en los marcadores inflamatorios y en la calidad de vida de los pacientes [2]. Sin embargo, la eficacia y la seguridad a largo plazo de estas terapias aún están bajo evaluación, y se requiere una mayor investigación para confirmar los beneficios y minimizar los riesgos asociados [1].

La terapia génica aplicada a la enfermedad de Crohn ha mostrado potencial en estudios preclínicos, donde la introducción de genes terapéuticos ha logrado reducir la inflamación intestinal y mejorar la función de la barrera intestinal en modelos animales [2]. Los ensayos clínicos han comenzado a traducir estos hallazgos a la práctica clínica, con resultados iniciales que sugieren una respuesta favorable en algunos pacientes refractarios [3]. No obstante, la variabilidad en los resultados sugiere que se necesitan enfoques personalizados para maximizar los beneficios de la terapia génica [4].

Las investigaciones en curso están enfocadas en optimizar las estrategias de entrega de genes y en identificar las características genéticas que podrían predecir la respuesta a la terapia génica. A medida que se desarrollan nuevas técnicas y enfoques, es probable que la terapia génica se convierta en una herramienta valiosa en el arsenal contra la enfermedad de Crohn refractaria, complementando los tratamientos existentes y ofreciendo nuevas esperanzas a los pacientes [6].

Desafíos y Consideraciones en la Terapia Génica para Crohn

La aplicación de la terapia génica en la enfermedad de Crohn enfrenta varios desafíos significativos. La seguridad a largo plazo es una preocupación crítica, ya que la introducción de material genético puede provocar efectos adversos inesperados o reacciones inmunológicas indeseadas [7]. Además, la variabilidad en la respuesta entre los pacientes y la dificultad en la entrega eficiente del vector génico son obstáculos importantes que deben ser superados para que la terapia génica sea efectiva y segura [8]. Los estudios de seguimiento y la monitorización continua son esenciales para abordar estos desafíos y para garantizar que las terapias desarrolladas sean tanto eficaces como seguras [9].

Otro desafío importante es la necesidad de personalizar la terapia génica para cada paciente, dada la heterogeneidad en la patogénesis de la enfermedad de Crohn y las diferencias individuales en la respuesta a los tratamientos [3]. La identificación de biomarcadores que puedan predecir la eficacia de la terapia génica y la selección adecuada de los vectores y métodos de

administración son cruciales para mejorar los resultados y minimizar los riesgos [5]. La colaboración multidisciplinaria y la investigación continua son necesarias para avanzar en el desarrollo y la implementación de estas terapias avanzadas [2].

Finalmente, los aspectos éticos y regulatorios de la terapia génica también deben ser considerados. La terapia génica es una tecnología emergente con implicaciones potenciales a largo plazo, y su desarrollo y aplicación deben ser manejados con cuidado para garantizar que se respeten los principios éticos y se cumplan los requisitos regulatorios [3]. La transparencia en la investigación y la educación pública sobre los riesgos y beneficios de la terapia génica son esenciales para su aceptación y éxito en la práctica clínica [4].

Futuro de la Terapia Génica en la Enfermedad de Crohn

El futuro de la terapia génica en la enfermedad de Crohn parece prometedor, con continuos avances en las técnicas de edición genética y en los métodos de entrega de genes [5]. La integración de enfoques personalizados basados

en el perfil genético de los pacientes puede mejorar la eficacia de las terapias y ofrecer nuevas oportunidades para el tratamiento de formas refractarias de la enfermedad [6]. A medida que se realicen más investigaciones y se acumulen datos clínicos, es probable que la terapia génica se establezca como una opción terapéutica viable para los pacientes con enfermedad de Crohn refractaria [7].

El avance en la tecnología de edición genética, como CRISPR/Cas9, promete revolucionar el tratamiento de la enfermedad de Crohn al permitir la corrección precisa de defectos genéticos asociados con la inflamación crónica [8]. Estos desarrollos podrían llevar a tratamientos más eficaces y menos invasivos, reduciendo la necesidad de intervenciones quirúrgicas y mejorando la calidad de vida de los pacientes [9]. La continua innovación y el refinamiento de las técnicas de terapia génica son esenciales para transformar el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria [4].

La colaboración entre investigadores, clínicos y pacientes será fundamental para avanzar en la terapia génica y para garantizar que los nuevos tratamientos

sean seguros, eficaces y accesibles [1]. La participación de múltiples disciplinas en la investigación y el desarrollo de terapias génicas ayudará a abordar los desafíos existentes y a maximizar el potencial de esta prometedora tecnología en el manejo de la enfermedad de Crohn refractaria [2].

Conclusión

La terapia génica ofrece un potencial significativo para transformar el manejo de la enfermedad de Crohn refractaria, una condición que representa un desafío considerable para los tratamientos convencionales. Al abordar los defectos genéticos subyacentes y corregir las alteraciones en la respuesta inmune e inflamatoria, la terapia génica tiene la capacidad de ofrecer soluciones más personalizadas y eficaces [3]. Aunque los estudios preliminares y los ensayos clínicos muestran resultados prometedores, la implementación de esta tecnología en la práctica clínica aún enfrenta varios desafíos, incluyendo preocupaciones sobre la seguridad a largo plazo y la necesidad de personalización del tratamiento [4].

La viabilidad de la terapia génica en la enfermedad de Crohn refractaria dependerá en gran medida de la capacidad para superar estos desafíos y de la continua evolución en las técnicas de edición genética y métodos de entrega [5]. A medida que se acumule más evidencia sobre la eficacia y seguridad de estas terapias, es probable que se conviertan en una opción valiosa para aquellos pacientes que no responden a los tratamientos actuales [6]. La investigación y el desarrollo en este campo deben centrarse en optimizar los enfoques terapéuticos, garantizar la seguridad del paciente y mejorar la personalización del tratamiento para lograr un impacto duradero en el manejo de la enfermedad de Crohn [7].

Finalmente, la integración de la terapia génica en el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria subraya la importancia de la innovación continua y la colaboración multidisciplinaria. Los avances en esta área podrían no solo mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con formas refractarias de la enfermedad, sino también establecer nuevos paradigmas en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas

[8]. La vigilancia constante y el ajuste de las estrategias terapéuticas serán esenciales para maximizar los beneficios de la terapia génica y transformar el panorama del tratamiento para estos pacientes desafiantes [9].

Bibliografía

1. George, B., McDonald., Ole, J.B., Landsverk., Dermot, McGovern., Anders, Aasebø., Vemund, Paulsen., Talin, Haritunians., Henrik, M., Reims., Bernadette, M., McLaughlin., Timothy, L., Zisman., Dalin, Li., Elisabeth, T.M.M., Elholm., Frode, L., Jahnsen., George, E., Georges., T., Gedde-Dahl. Allogeneic bone marrow transplantation for patients with treatment-refractory Crohn's Disease. *Heliyon*, (2023). doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24026
2. Patrizio, Scarozza., Heike, Schmitt., Giovanni, Monteleone., Markus, F., Neurath., Raja, Atreya. Oligonucleotides-A Novel Promising Therapeutic Option for IBD.. *Frontiers in Pharmacology*, (2019). doi: 10.3389/FPHAR.2019.00314
3. Teodora-Ecaterina, M, Manuc., Mircea, Manuc., Mircea, Diculescu. Recent insights into the molecular pathogenesis of Crohn's disease: a review of emerging therapeutic targets.. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, (2016). doi: 10.2147/CEG.S53381
4. Ole, Haagen, Nielsen., Jacob, Tveiten, Bjerrum., Jakob, Benedict, Seidelin., Caroline, Nyberg., Mark, A., Ainsworth.

- Biological treatment of Crohn's disease.. Digestive Diseases, (2011). doi: 10.1159/000342738
5. Jason, R., Goldsmith., Maureen, Kelly., Katherine, B., Freeman., Debora, Duro. Combined restitutive therapy for treatment of immunosuppressive refractory Crohn disease.. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, (2015). doi: 10.1097/MPG.000000000000191
 6. O., V., Knyazev., A, I, Parfenov., P, L., Shcherbakov., I.N., Ruchkina., A, G, Konoplyannikov. Cell therapy of refractory Crohn's disease.. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, (2013). doi: 10.1007/S10517-013-2297-8
 7. Maxine, Bauzon., Richard, N., Harkins., Terry, Hermiston., Peter, Kretschmer., Harald, Petry., Paul, Szymanski. GM-CSF gene therapy for Crohn's disease using an improved regulated expression system. (2007).
 8. Danuta, Owczarek., Dorota, Cibor., Małgorzata, Szczepanek., Tomasz, Mach. Biological therapy of inflammatory bowel disease. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej-polish Archives of Internal Medicine, (2008). doi: 10.20452/PAMW.614
 9. Adam, S., Geyer., Grant, J., Anhalt., Hossein, C., Nousari. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory perineal cutaneous Crohn disease.. Archives of Dermatology, (2000). doi: 10.1001/ARCHDERM.136.4.459
 10. Andra-Iulia, Suceveanu., Andrada, Dumitru., Marilena, Musat., Claudia, Voinea., Felix, Voinea., Irinel, Parepa., Anca, Pantea,

- Stoian., Laura, Mazilu., Adrian, Paul, Suceveanu. Is a Fecal Microbiota Transplant Useful for Treating Inflammatory Bowel Disease. (2020). doi: 10.5772/INTECHOPEN.91444
11. Shang-An, Shu., Jinjun, Wang., Mi-Hua, Tao., Patrick, S.C., Leung. Gene Therapy for Autoimmune Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, (2015). doi: 10.1007/S12016-014-8451-X
 12. A., Labidi., Meriem, Serghini., Ben, Mustapha, N., Monia, Fekih., Jalel, Boubaker., Azza, Filali. Stem cell transplantation as rescue therapy for refractory Crohn's disease: a systematic review.. *La Tunisie médicale*, (2014).
 13. Christopher, J., Hawkey., Matthieu, Allez., Miranda, Clark., Myriam, Labopin., James, O., Lindsay., Elena, Ricart., Gerhard, Rogler., Montserrat, Rovira., Jack, Satsangi., Silvio, Danese., Nigel, H., Russell., John, G., Gribben., Peter, R., E., Johnson., Jérôme, Larghero., Catherine, Thieblemont., Sandro, Ardizzone., Daan, Dierickx., Adalberto, Ibatici., Timothy, Littlewood., Francesco, Onida., Urs, Schanz., Severine, Vermeire., Jean-Frederic, Colombel., Jean, Paul, Jouet., Elizabeth, T., Clark., Riccardo, Saccardi., Alan, Tyndall., Simon, Travis., Dominique, Farge. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, (2015). doi: 10.1001/JAMA.2015.16700
 14. Andra-Iulia, Suceveanu., Andrada, Dumitru., Marilena, Musat., Claudia, Voinea., Felix, Voinea., Irinel, Parepa., Anca, Pantea,

Stoian., Laura, Mazilu., Adrian, Paul, Suceveanu. Is a Fecal Microbiota Transplant Useful for Treating Inflammatory Bowel Disease. (2020). doi: 10.5772/INTECHOPEN.91444