

Curso Medicina interna y ozonoterapia 2016

Dr. Esteban González Sánchez



Clinicanaria internacional

www.clinicanaria.com / e.gonzalez@clinicanaria.com

TEMAS

- DIABETES MELLITUS
 - NEUROPATÍA DIABÉTICA
 - PIE DIABÉTICO
 - NEFROPATÍA DIABÉTICA

- ESCLEROSIS MÚLTIPLE

DIABETES MELLITUS

Estimated number of people with diabetes worldwide and per region in 2015 and 2040 (20-79 years)

North America and Caribbean

2015 **44.3 million**
2040 **60.5 million**

Europe

2015 **59.8 million**
2040 **71.1 million**

Middle East and North Africa

2015 **35.4 million**
2040 **72.1 million**

Western Pacific

2015 **153.2 million**
2040 **214.8 million**

South and Central America

2015 **29.6 million**
2040 **48.8 million**

Africa

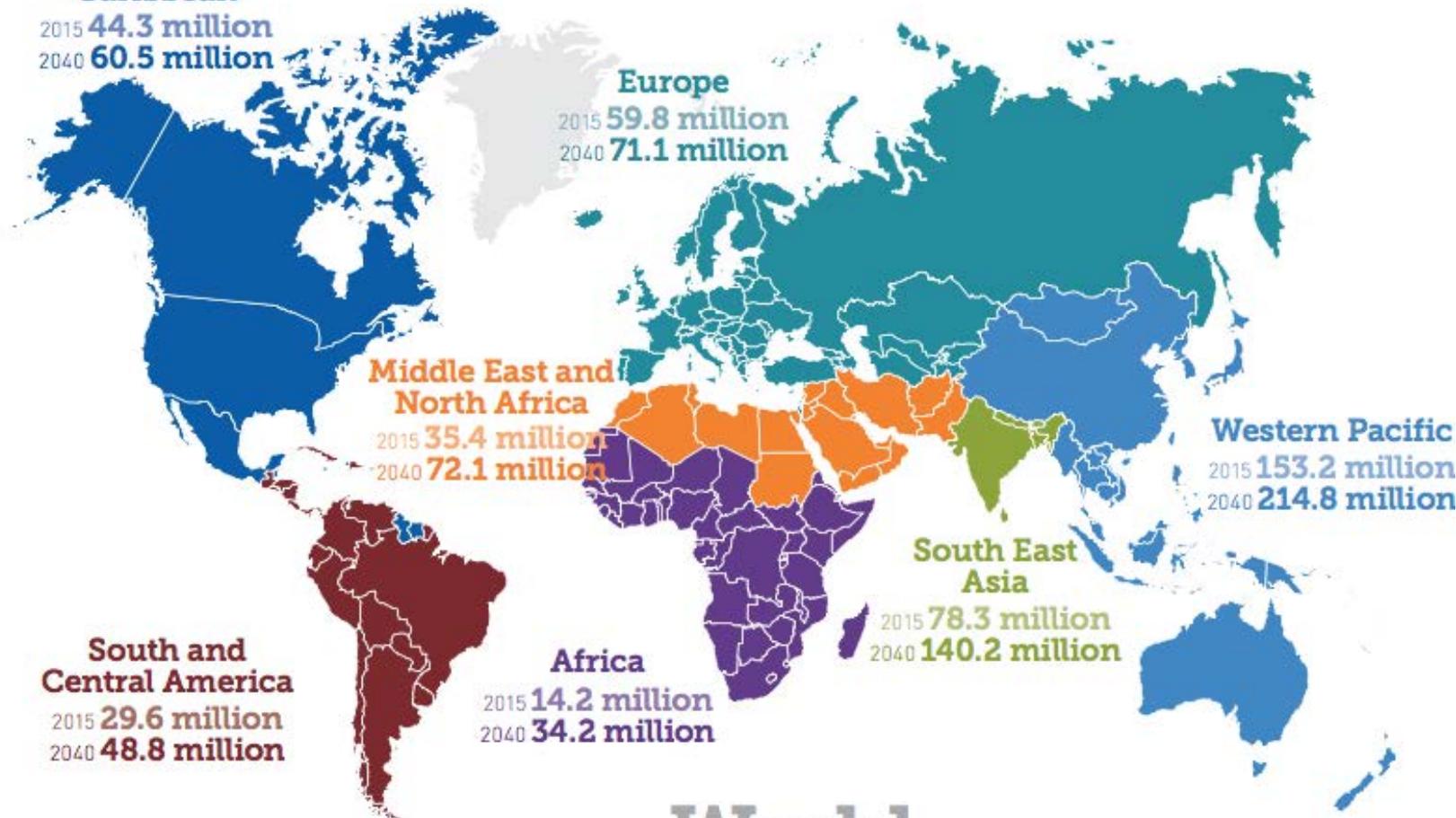
2015 **14.2 million**
2040 **34.2 million**

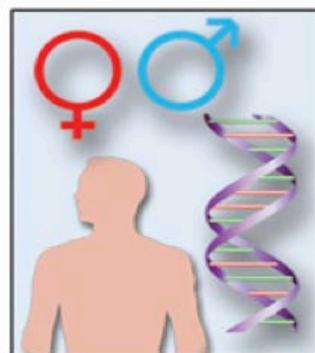
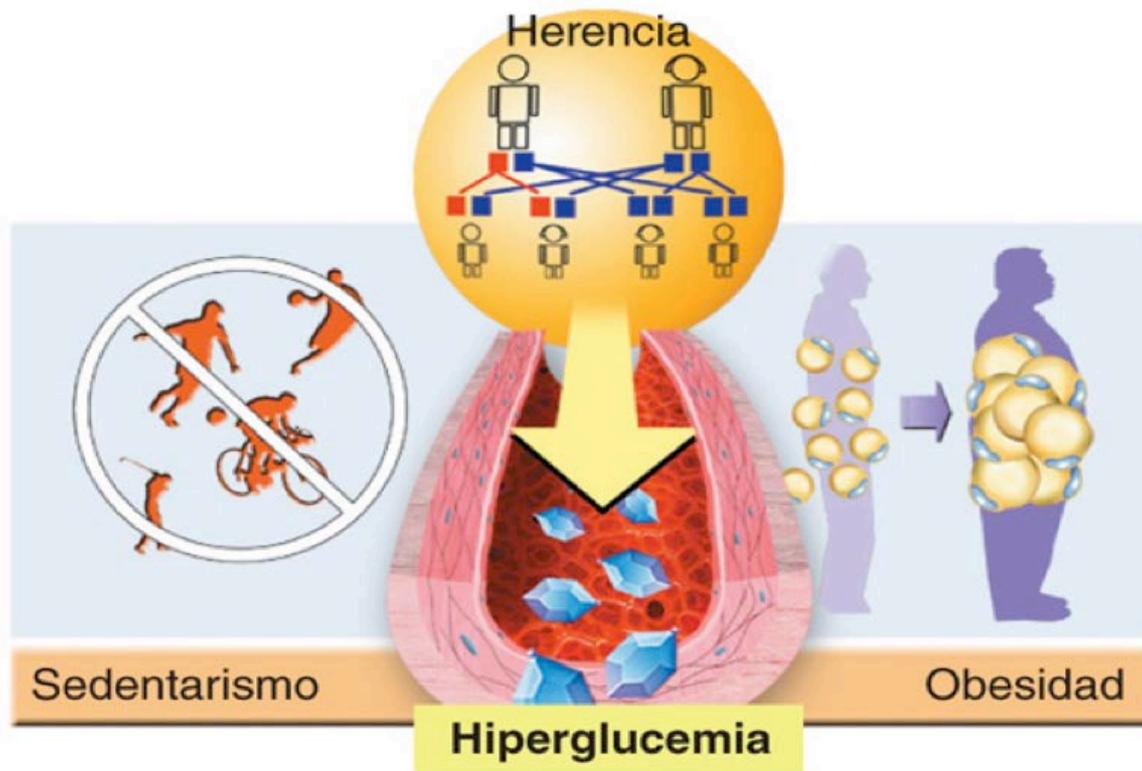
South East Asia

2015 **78.3 million**
2040 **140.2 million**

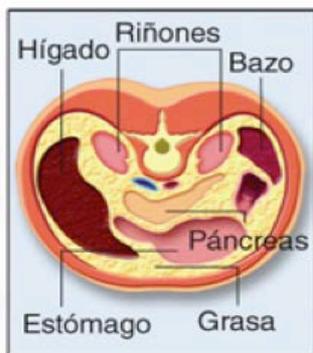
World

2015 **415 million**
2040 **642 million**

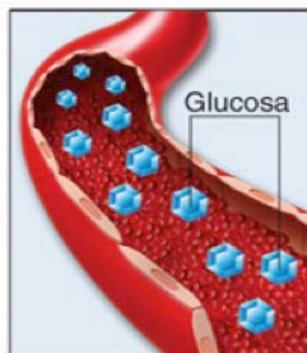




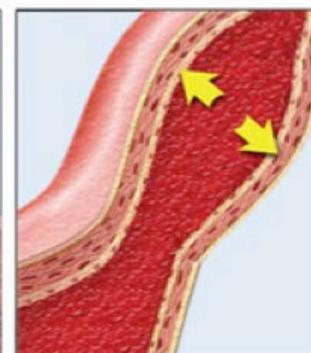
Edad, sexo, historia familiar



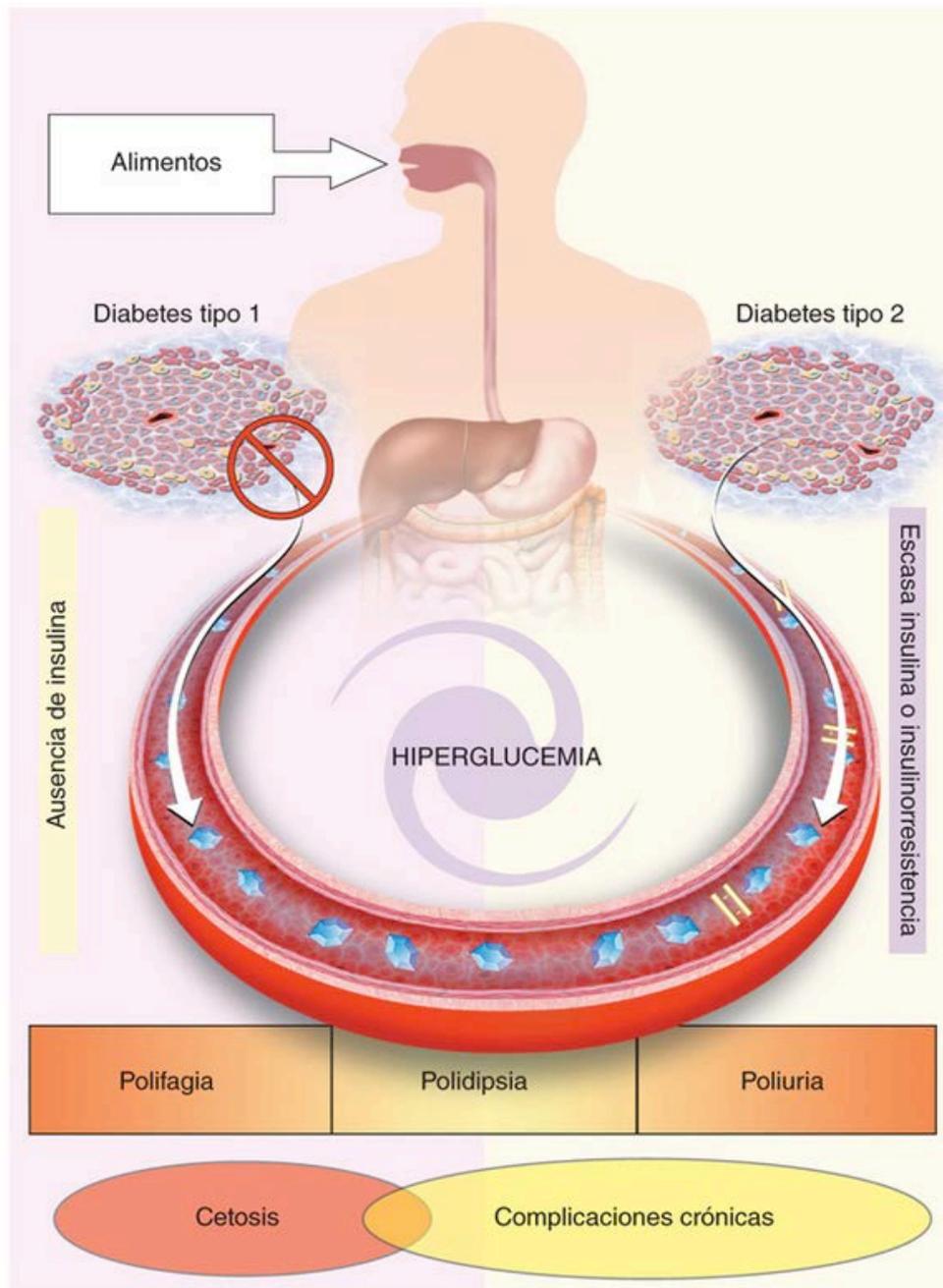
Obesidad



Valores de glucemia

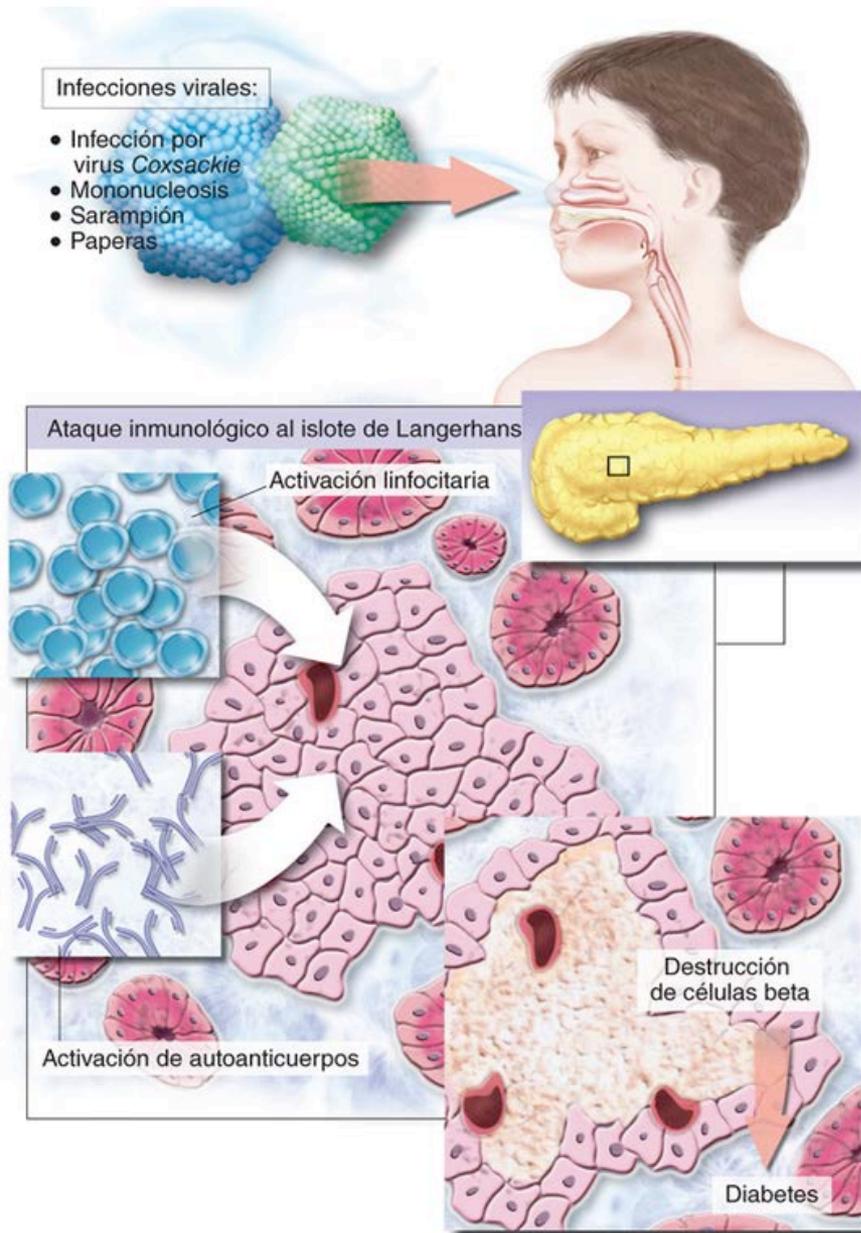


Hipertensión arterial



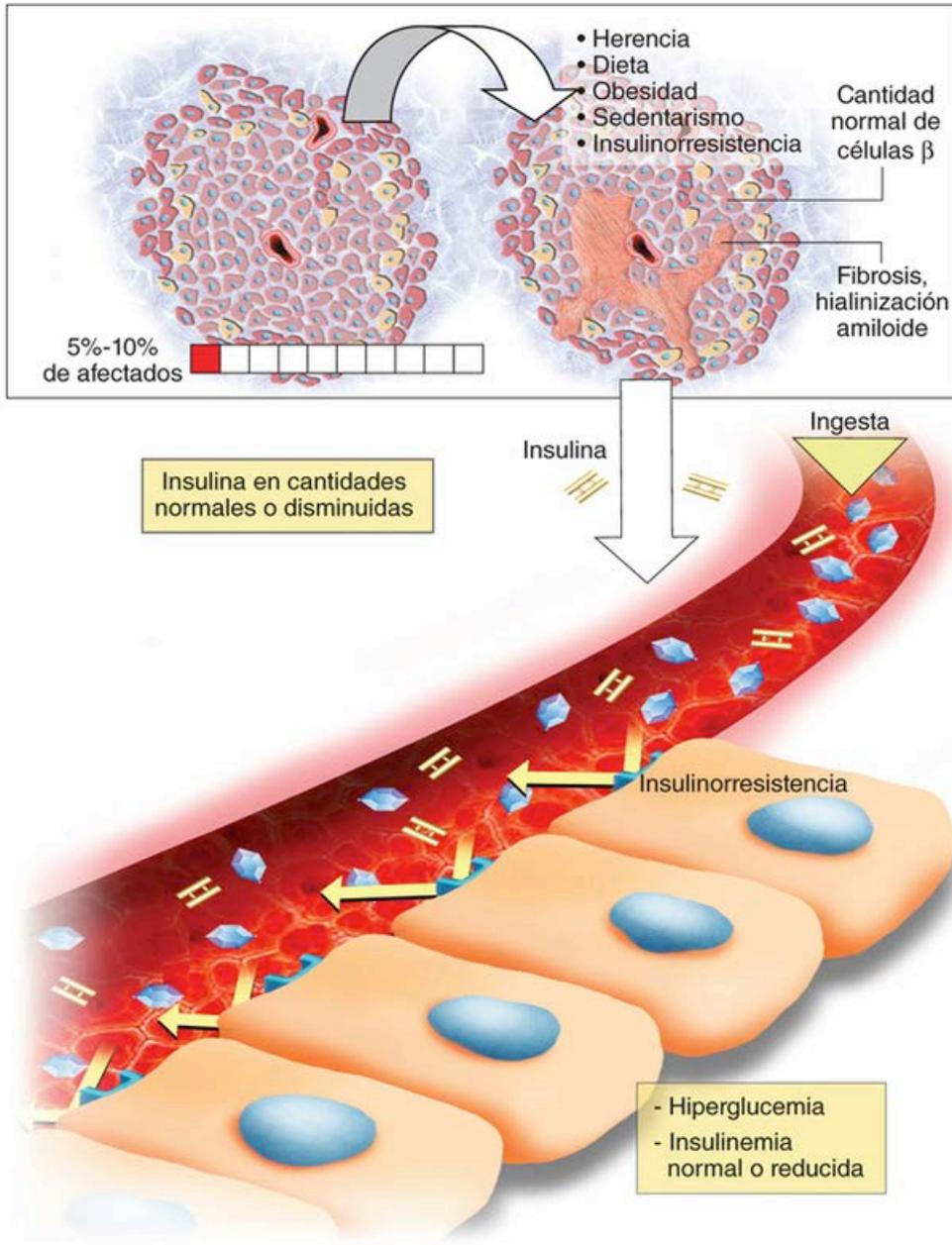
PATOGENIA

Diabetes tipo 1



PATOGENIA

Diabetes tipo 2



Principios generales del tratamiento



DEFICIT ABSOLUTO O
RELATIVO DE INSULINA +
AUMENTO DEL GLUCAGON

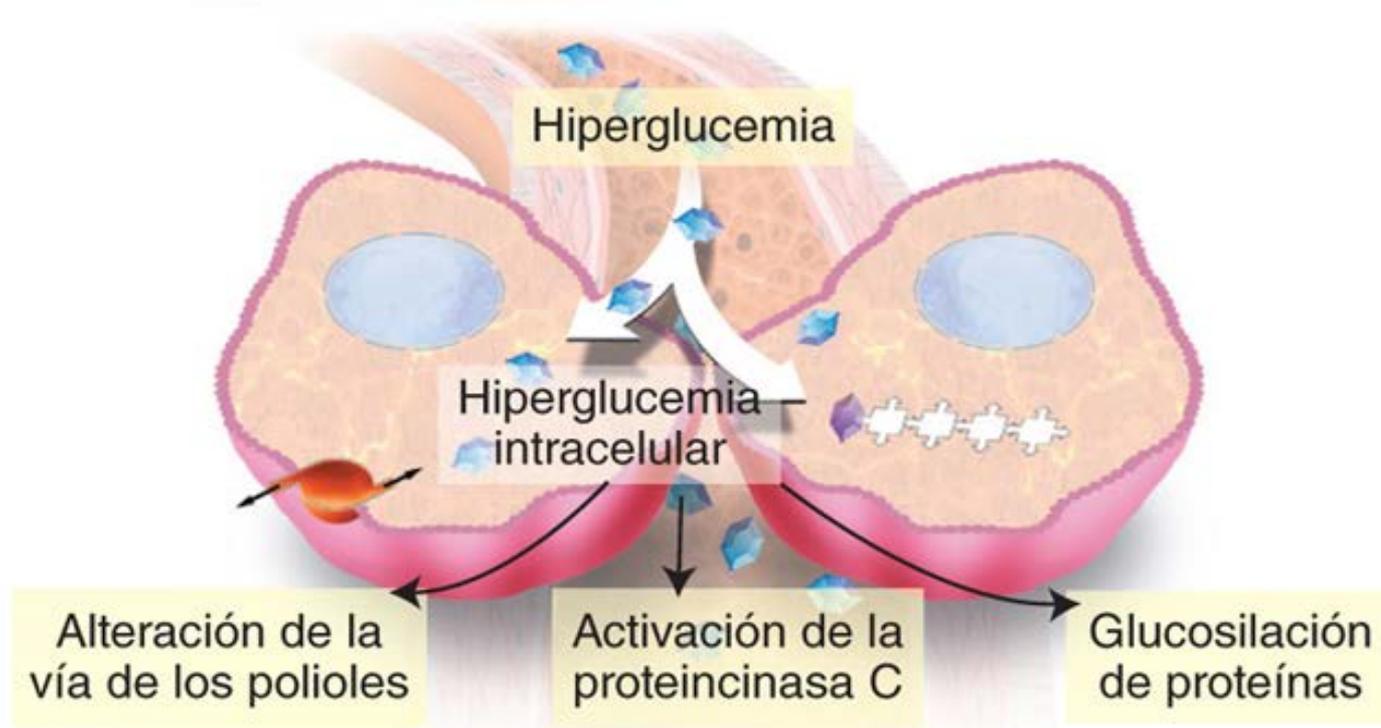
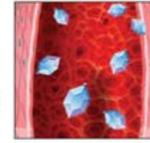
HIPERGLUCEMIA

GLICOSILACION
ANORMAL DE
PROTEINAS

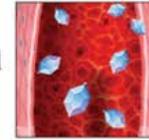
• COMPLICACIONES

```
graph TD; A[DEFICIT ABSOLUTO O RELATIVO DE INSULINA + AUMENTO DEL GLUCAGON] --> B[HIPERGLUCEMIA]; B --> C[GLICOSILACION ANORMAL DE PROTEINAS]; C --- D[• COMPLICACIONES];
```

Patogenia de las complicaciones crónicas de la diabetes



Ejemplos de neuropatía diabética



Neuropatía difusa (polineuropatía simétrica distal)

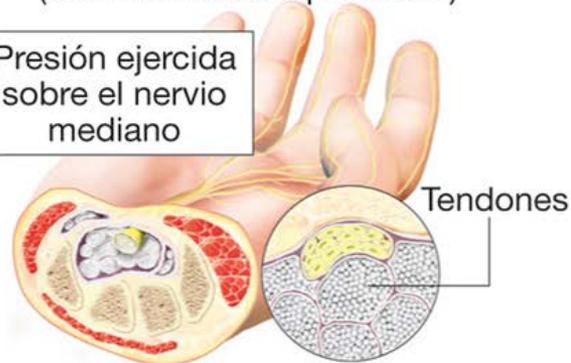


Cambios sensitivos

- Parestesias
- Dolor
- Pérdida de la sensibilidad

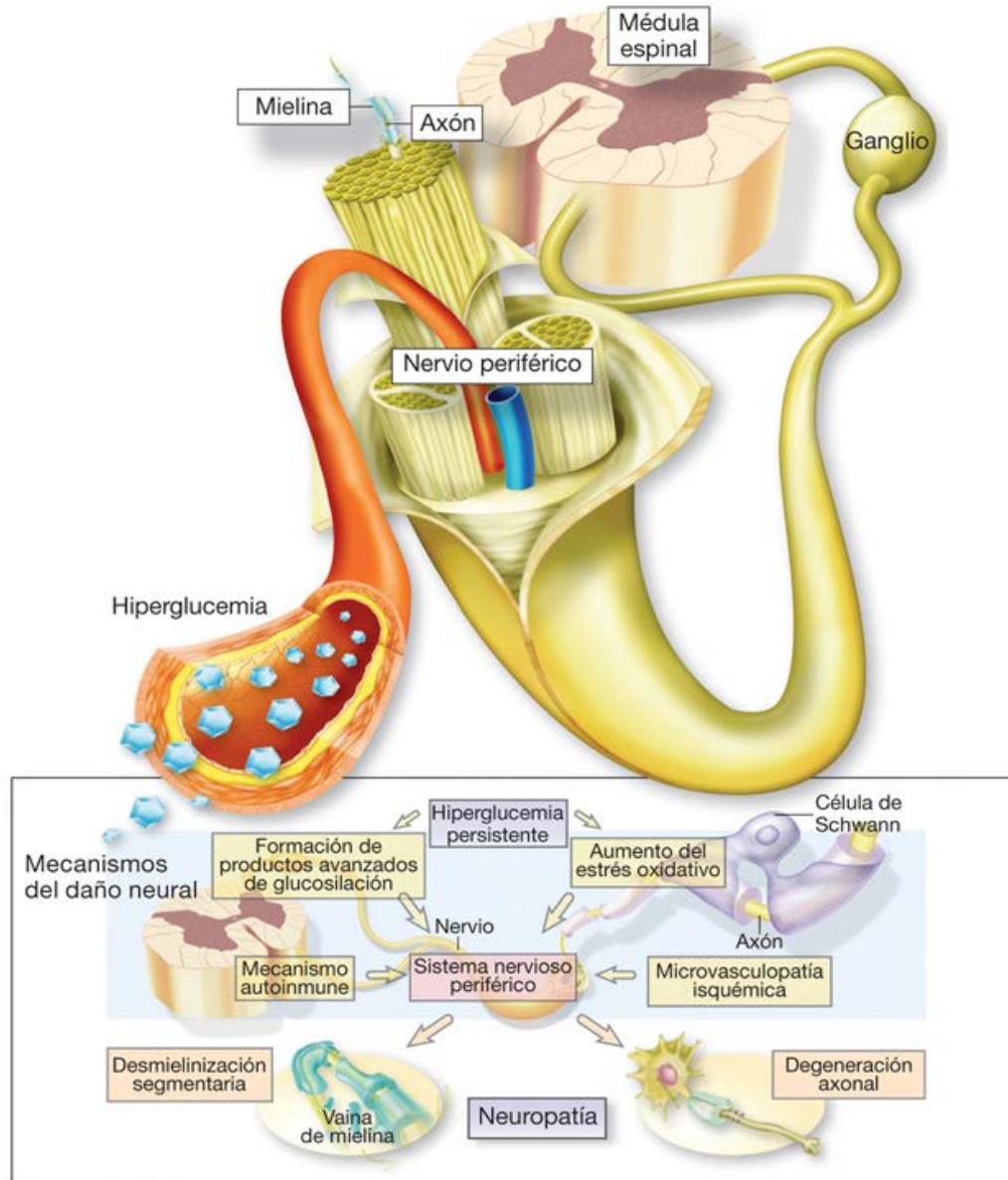
Neuropatía localizada (síndrome de atrapamiento)

Presión ejercida sobre el nervio mediano

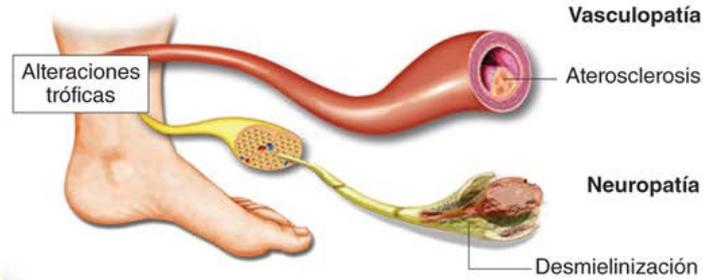
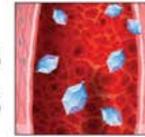


Nervio mediano comprimido

Patogenia



Complicaciones de los miembros inferiores



NEUROPATÍA

VASCULOPATÍA



Sensibilidad disminuida (vías sensitivas)

Lesiones no percibidas

Alteración en la intervención autónoma

- Sequedad cutánea
- Fisuras y grietas
- Callos



Alteración en las neuronas motoras

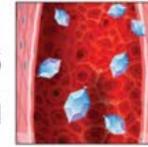
- Dedos en garra
- Arco pronunciado
- Susceptibilidad para las lesiones



Aterosclerosis periférica

- Claudicación y dolor
- Ausencia de pulso
- Temperatura disminuida

Localización de las úlceras según su origen



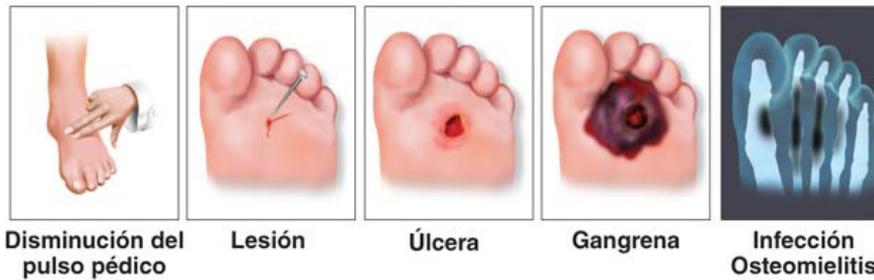
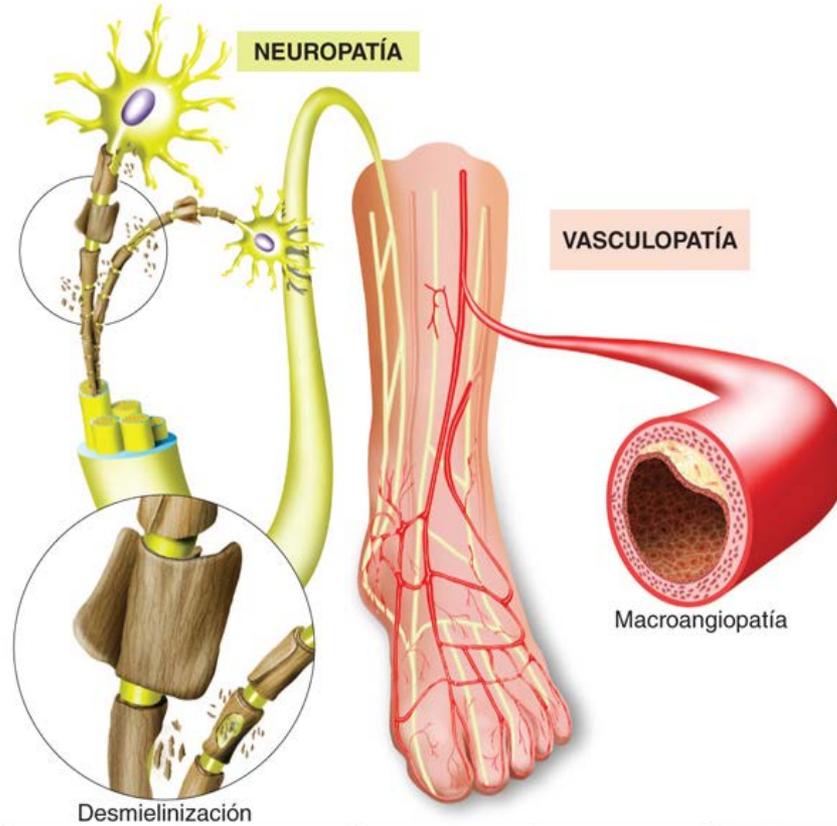
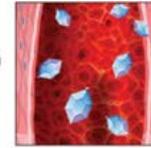
Úlceras de origen arterial



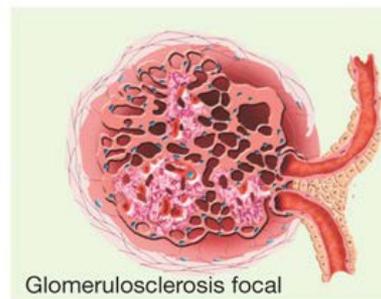
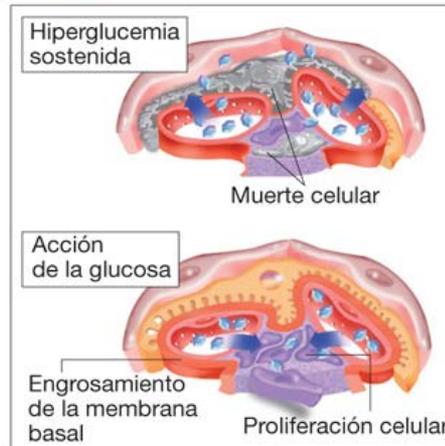
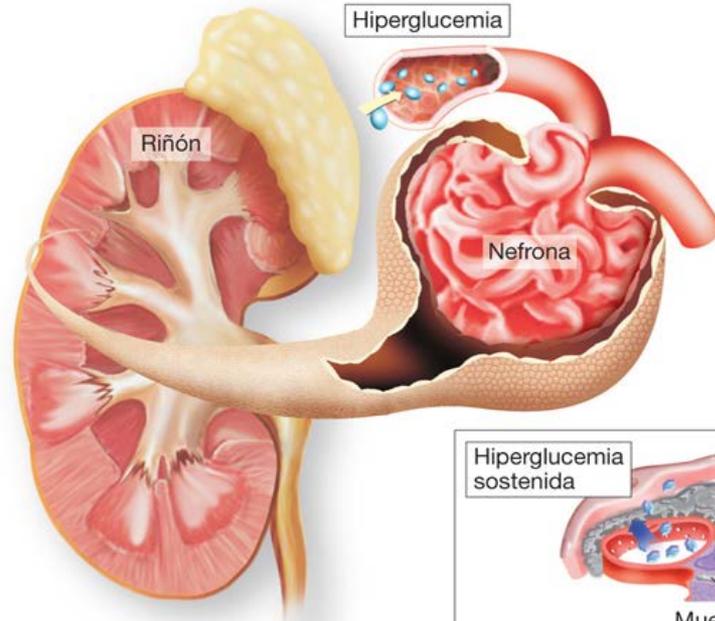
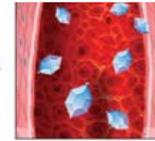
Úlceras de origen neuropático



Pie diabético

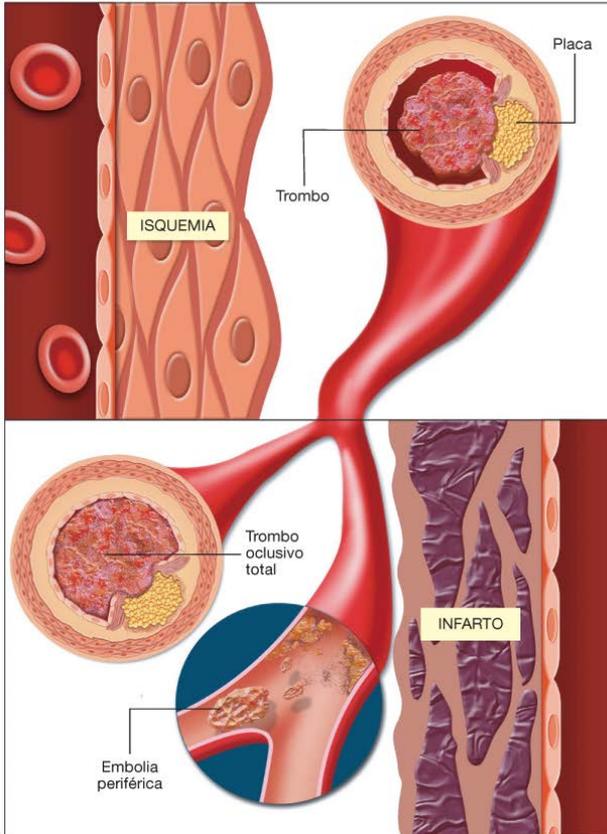


Nefropatía diabética

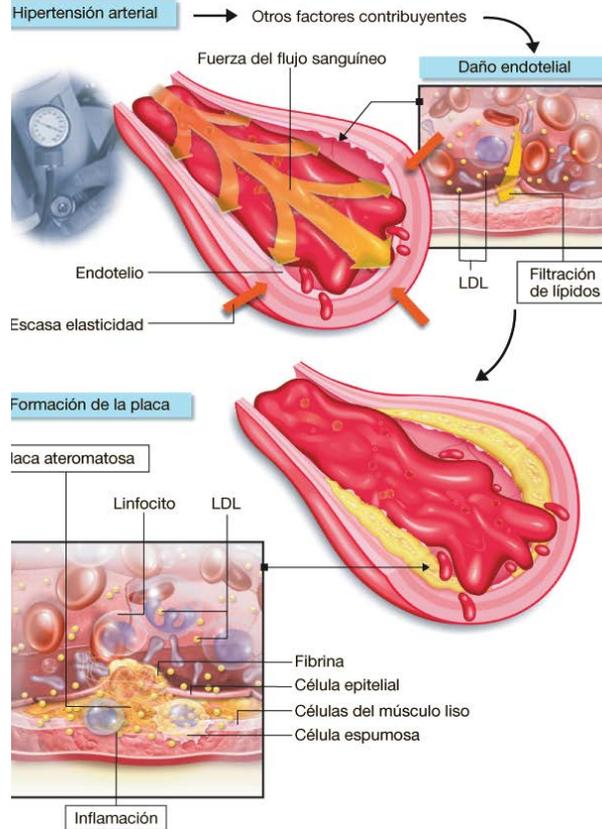
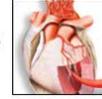


Clasificación de la enfermedad renal crónica			
Estadio	Descripción	FG (mL/min/1,73 m²)	Acción
1	Daño renal** con FG normal o elevado	≥ 90	Diagnóstico y tratamiento precoz . Tratamiento de las comórbilidades, Enlentecimiento de la progresión Reducción del riesgo cardiovascular
2	Daño renal con ligero descenso del FG ***	60-89	Estimación de la progresión
3	Moderado descenso del FG***	30-59	Evaluación y tratamiento de las complicaciones
4	Descenso severo del FG	15-29	Preparación para el tratamiento renal sustitutivo
5	Fallo renal	< 15 (o diálisis)	Tratamiento sustitutivo

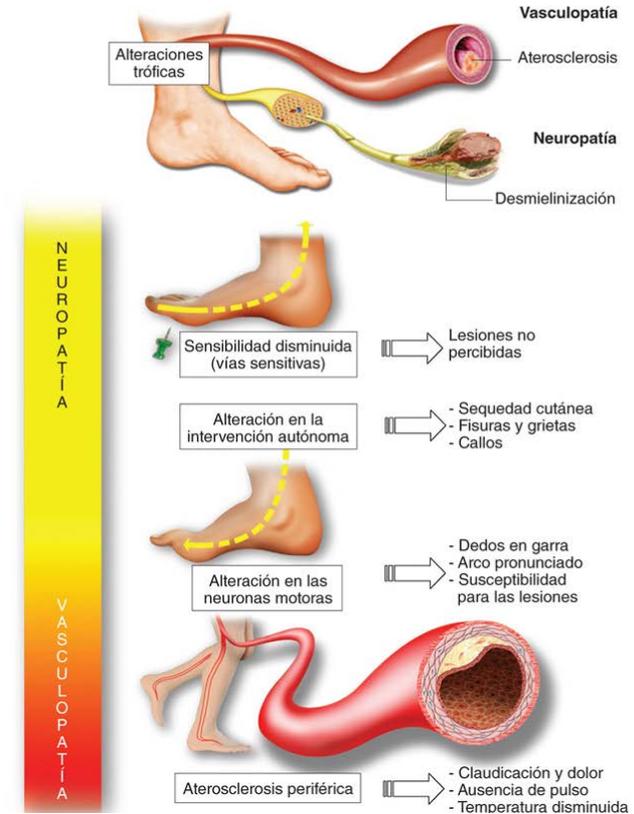
Hipertensión y trombosis

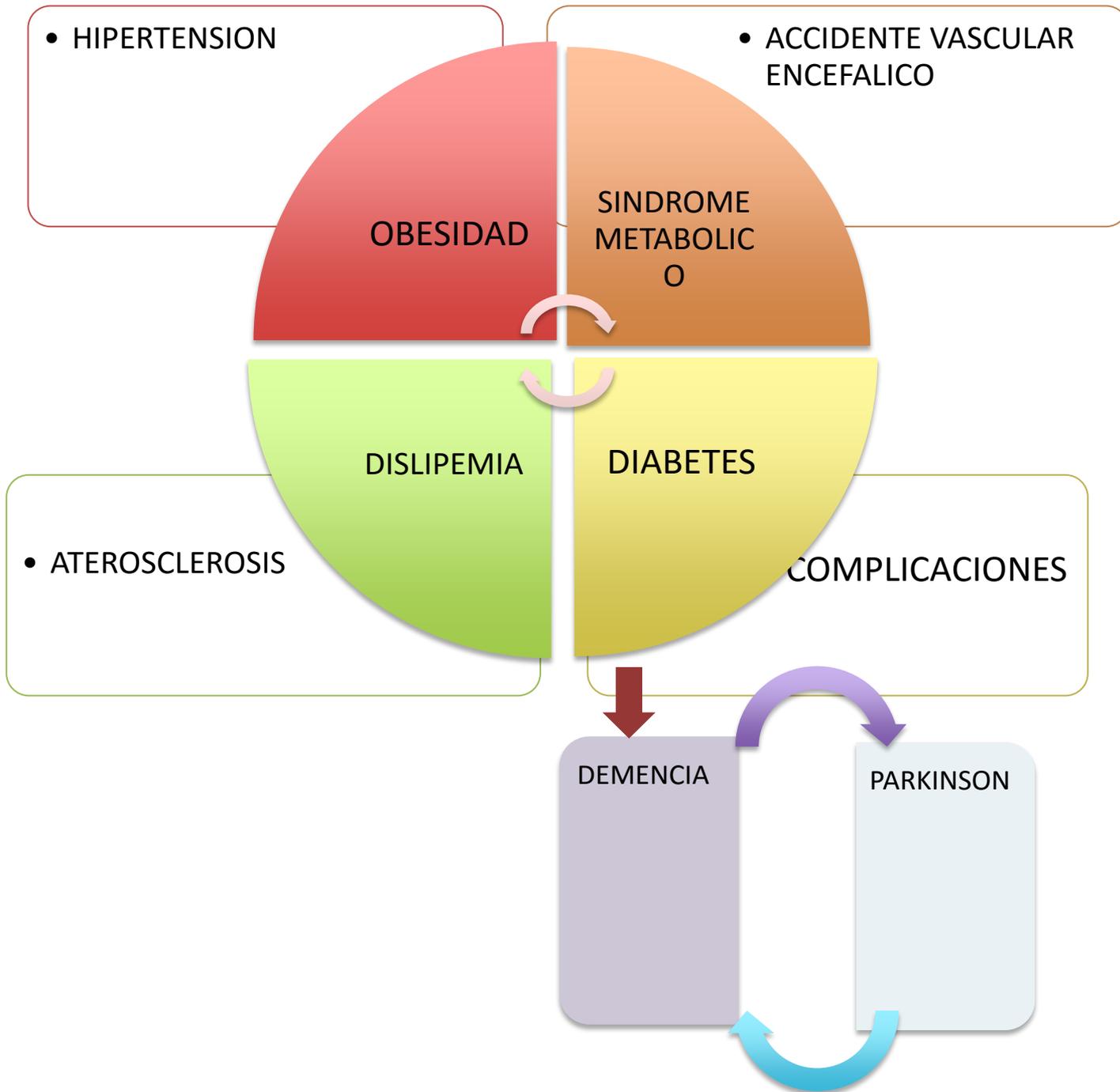


Hipertensión y aterosclerosis



Complicaciones de los miembros inferiores





ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM-MS)



Enfermedad autoinmune desmielinizante crónica
que afecta al SNC.

Epidemiología

- Según la **FELEM** en España hay 46.000 enfermos. Cada 5 horas se diagnostica un nuevo caso.
- **Prevalencia** 1/1000.
- **Incidencia** 4/100000 hab/año.
- Primera causa de discapacidad no traumática en jóvenes.
- Más frecuente en mujeres.

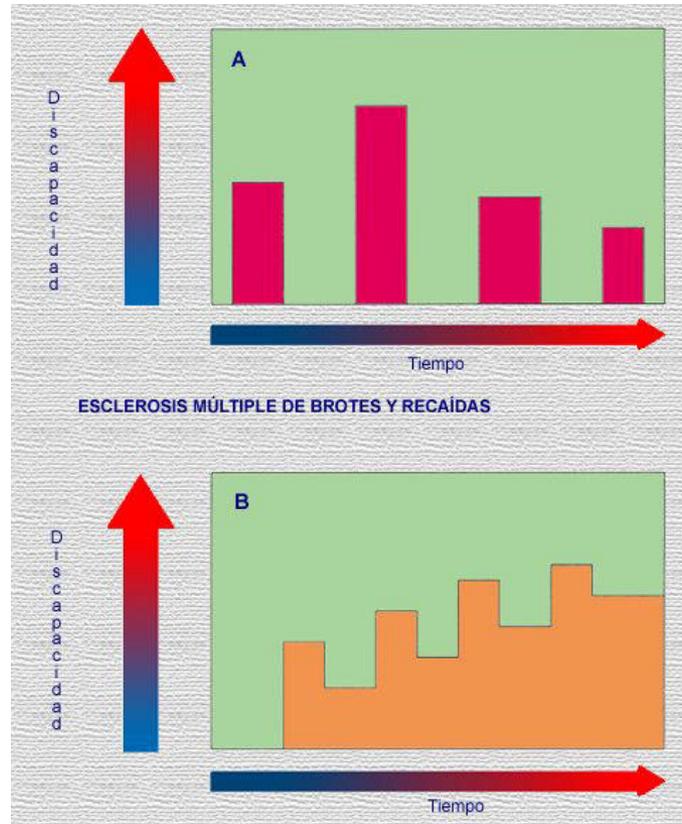
Diagnóstico

Criterios de McDonald

- Clínica: signos neurológicos de EM y aparición de “ataques”.
- RMN: presencia de lesiones con refuerzo con galodinio o no.
- LCR: banda oligoclonal IgG en LCR (y no en suero).

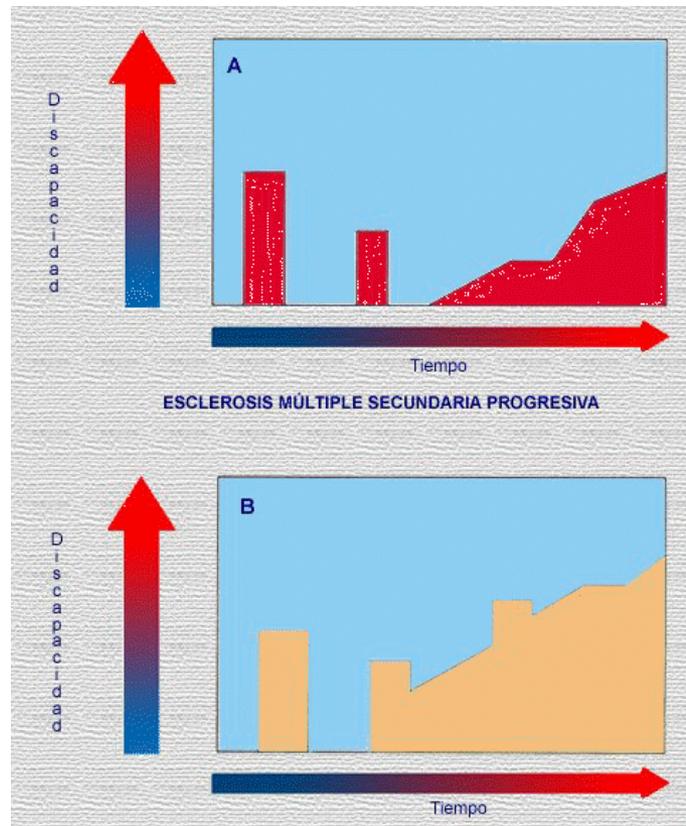
Clasificación clínica

EMRR (Recaída-remitente)



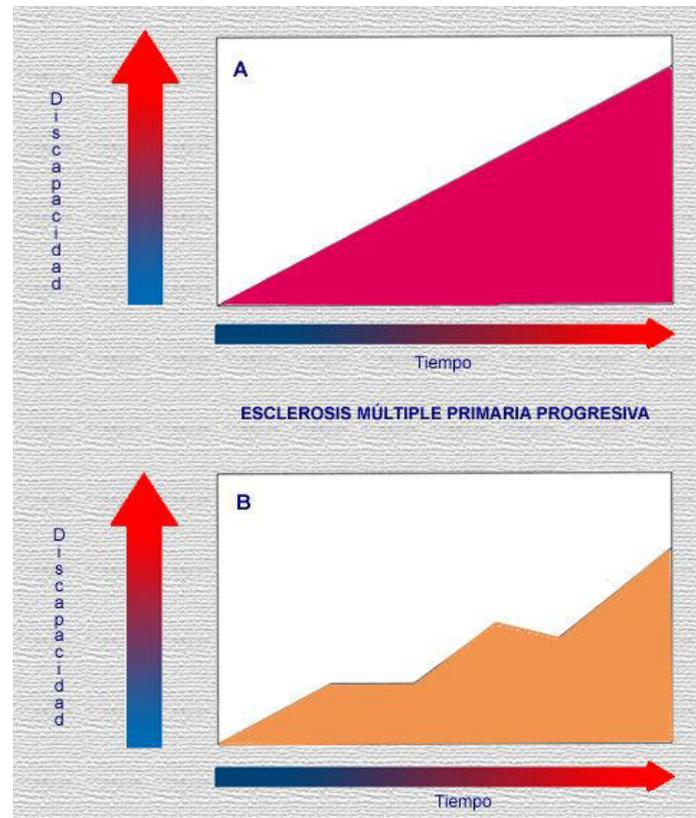
Clasificación clínica

EMSP (Secundaria progresiva)



Clasificación clínica

EMPP (Primaria progresiva)

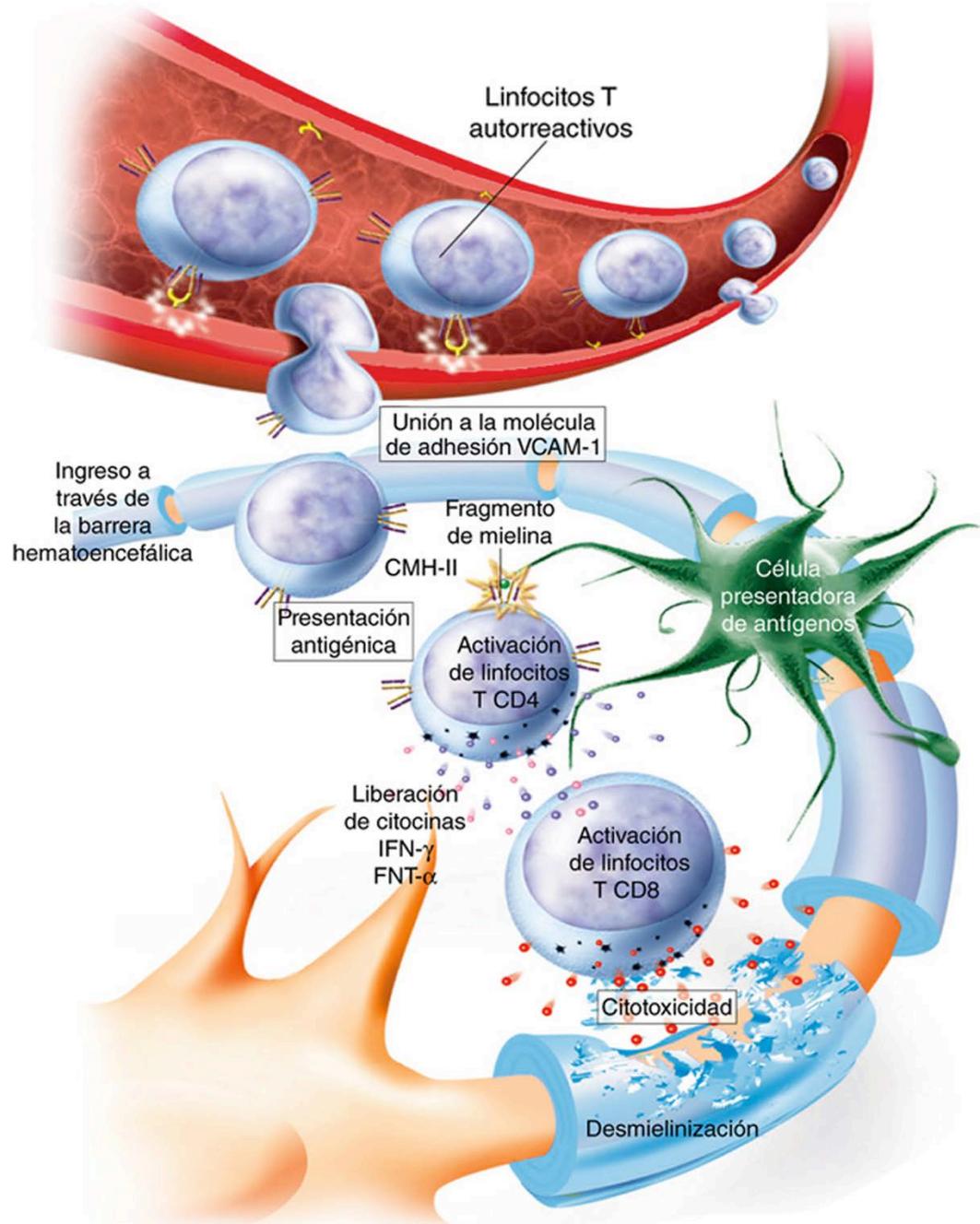




Etiología

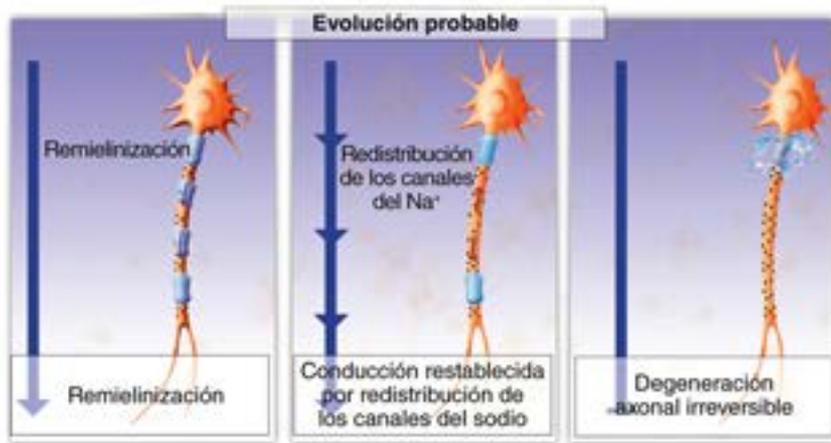
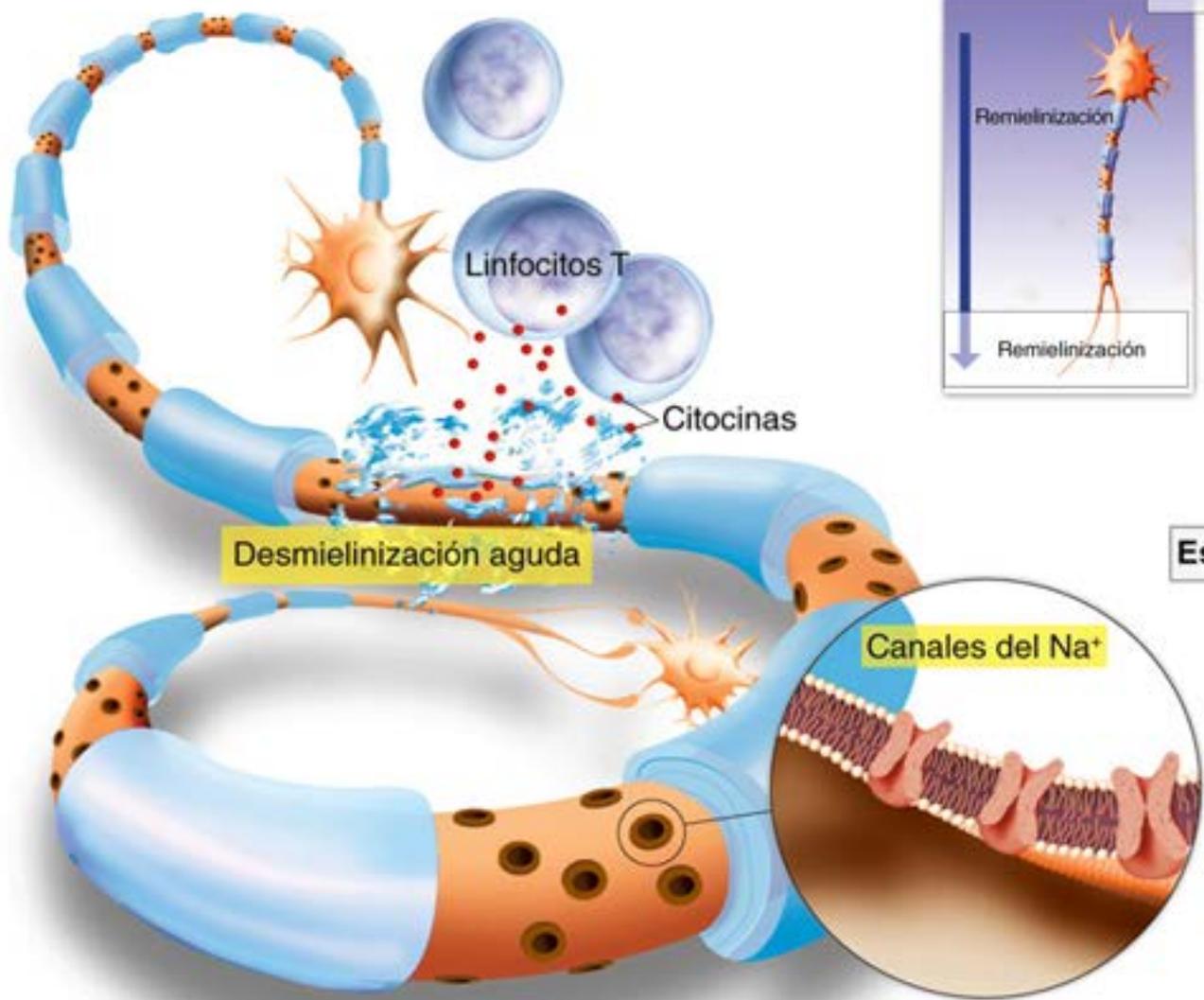
- Interacción entre predisposición genética y factores ambientales:
 - Climas templados – déficit de vitamina D.
 - Infecciones.
 - Tabaquismo.
- Insuficiencia circulatoria cerebro espinal.

Patogénesis I

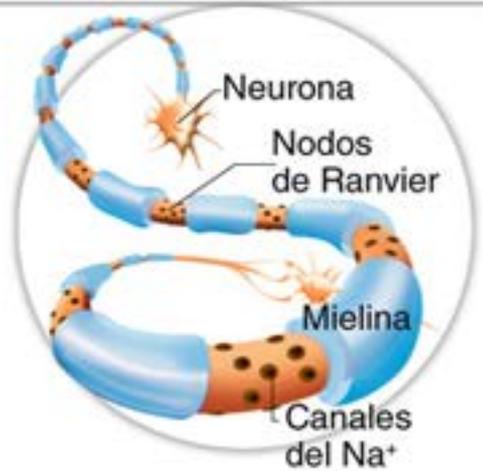




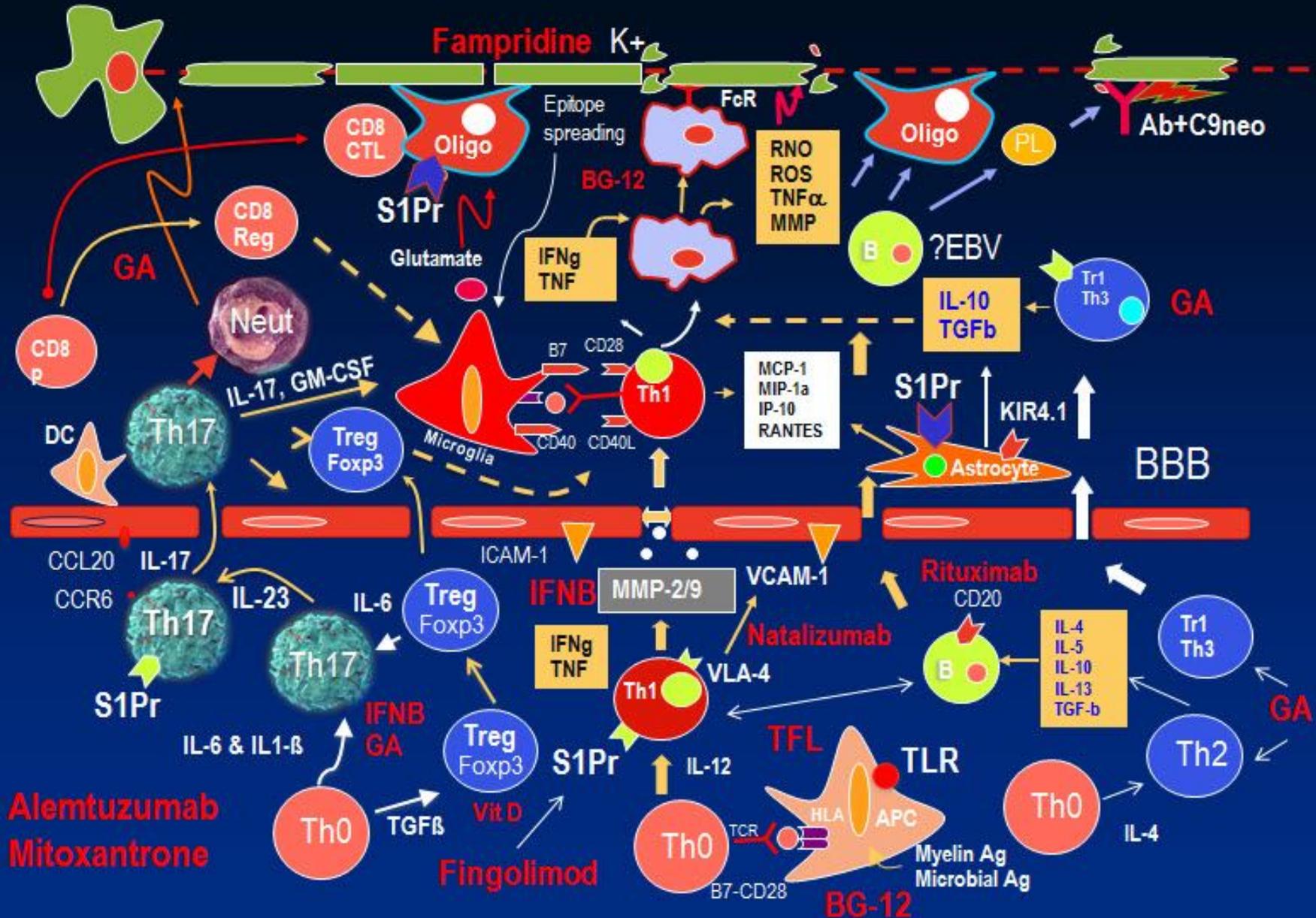
Patogénesis II



Estructura normal de una neurona



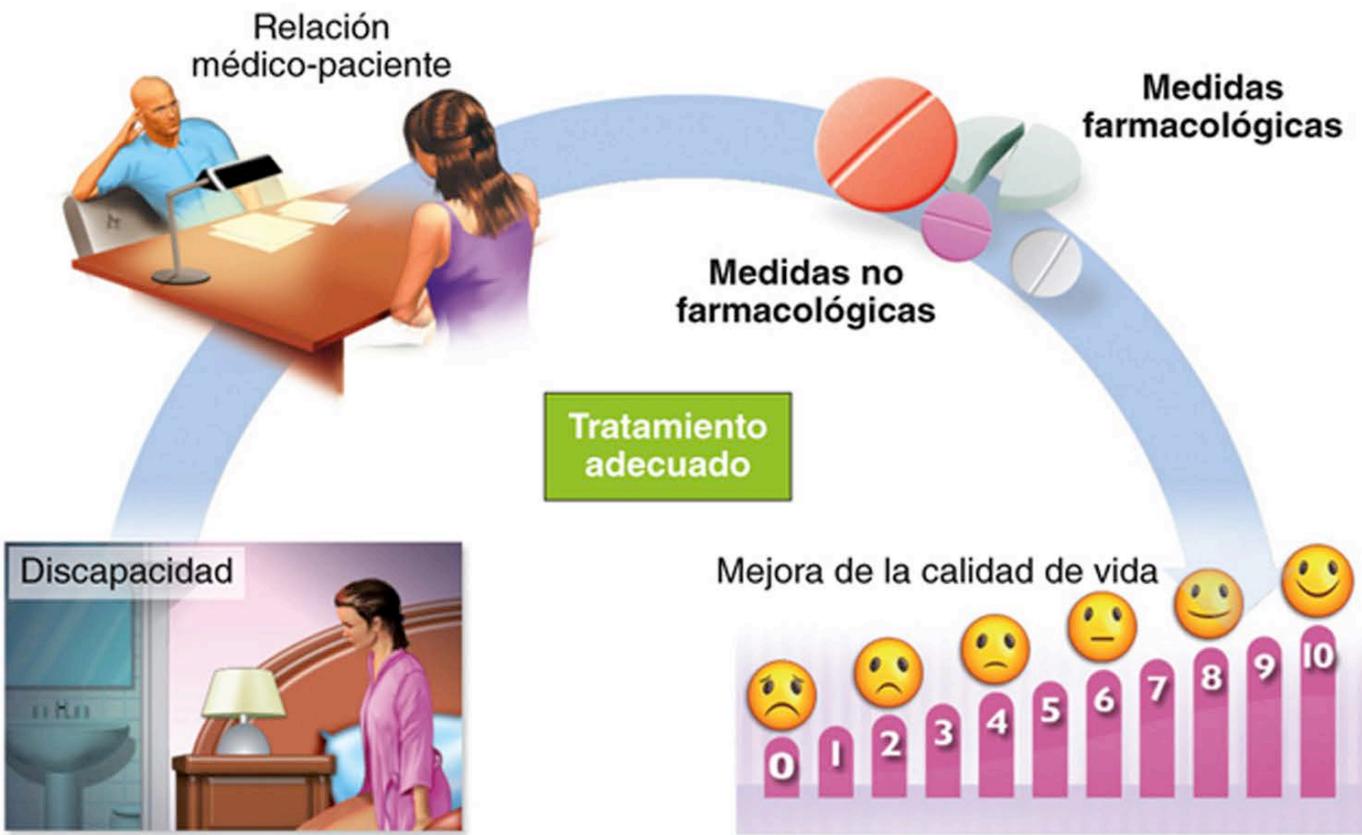
Immunopathogenesis of MS



Aspectos interesantes en la patogenia

- Los linfocitos B participan como presentadores de antígeno.
- Se plantea que la discapacidad en la EM depende del daño axonal y éste a su vez está en estrecha relación al estrés oxidativo.
- Algunos estudios han planteado que el antígeno en la EM puede tener origen lipídico. En concreto, se han analizado tres formas de fosfatidil colina oxidada y fosfolípidos oxidados.
- Los fosfolípidos oxidados promueven el proceso inflamatorio en la EM.

Tratamiento destinado al manejo sintomático



Medidas generales

Descanso adecuado

Técnicas de relajación

Ejercicios de elongación

Manejo del dolor

Ningún dolor 2 3 4 Mucho dolor

- Fármacos
- Rehabilitación

Manejo de los síntomas vegetativos

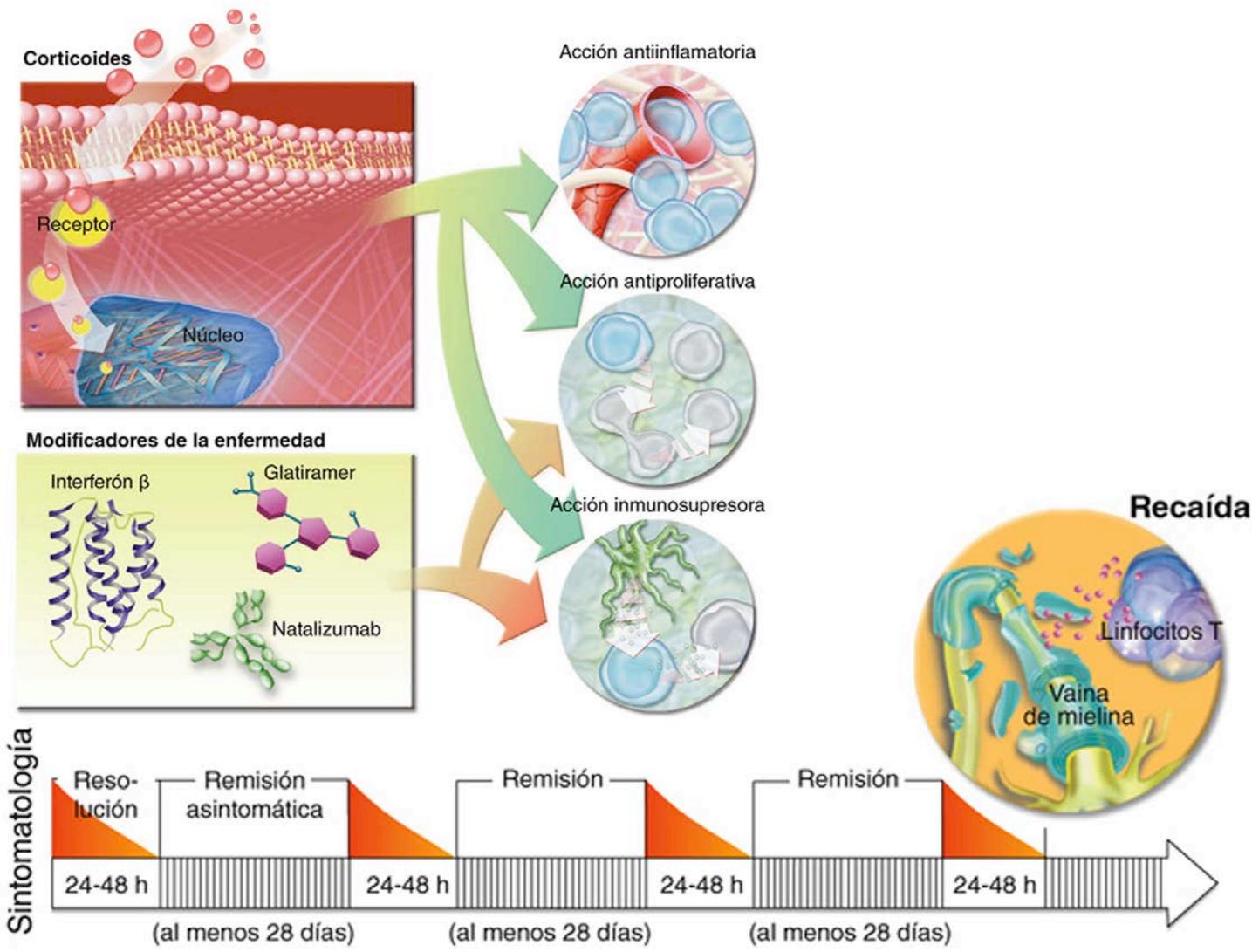
- Medidas no farmacológicas
- Fármacos

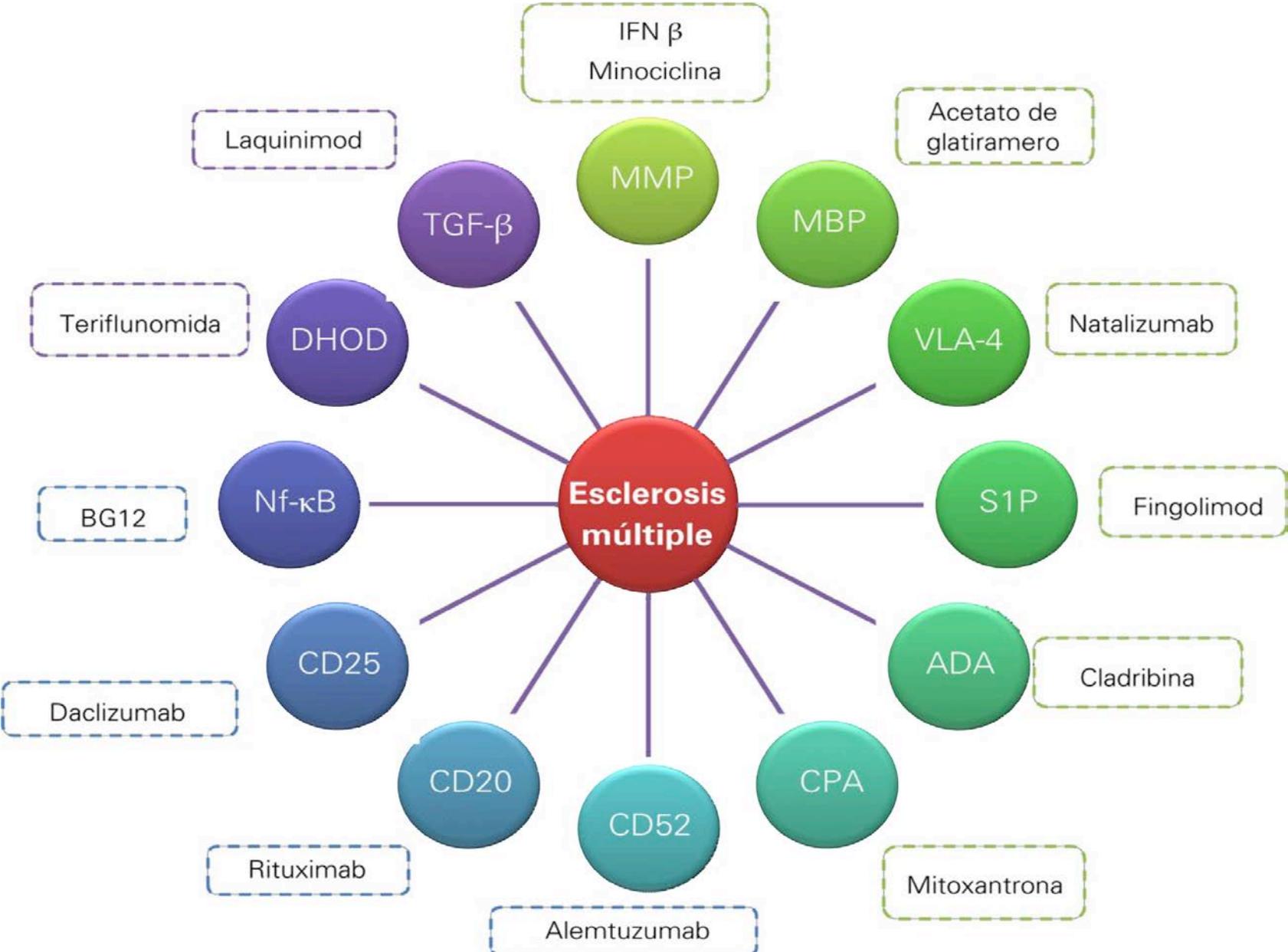
Vejiga

Incontinencia urinaria



Tratamiento destinado a modificar la progresión de la enfermedad







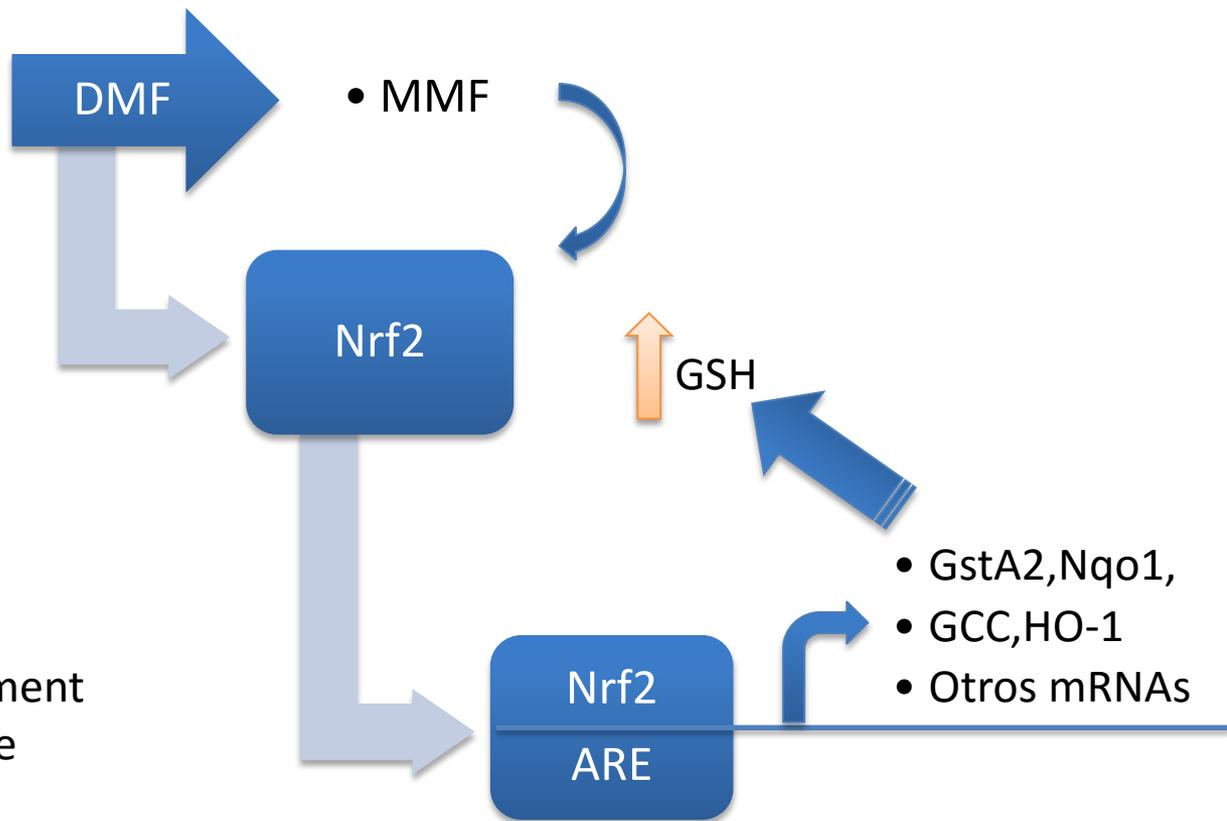
Dimethyl Fumarate (TECFIDERA)

El dimetil fumarato causa una breve período de ***estrés oxidativo*** que resulta en la síntesis intraneuronal de la ***glutación reductasa(GSH)*** mediada a través de la vía de Nrf2.

Otros han propuesto acciones ***inmunomoduladoras*** adicionales para fumarato de dimetilo *mediada a través de óxido nítrico, interleucinas, factor de necrosis tumoral (TNF- α), u otras citoquinas.*



Dimethyl Fumarate (TECFIDERA)



- **ARE**, antioxidant response element
- **GCLC**, glutamate-cysteine ligase
- **GSH**, glutathione
- **GstA2**, glutathione S-transferase A2
- **HO-1**, heme- oxygenase-1
- **Nqo1**, NADPH quinone oxidoreductase 1
- **MMF**, monomethyl fumarate
- **Nrf2**, nuclear factor erythroid-derived 2-related factor 2.



Efectos secundarios

- **Interferón Beta 1 a**

Síntomas gripales.

Infección o necrosis en el sitio de inyección.

Exacerbación de trastornos psiquiátricos.

Convulsiones.

Anafilaxia.

Insuficiencia hepática.

Otros.



Efectos secundarios

- **Glatiramer acetato**

Infección o necrosis en el sitio de inyección.

Flushing.

Dolor torácico.

Palpitaciones.

Lipoatrofia.

Linfadenopatía.



Efectos secundarios

- **Fingolimod**

Cardiovasculares: Bradicardia, QT largo, otras arritmias, insuficiencia cardiaca.

Infecciones.

Edema macular.

Respiratorios: Disminución del VEF1.

Hepáticos: Elevación de transaminasas, insuficiencia hepática.

Neoplasias.



Efectos secundarios

- **Natalizumab**

Cefalea.

Fatiga.

Artralgia.

Infecciones.

Gastroenteritis.

Depresión.

Dolor en extremidades.

Rash.

Hepatotoxicidad.

Aumenta el riesgo de **leucoencefalopatía multifocal progresiva.**



Efectos secundarios

- **Mitoxantrone**

Nauseas.

Alopecia.

Astenia.

Infección urinaria.

Trastornos menstruales.

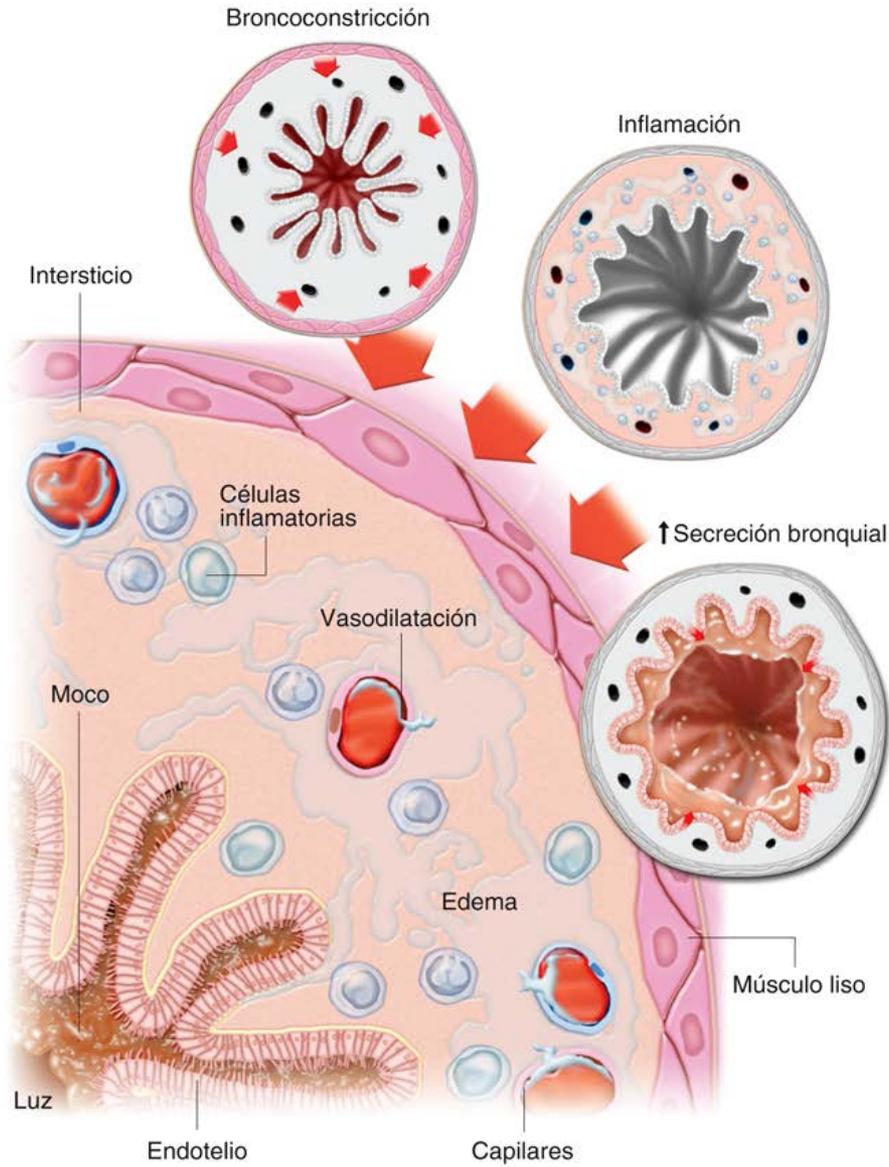
Mielosupresión.

Inmunosupresión.

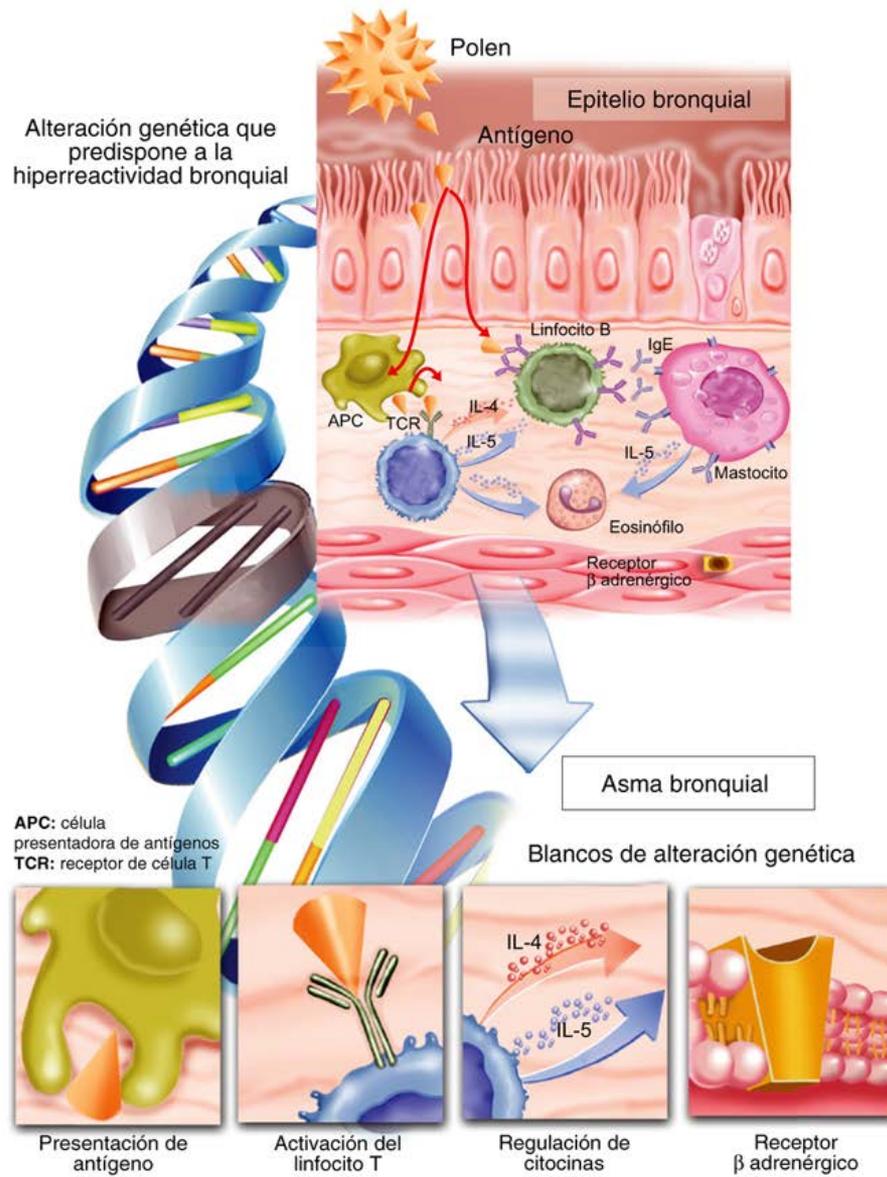
Cardiotoxicidad dada por **insuficiencia cardiaca irreversible.**

Asma bronquial

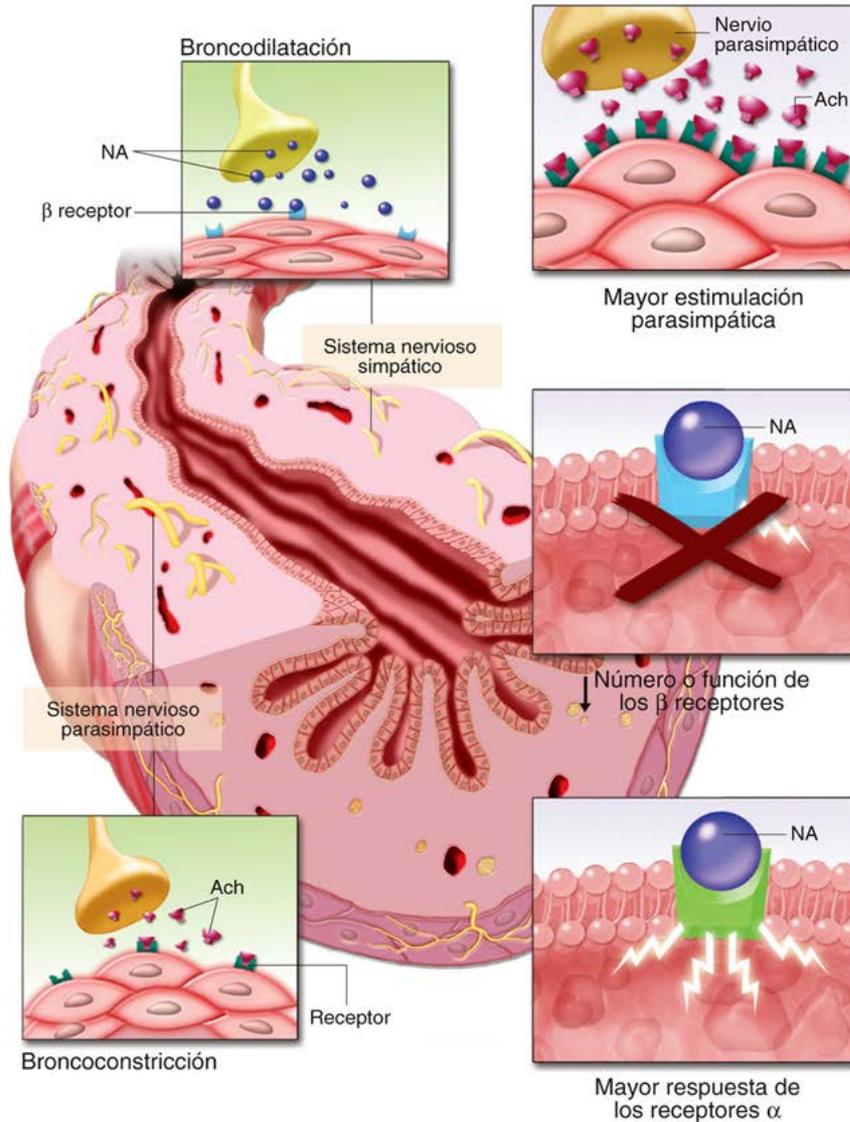
Asma bronquial ■



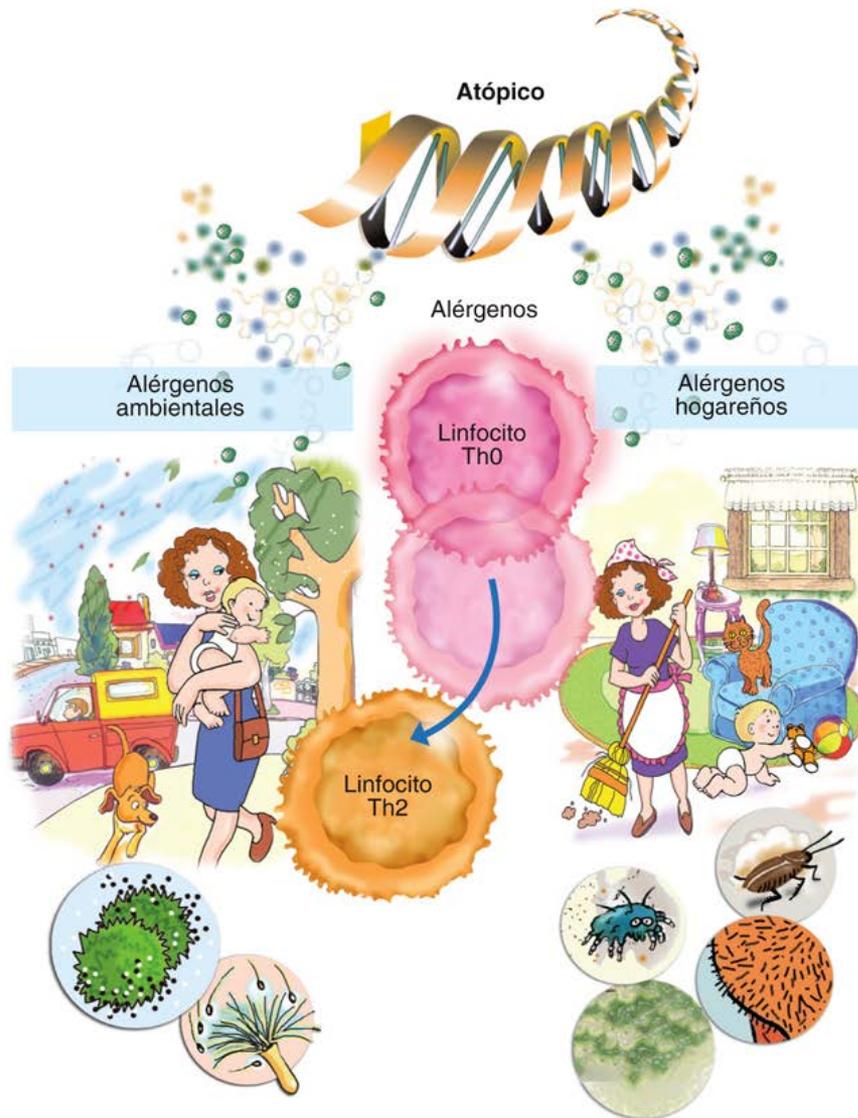
Influencia genética en el asma bronquial ■



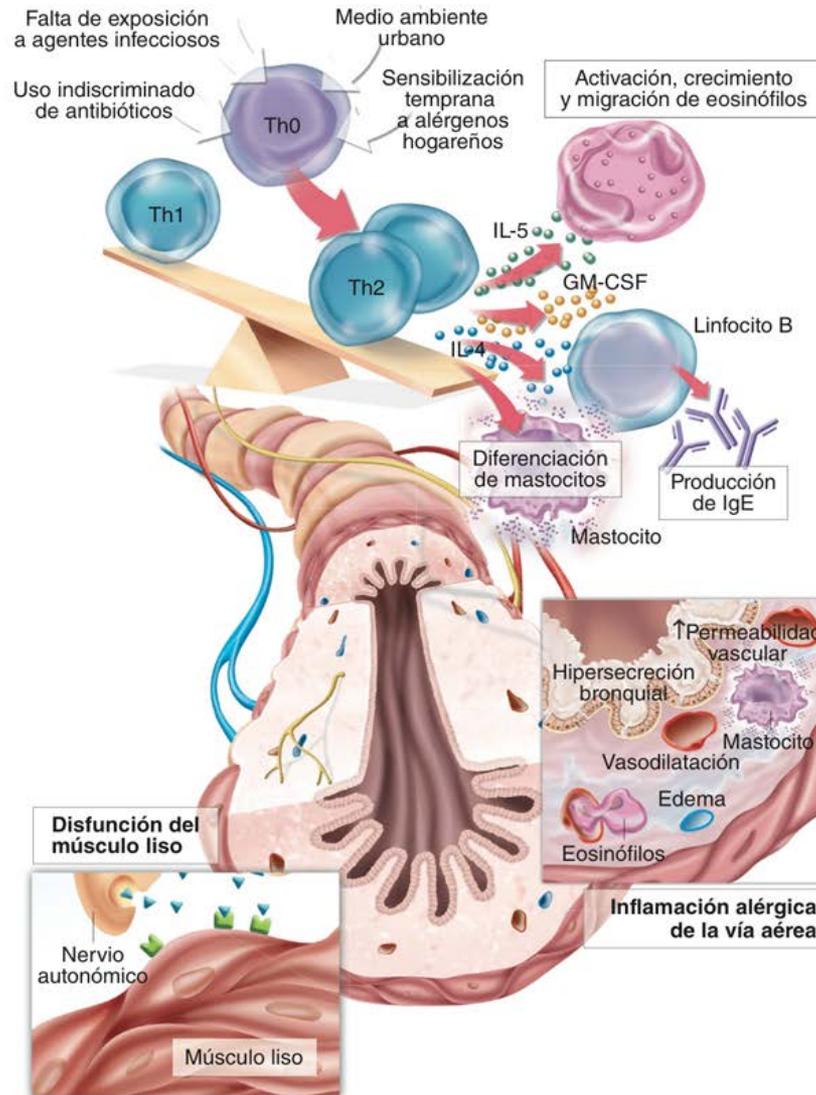
Desequilibrio de la inervación ■ autonómica y del asma bronquial



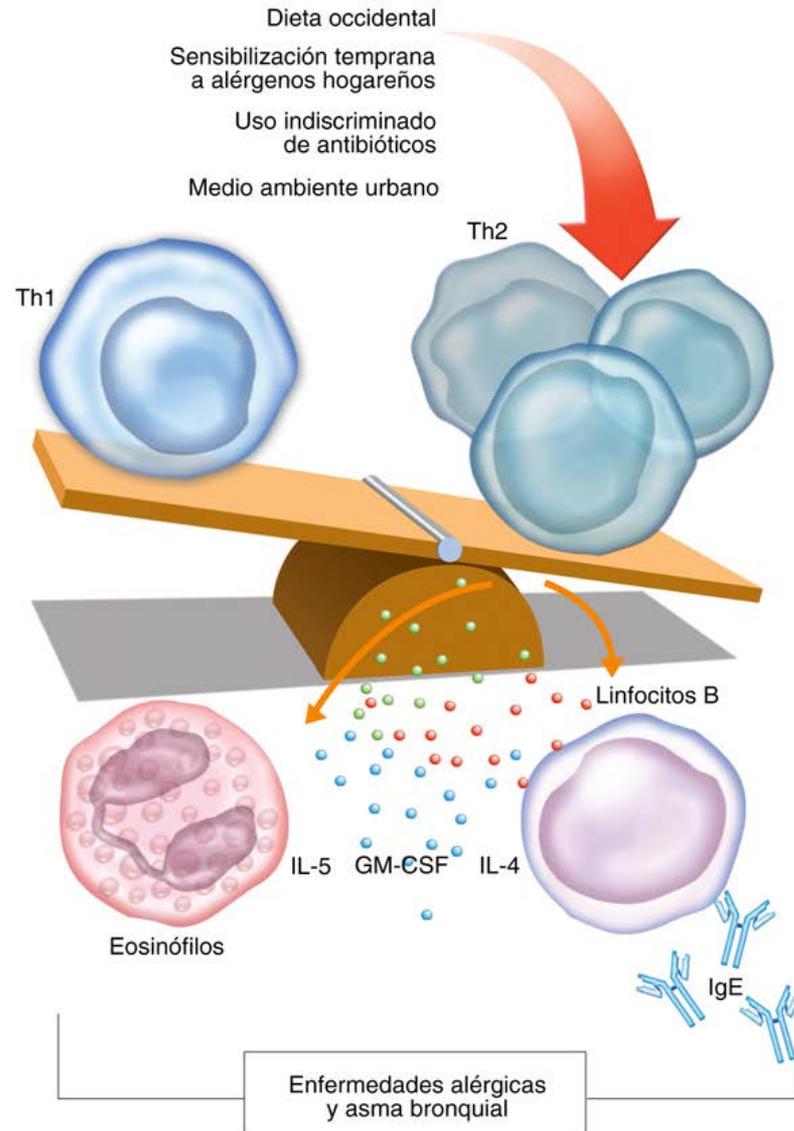
La hipótesis alérgica-inmunitaria ■



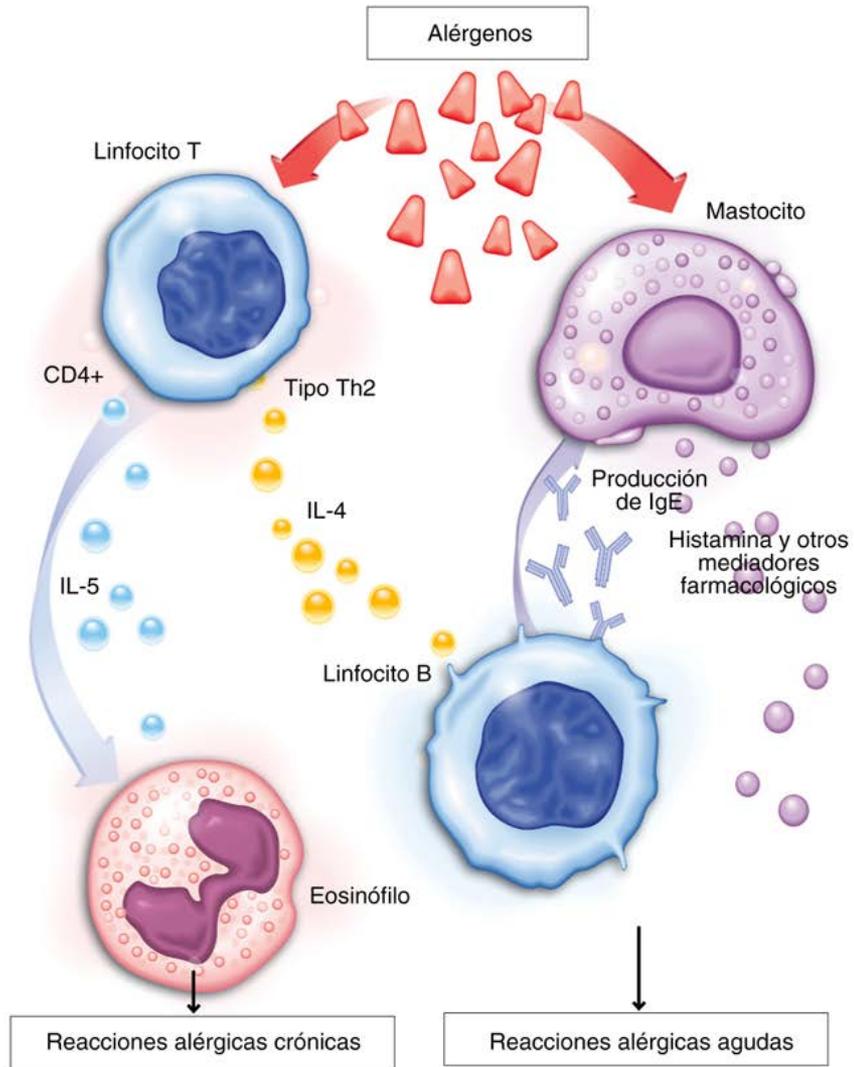
La hipótesis inmunológica en el desarrollo de asma bronquial



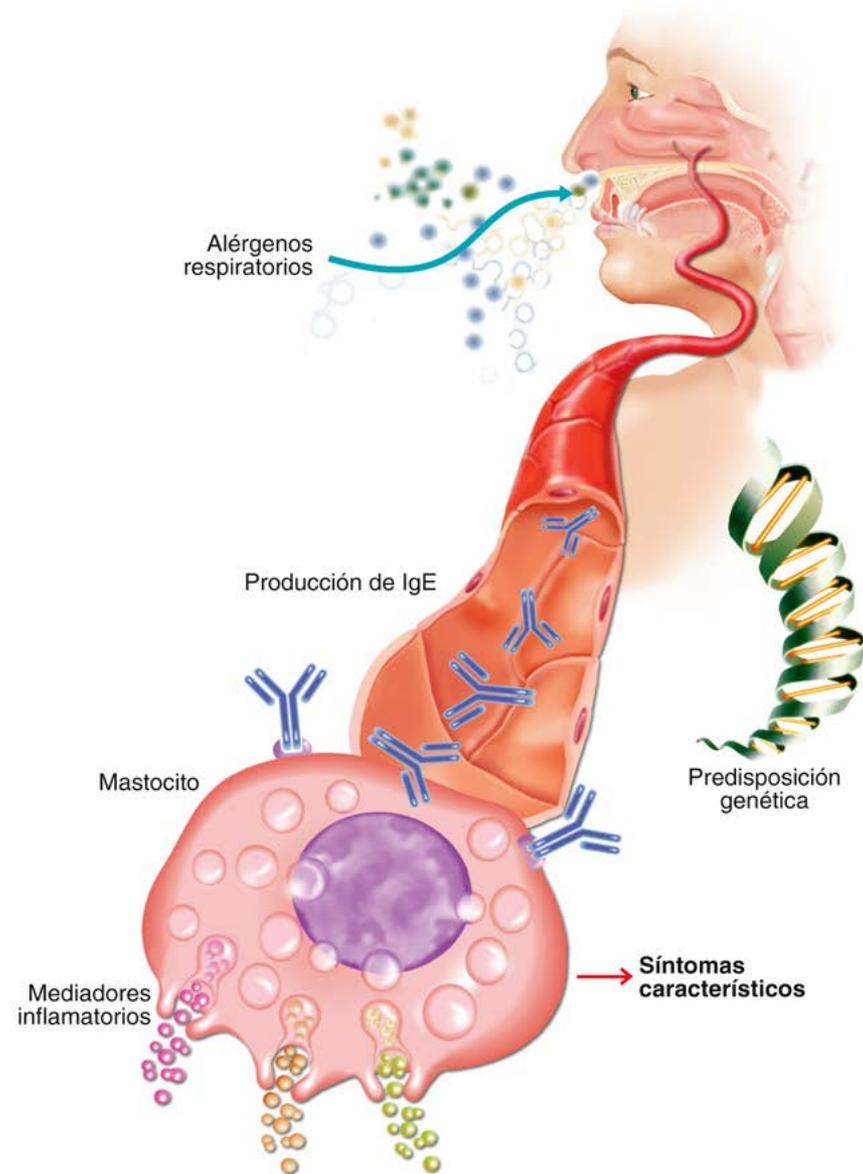
El desequilibrio inmunitario en el asma bronquial



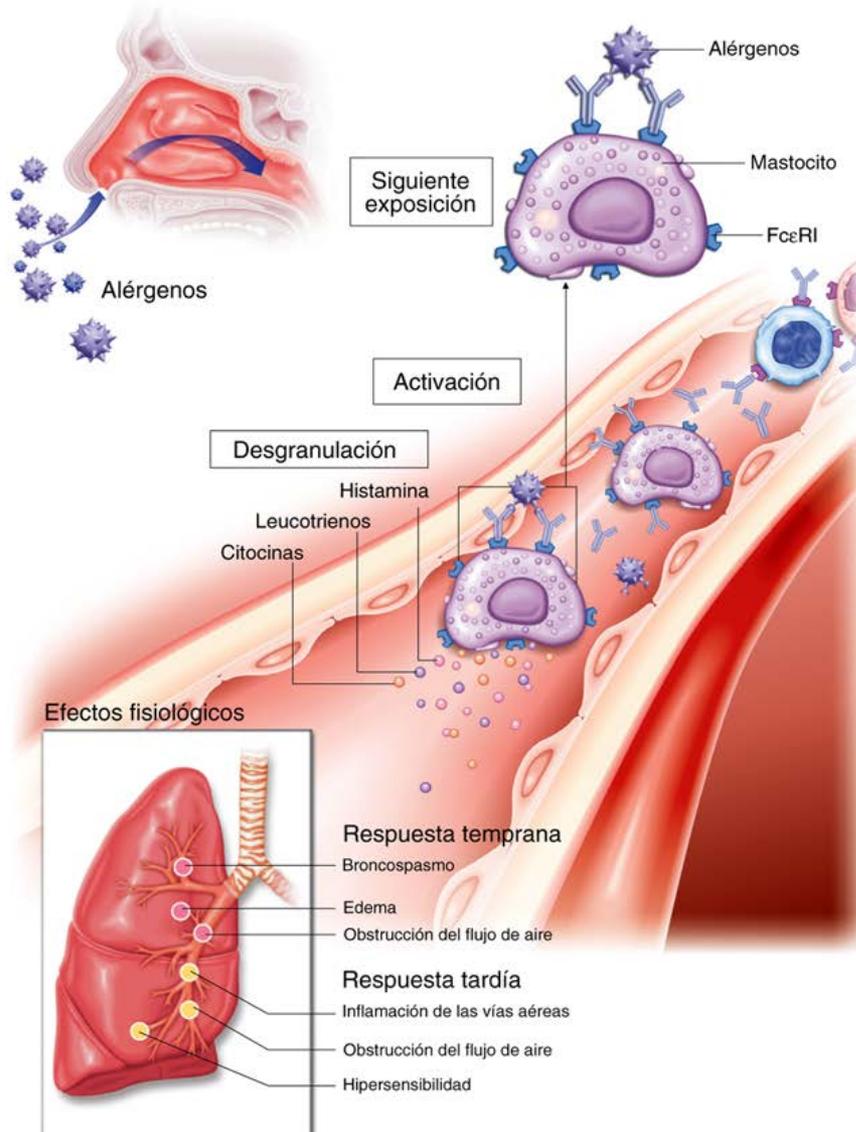
Mecanismos inmunitarios en las reacciones alérgicas agudas y crónicas



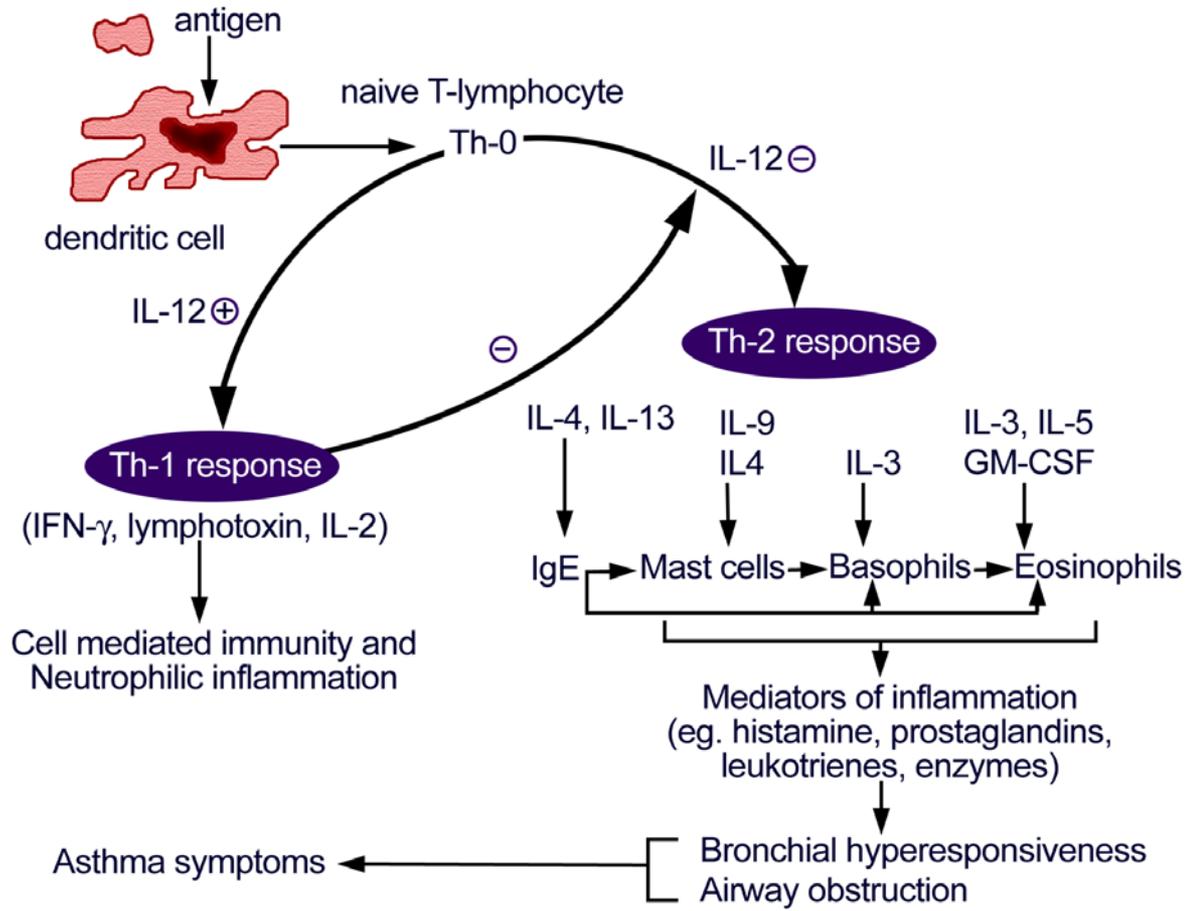
Bases generales para la alergia respiratoria ■

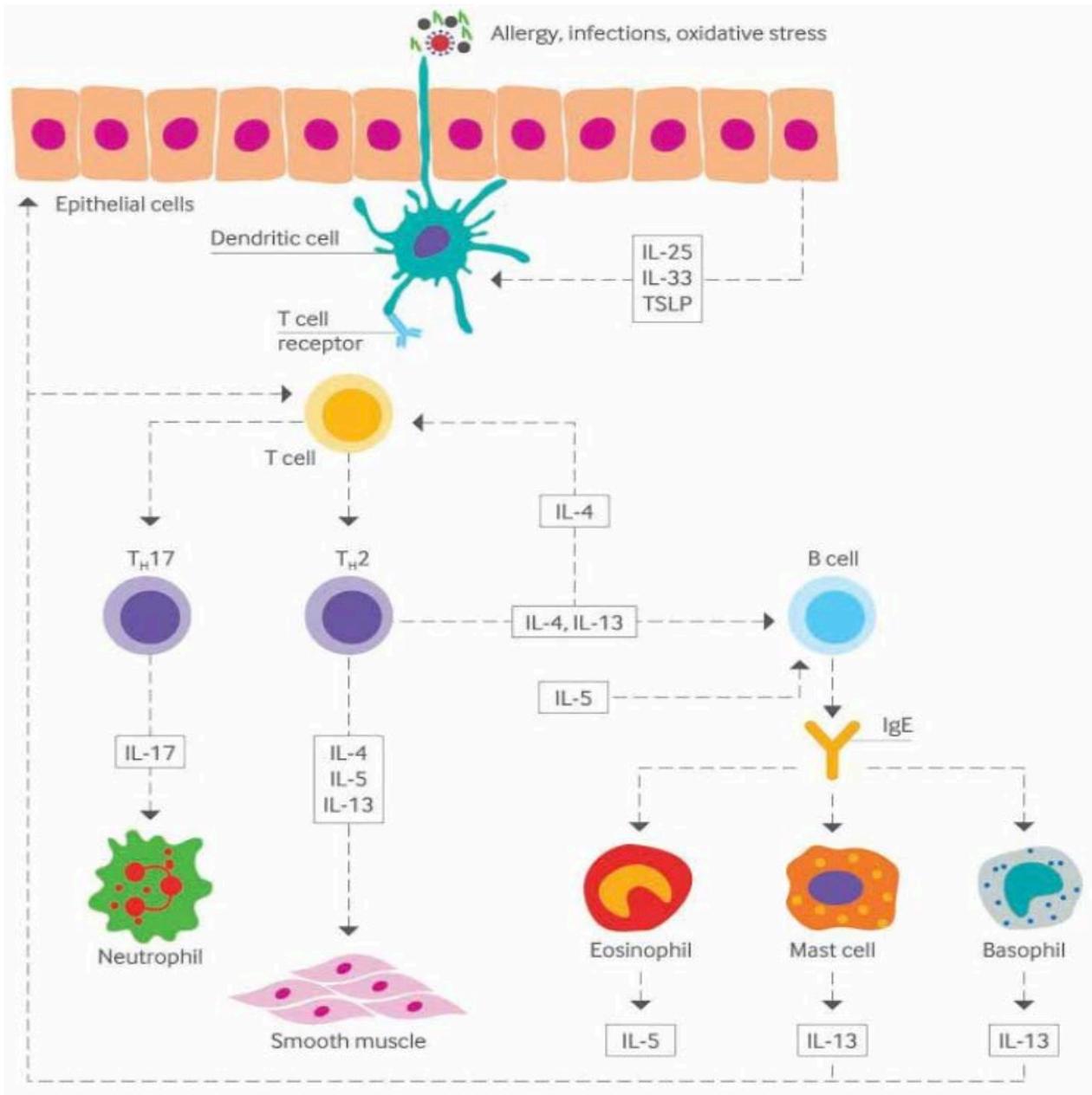


Activación y desgranulación mastocitaria ■

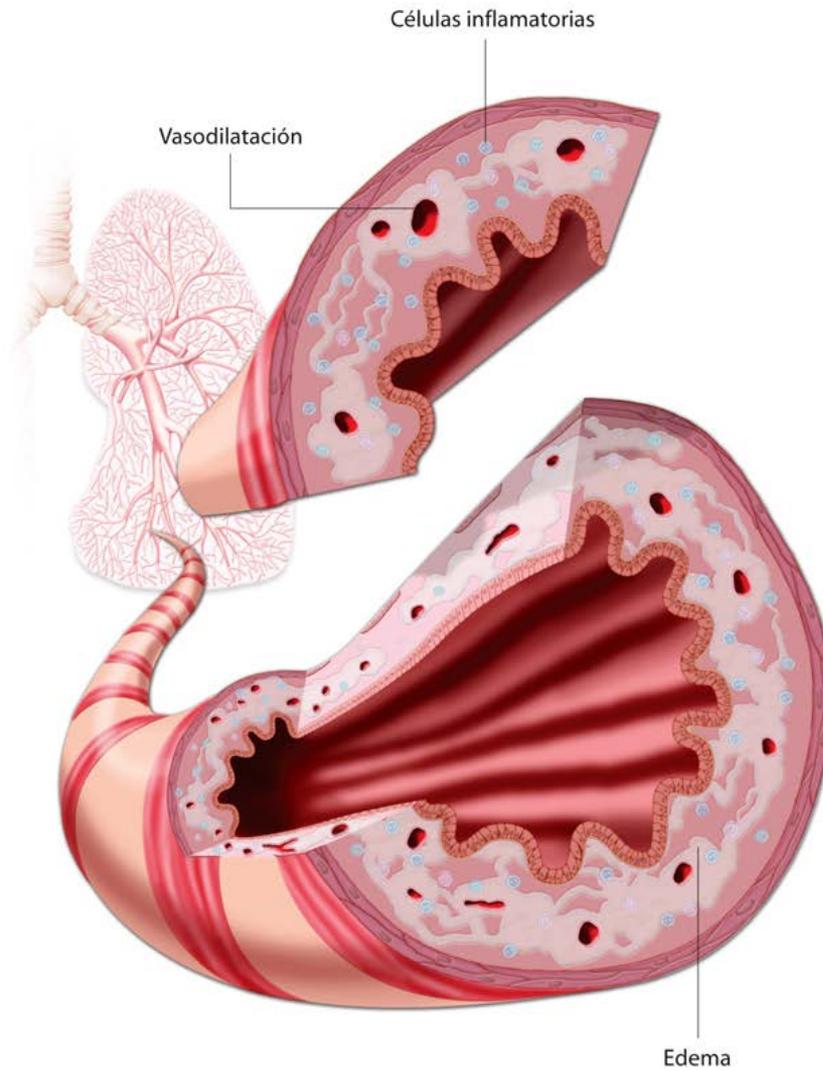


Pathogenesis of asthma

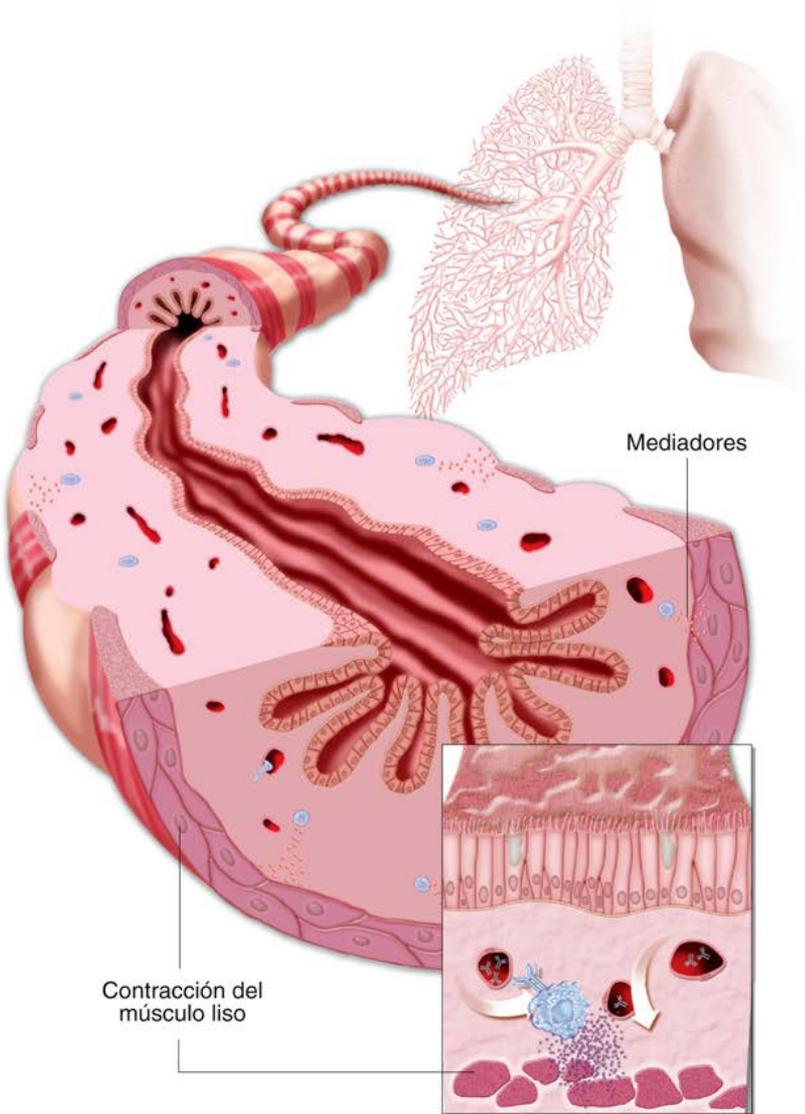




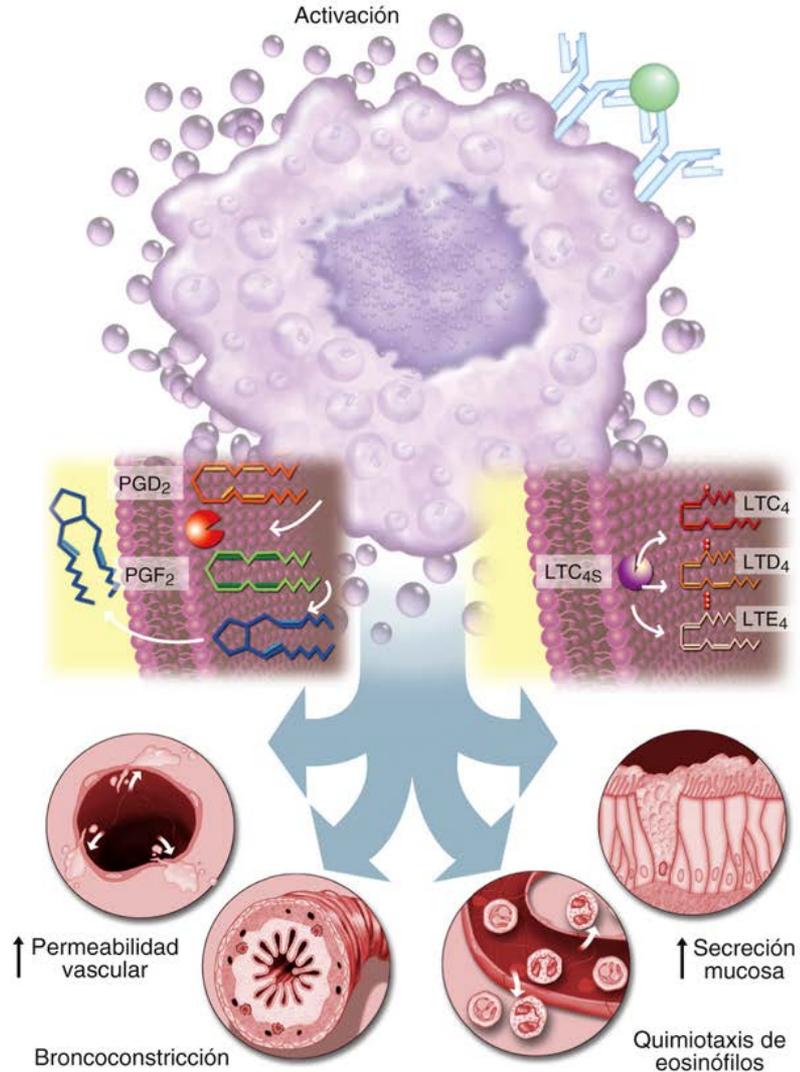
Inflamación bronquial en el asma ■



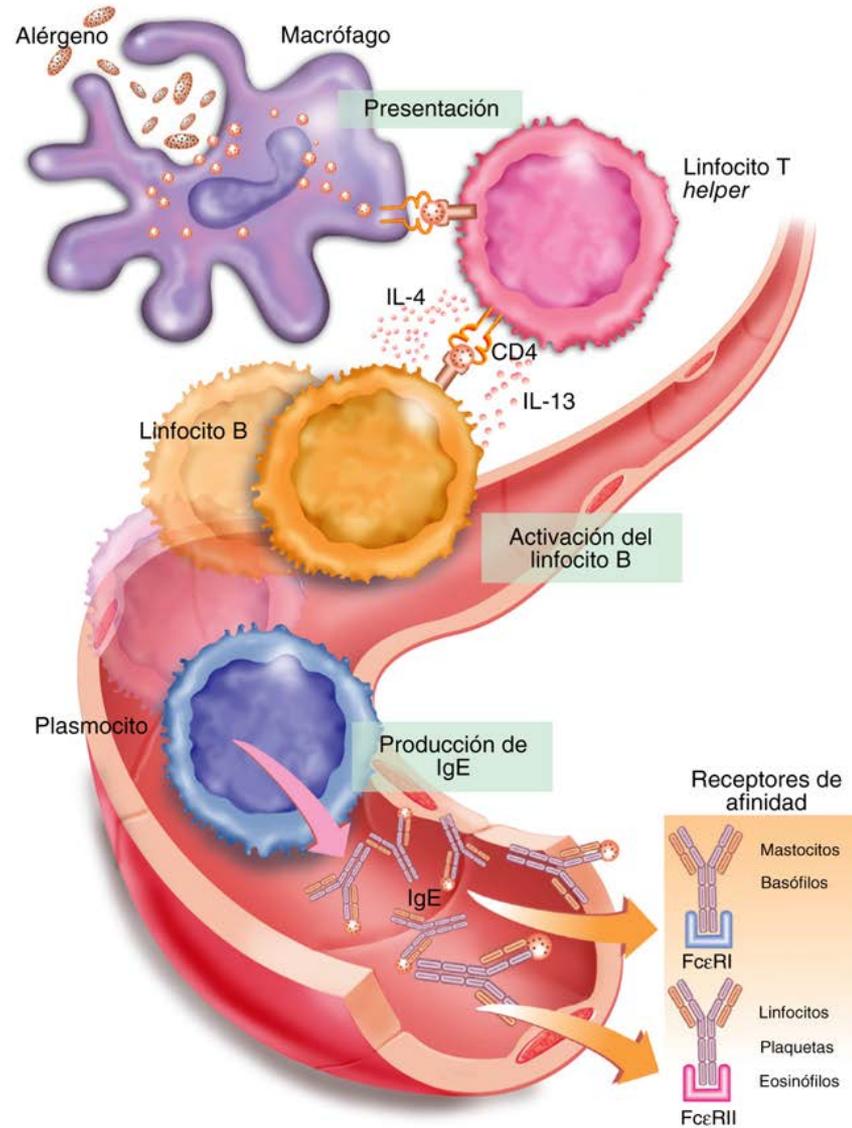
Broncoconstricción en el asma ■



Acción de las prostaglandinas y los leucotrienos en la inflamación bronquial



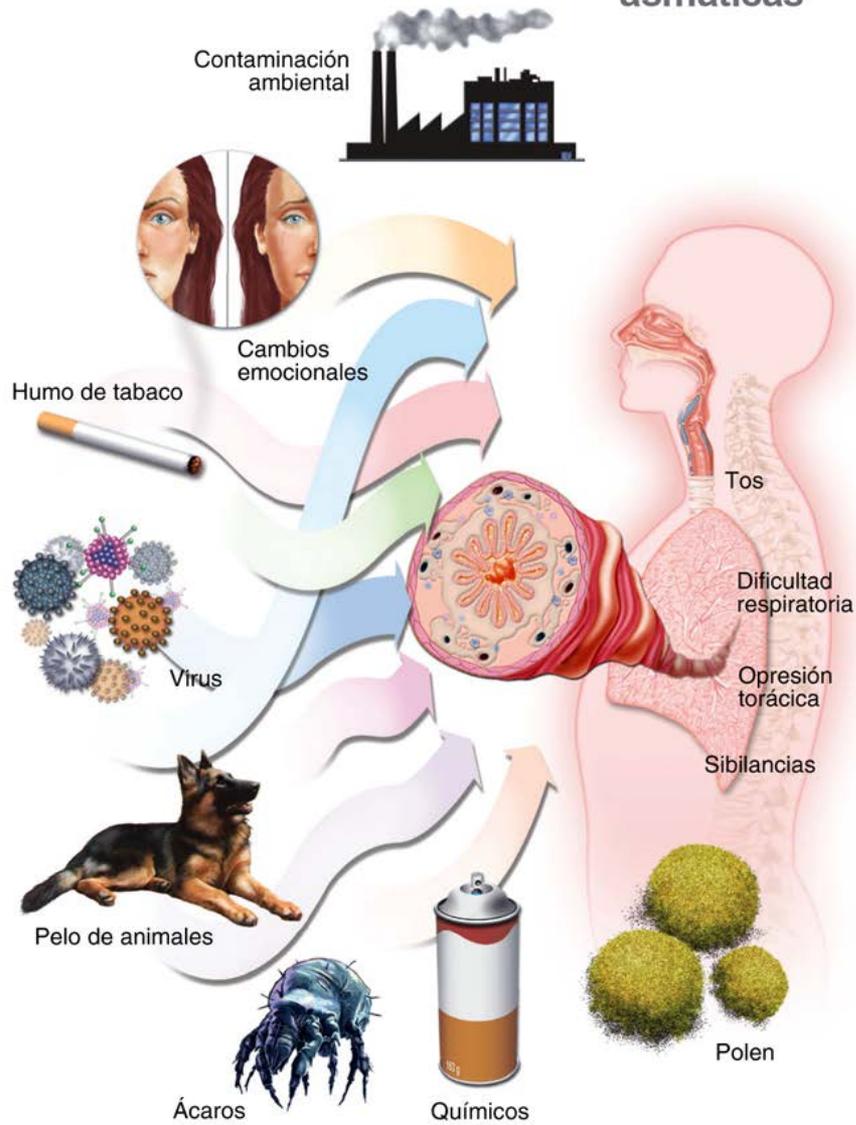
La producción de inmunoglobulina E ■



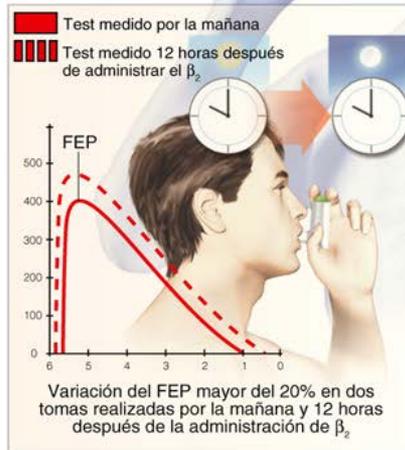
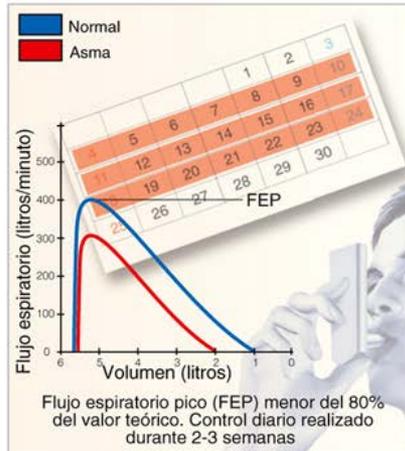
FENOTIPOS, ENDOTIPOS Y SIGNOS INFLAMATORIOS REPRESENTATIVOS

- I.- Adultos con asma severa. Inicio temprano de enfermedad alérgica. Predominio de T_H2 . Eosinófilos elevados vía aérea, mastocitos, IGE. Elevación del óxido nítrico exhalado (FENO). Vía T_H2 activa.
- II.- Inicio vida adulta, eosinofilia notable en ausencia de otras alergias. La vía T_H2 es importante también con aumento de interleuquinas IL-4, IL-5. y IL-13-
- III.- Inducida por ejercicio. Mastocitos juegan un papel importante
- IV.- Mínima respuesta T_H2 . Obesidad.
- V.- Mínima respuesta T_H2 . Neutrofilia en esputos y respuesta T_H17 .

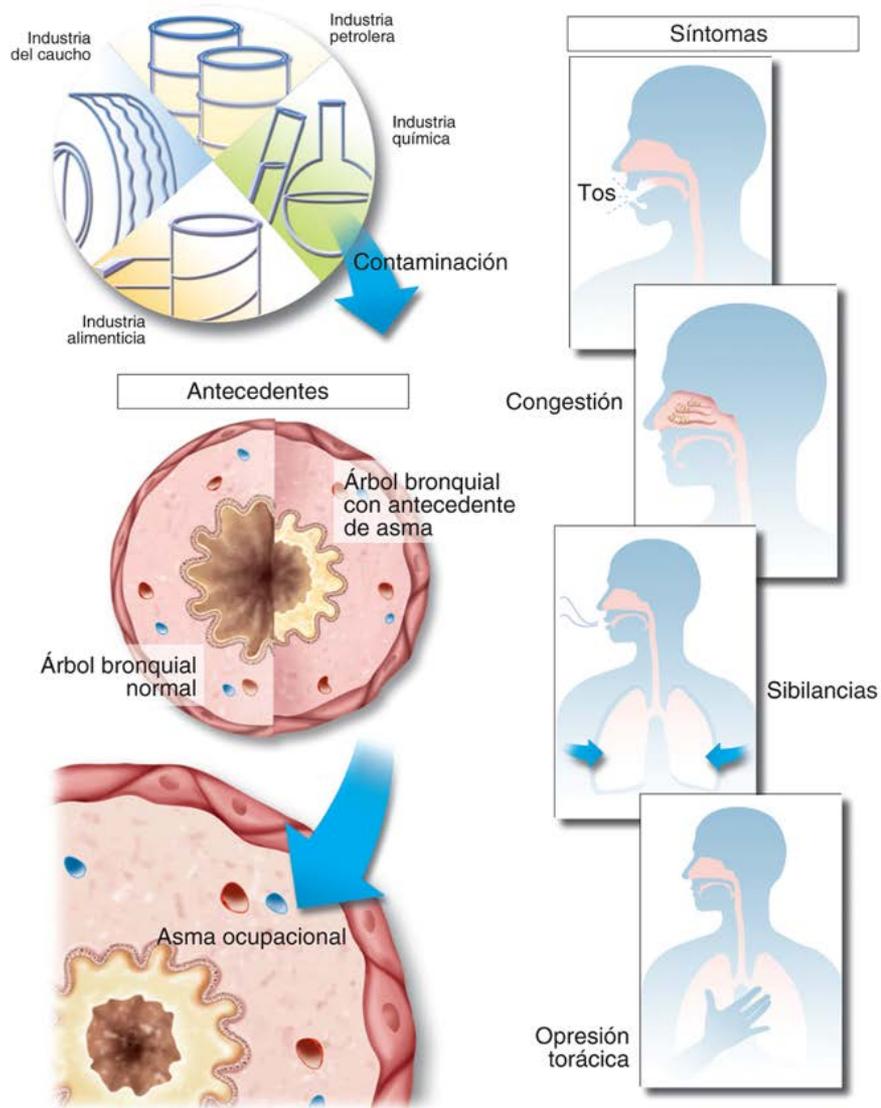
Factores precipitantes de las crisis asmáticas ■



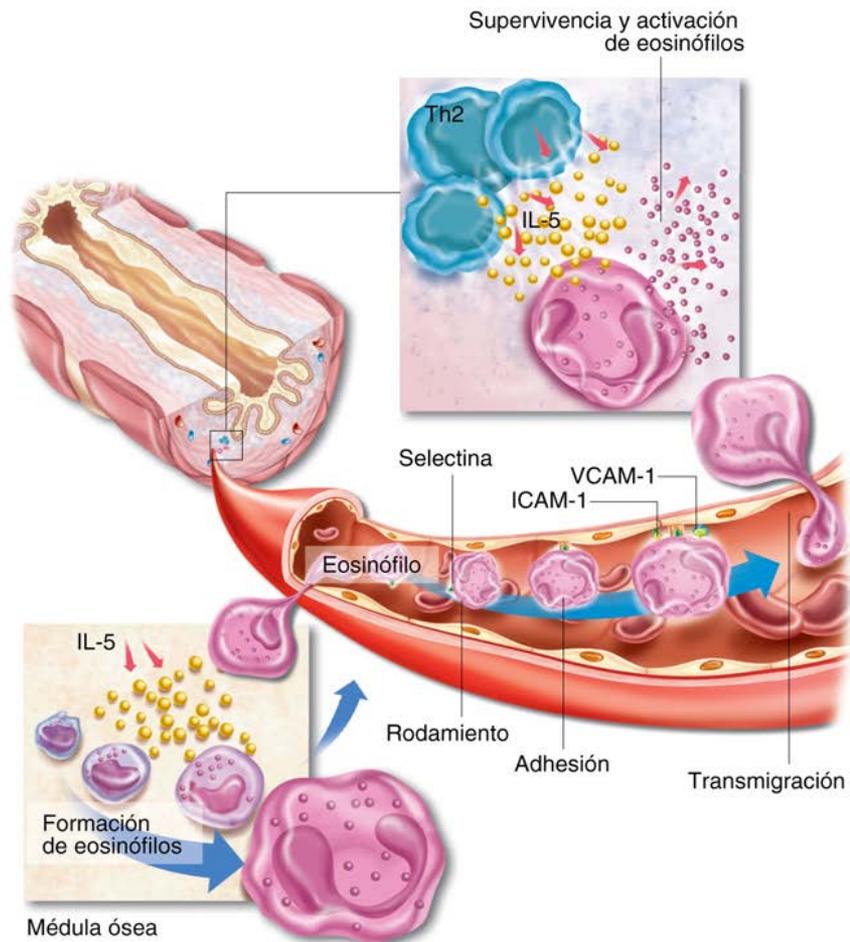
Diagnóstico de asma bronquial ■



Asma ocupacional ■



Fase tardía de la reacción inflamatoria: ■ activación de eosinófilos



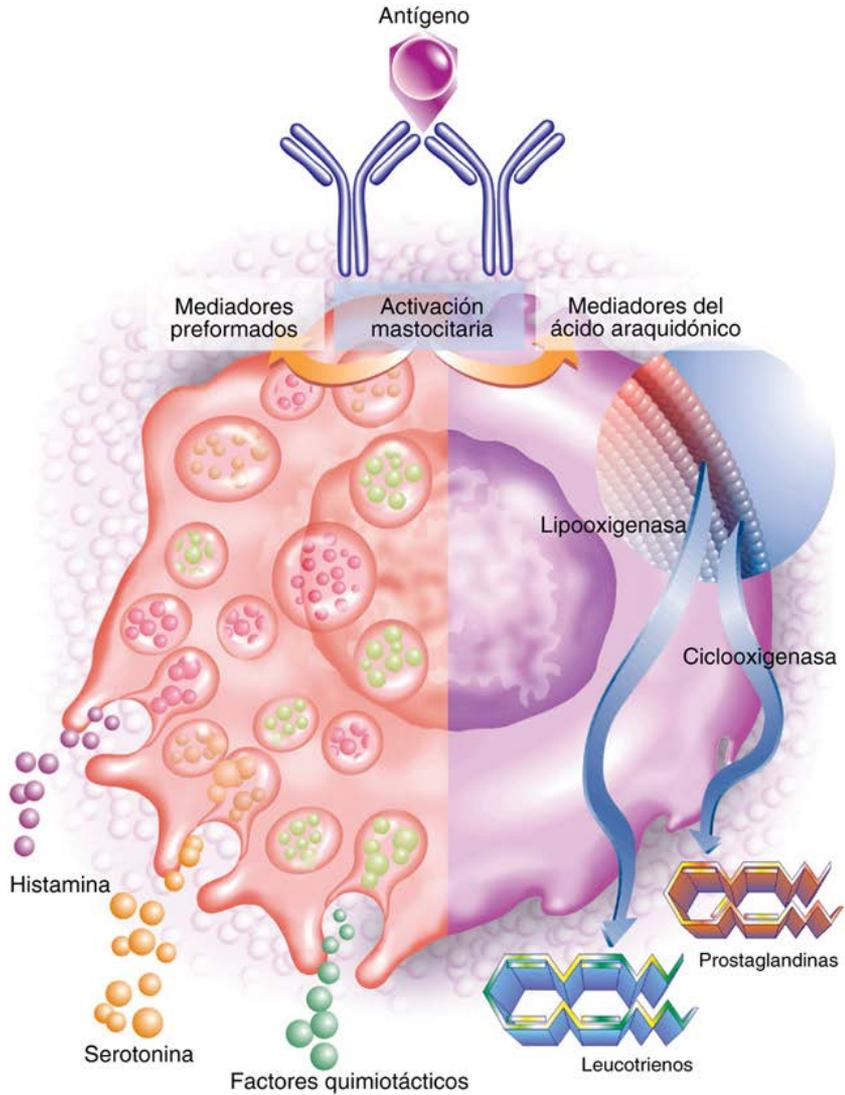
Proteína básica mayor

Broncodilatación.
Daño del epitelio bronquial.
Desgranulación de mastocitos y basófilos.

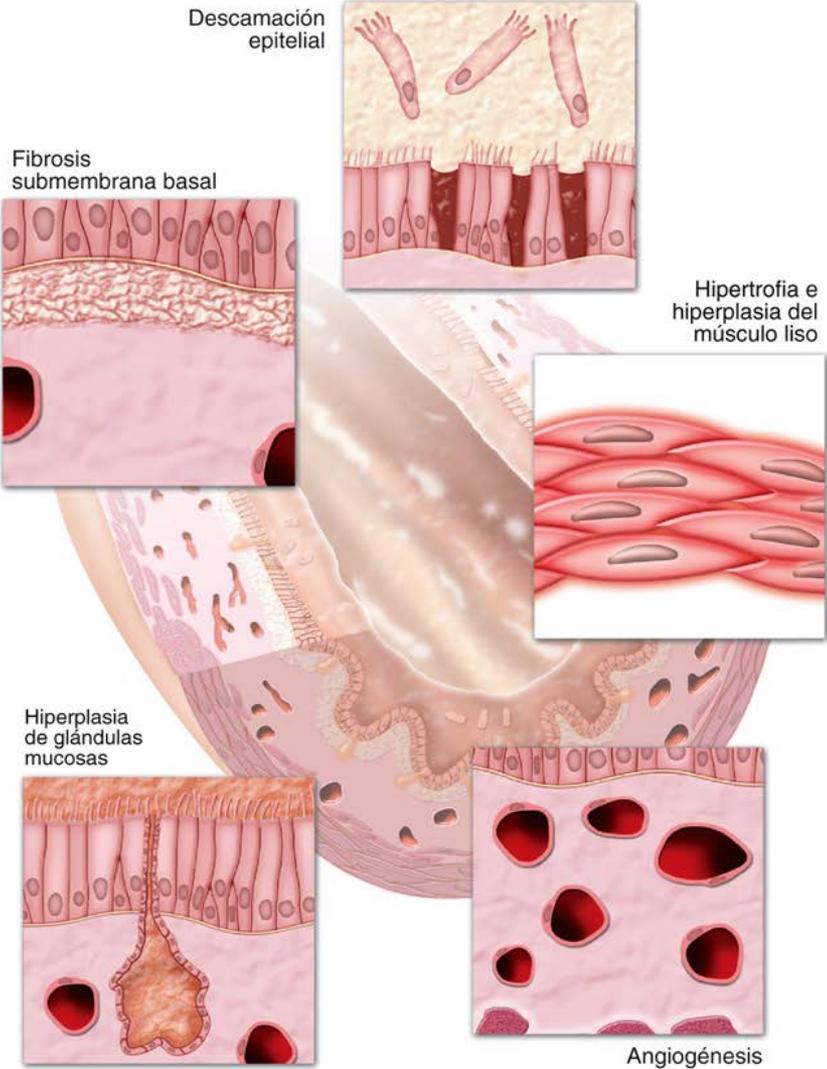
Leucotrienos

Aumento de la permeabilidad vascular.
Contracción del músculo liso.
Aumento de supervivencia de los eosinófilos.

Mediadores mastocitarios ■



Remodelación bronquial ■



Clasificación del asma bronquial

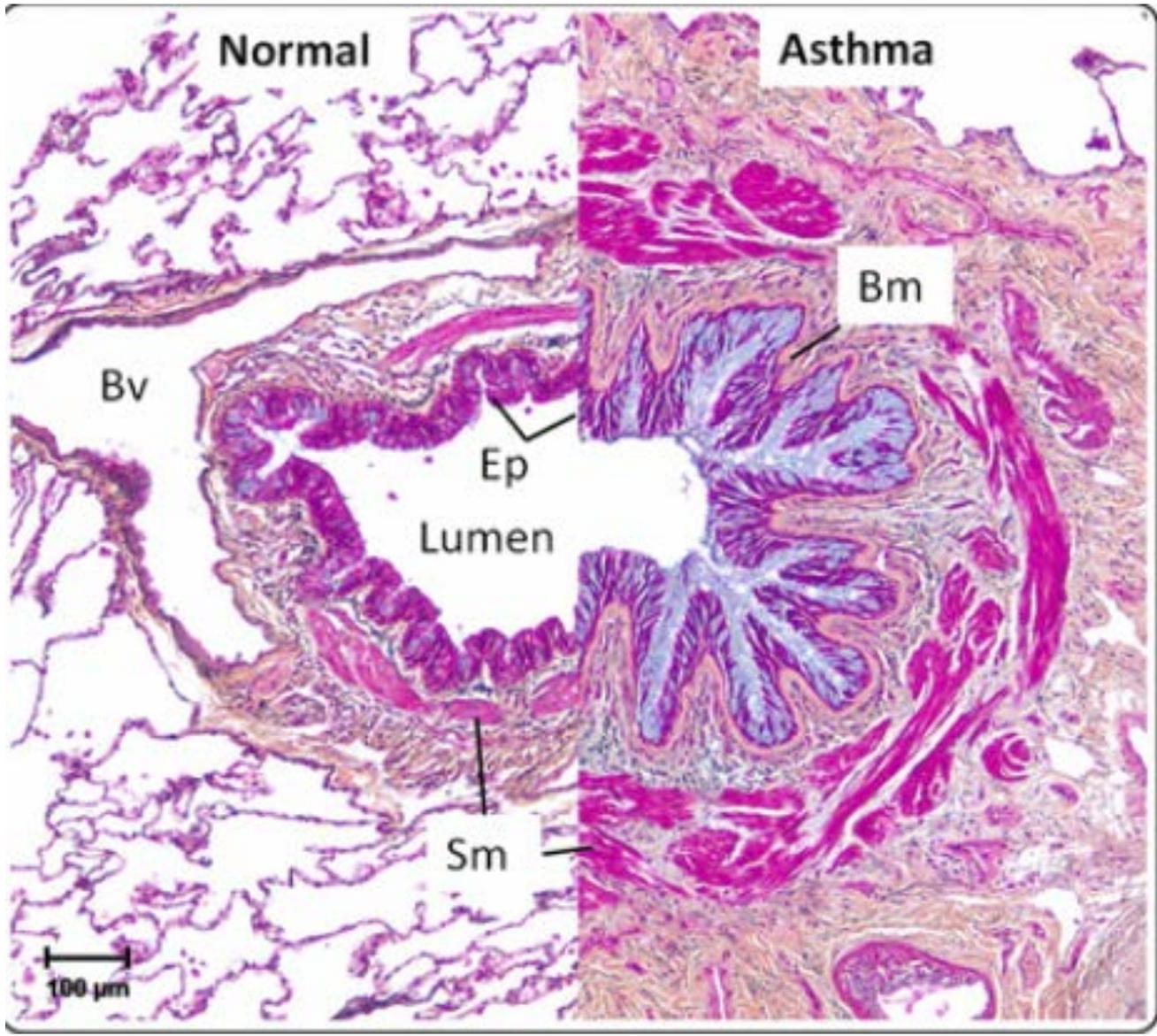
	Leve intermitente*	Leve persistente	Moderada persistente	Grave persistente
Cuadro** clínico	· Síntomas \leq 2 días por semana	· Síntomas > 2 veces por semana, aunque < 1 vez por día	· Síntomas diarios	· Síntomas continuos
	· Asintomático y FEM normal entre las exacerbaciones	· Las exacerbaciones pueden alterar las actividades diarias	· Exacerbaciones > 2 veces por semana	· Limitaciones en la actividad física
	· Exacerbaciones breves (de escasas horas a días); la intensidad puede variar		· Las exacerbaciones pueden afectar la actividad diaria	· Exacerbaciones frecuentes
	· Síntomas nocturnos < 2 veces al mes	· Síntomas nocturnos > 2 veces al mes	· Síntomas nocturnos > 1 vez por semana	· Síntomas nocturnos frecuentes
Función pulmonar	· VEF ₁ o FEM > 80% del teórico	· VEF ₁ o FEM \geq 80% del teórico	· VEF ₁ o FEM > 60 - < 80% del teórico	· VEF ₁ o FEM \leq 60% del teórico
	· Variabilidad del FEM < 20%	· Variabilidad del FEM 20% - 30%	· Variabilidad del FEM > 30%	· Variabilidad del FEM > 30%

* Algunos pacientes con asma intermitente pueden presentar crisis potencialmente letales separadas por períodos asintomáticos largos y con función normal.

** En cualquier grado de gravedad pueden presentarse exacerbaciones leves, moderadas o graves.

FEM (lts/seg); flujo espiratorio máximo.

VEF₁ (mililitros); volumen espiratorio máximo en el primer segundo.



Normal

Asthma

Bv

Ep

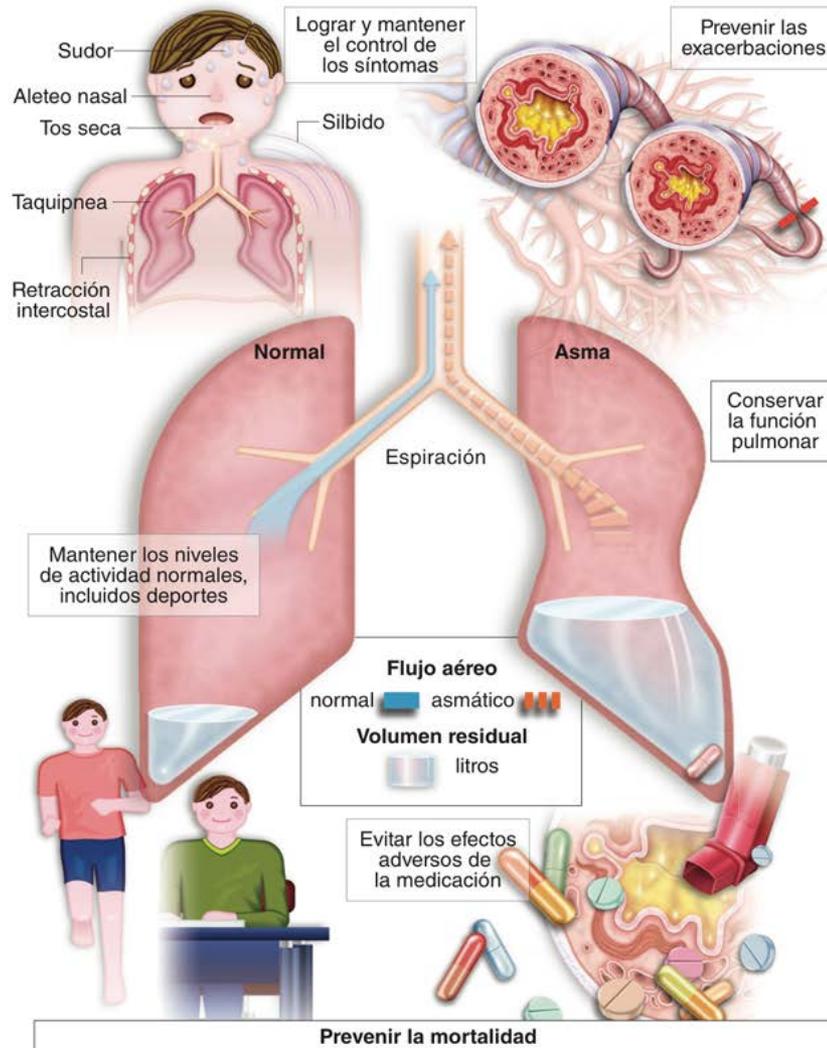
Lumen

Bm

Sm

100 μm

Objetivos de la terapéutica ■ del asma bronquial



TRATAMIENTO

Medidas generales -no exposición

Vacunas

Broncodilatadores **AgonistasBeta2 adrenérgicos.**

Inmediatos:Albuterol, Pirbuterol,
Levalbuterol

Lentos: Arfomoterol

-Anticolinérgicos

Corticoides inhalados y sistémicos

Antihistamínicos

Antileucotrienos

Anticuerpos anti IGE

Inhibidores de lipoxigenasa. Zileuton

Antagonistas de leucotrienos

TRATAMIENTOS EN DESARROLLO

MODULACIÓN DE CITOKINAS ----- OMALIZUMAB

IL-5 ----- MEPOLIZUMAB Y
RESLIZUMAB

IL-4 Y IL-13----- NEBULIZED IL-4R

IL-17----- BRODALUMAB

ANTAGONISTA DEL OLIGONUCLRÓTIDO CCR

AGONISTA DEL RECEPTOR TOLKK-LIKE 9 QbG10

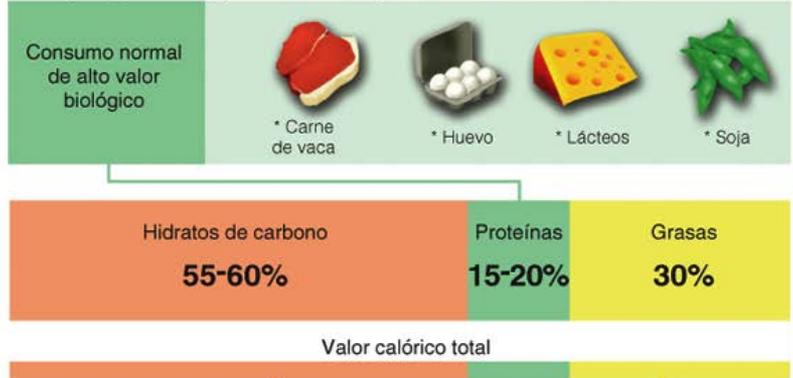
INHIBIDORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA POR T_H2

RECOMENDACIONES GENERALES

Dietoterapia y dietas hipocalóricas

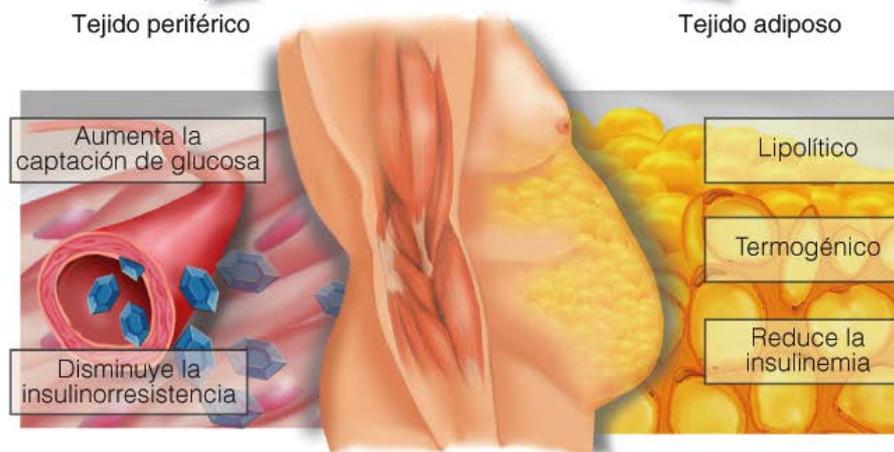
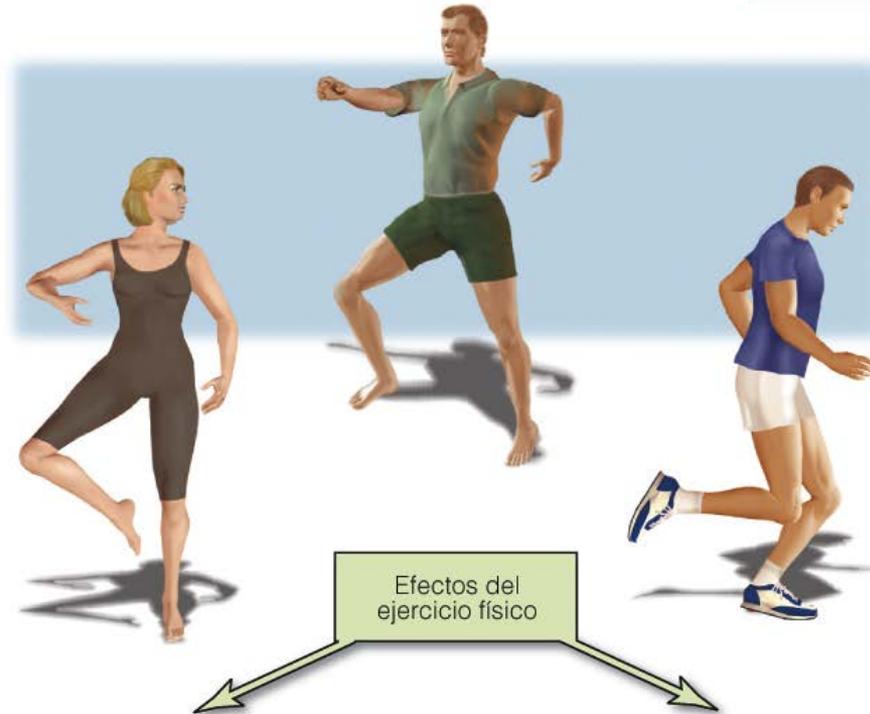


Principios generales para una dieta equilibrada

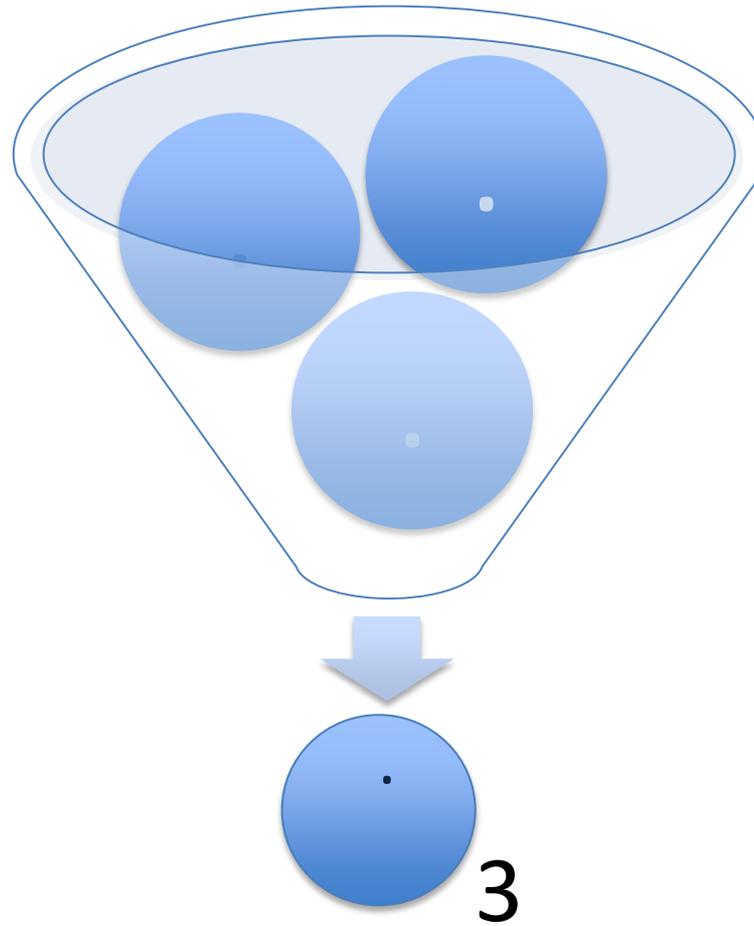




La actividad física



OZONOTERAPIA



TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO



Aspectos interesantes en la patogenia

- Los linfocitos B participan como presentadores de antígeno.
- Se plantea que la discapacidad en la EM depende del daño axonal y éste a su vez está en estrecha relación al estrés oxidativo.
- Algunos estudios han planteado que el antígeno en la EM puede tener origen lipídico. En concreto, se han analizado tres formas de fosfatidil colina oxidada y fosfolípidos oxidados.
- Los fosfolípidos oxidados promueven el proceso inflamatorio en la EM.

Acciones del ozono

Incrementa la actividad antioxidante.

Aumenta la producción de ATP.

Mejora la circulación.

Incrementa la liberación de oxígeno en los tejidos (+ 2-3 DPG).

Regula respuesta inmune.

Germicida.

Vías de administración

En el caso de las enfermedades que nos ocupan deben ser las vías que tienen acción sistémica.

- Autohemoterapia mayor.
- Insuflación rectal.
- Solución salina ozonizada

Dosis

Evaluación clínica de riesgo de estrés oxidativo presente.

- Edad.
- Hábitos tóxicos.
- App.
- Diagnóstico actual y co-morbilidad.

Riesgo

• ALTO

• MEDIO

• BAJO

Si riesgo alto, debe hacerse tratamiento
antioxidante previo.

Dieta



Medicamentos



Pacientes con riesgo medio o en aquellos que se les dio tratamiento previo con antioxidantes

Autohemoterapia mayor

Ozono 10 $\mu\text{g/ml}$ 50ml=500 μg total: 1 sesión.

Ozono 10 $\mu\text{g/ml}$ 100ml=1000 μg total: 2 sesiones.

Ozono 15 $\mu\text{g/ml}$ 100ml=1500 μg total: 2 sesiones.

Ozono 20 $\mu\text{g/ml}$ 100ml=2000 μg total: 2 sesiones.

Ozono 25 $\mu\text{g/ml}$ 100ml=2500 μg total: 2 sesiones.

Ozono 30 $\mu\text{g/ml}$ 100ml=3000 μg total: 3 sesiones

Ozono 35 $\mu\text{g/ml}$ 120ml=3700 μg total: 3 sesiones

Pacientes con riesgo bajo Autohemoterapia mayor

Ozono 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 100ml=1500 μg total: 2 sesiones.

Ozono 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 100ml=2000 μg total: 3 sesiones.

Ozono 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 100ml=2500 μg total: 3 sesiones.

Ozono 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 100ml=3000 μg total: 3 sesiones.

Ozono 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 100ml=3700 μg total: 3 sesiones.

El resto de sesiones se puede mantener esta dosis o incrementarla hasta 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ según la evolución de cada paciente.

Pacientes con riesgo medio o en aquellos que se les dio tratamiento previo con antioxidantes

Insuflación rectal

Ozono 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 100ml=1000 μg total: 2 sesiones.

Ozono 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 150ml=1800 μg total: 3 sesiones.

Ozono 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 200ml=4000 μg total: 5 sesiones.

Ozono 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 200ml=5000 μg total: 5 sesiones.

Ozono 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 200ml=3000 μg total: 5 sesiones

Pacientes con riesgo bajo

Insuflación rectal

Ozono 15 $\mu\text{g/ml}$ 150ml=2250 μg total: 2 sesiones.

Ozono 15 $\mu\text{g/ml}$ 200ml=3000 μg total: 3 sesiones.

Ozono 25 $\mu\text{g/ml}$ 200ml=5000 μg total: 5 sesiones.

Ozono 35 $\mu\text{g/ml}$ 200ml=7000 μg total: 5 sesiones.

Ozono 40 $\mu\text{g/ml}$ 200ml=8000 μg total: 5 sesiones

Conversión de valores a tener en cuenta.

- Glucosa $1\text{mmol} = 18,1\text{mg/dl}$
- Colesteroles $1\text{mg} = 0.02586\text{ mmol}$
- Pulgadas a cm $1'' = 2,54\text{cm} / 1\text{cm} = 0,39''$
- $\text{IMC} = \text{Talla}^2(\text{cm}) / \text{Peso}(\text{kg})$